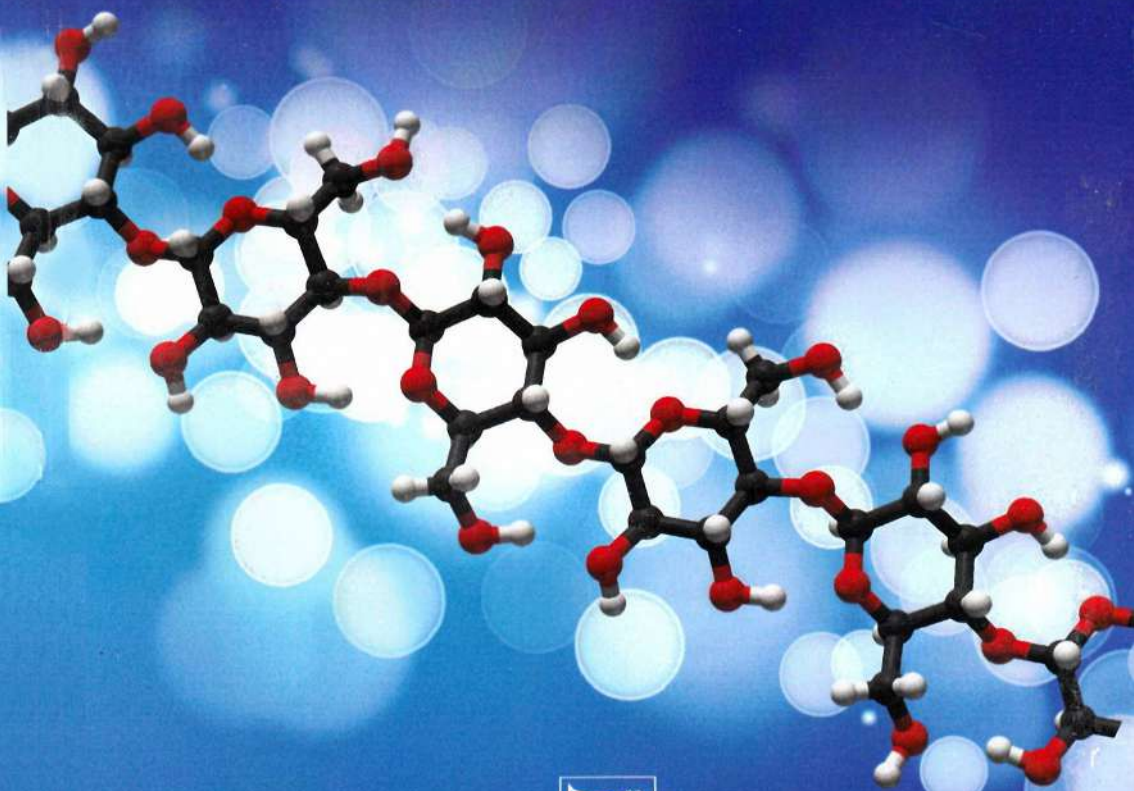


А.А. Атаханов, А.А. Сарымсаков, С.Ш. Рашидова

Наносистемы целлюлозы и серебра: синтез, структура, свойства



МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ УЗБЕКИСТАНА
им. МИРЗО УЛУГБЕКА

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ХИМИИ И ФИЗИКИ
ПОЛИМЕРОВ

А.А. Атаханов, А.А. Сарымсаков, С.Ш. Рашидова

НАНОСИСТЕМЫ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ И СЕРЕБРА: СИНТЕЗ, СТРУКТУРА, СВОЙСТВА



Издательство «Фан»
Академии наук Республики Узбекистан
Ташкент – 2016

УДК 661.728-022.532

ББК 35.77

A 92

В книге представлены сопоставительные результаты исследований микро- и наночастиц целлюлозы и их производных, а так же выявлены пути формирования наночастиц серебра в структуре NaКМЦ и их стабилизация, а так же возможности получения полимерных форм бактерицидных препаратов, содержащих наночастицы серебра. В первом разделе монографии представлены результаты исследований влияния размера частиц целлюлозы на её реакционную способность, структуру и физико-химические свойства. Второй раздел монографии посвящен исследованию возможности формирования наночастиц серебра в структуре целлюлозы и её водорастворимого производного Na-карбоксиметилцеллюлозы.

Монография рассчитана для научных работников, бакалавров и магистров, интересующихся проблемами синтеза, структуры и свойств микро- и наноцеллюлозы, а так же производных целлюлозы, содержащих наночастицы серебра, обладающих бактерицидными свойствами.

*Монография подготовлена в рамках фундаментального проекта
ФА-Ф7-Т-008 «Взаимосвязь специальных свойств нанополимерных систем с
условиями синтеза и модификации природных и синтетических полимеров»,
финансируемого ГК по координации развития науки и технологий при КМ РУз*

In this book comparative results of researches on micro- and nanoparticles cellulose and their derivatives and as well as the formation ways of silver nanoparticle in structure of Na-CMC and their stabilization are presented and as well as the possibility of obtaining of polymeric forms of the bactericidal preparations contained silver nanoparticles. In the first chapter of the monograph results of investigations of influence the size of cellulose particles on its reactionary ability structure and physic-chemical properties are presented. The second chapter of the monograph is devoted on investigation of possibility of formation silver nanoparticles in structure of cellulose and its water-soluble derivative Na-carboxymethylcellulose.

The monograph is directed for bachelors, masters and scientific investigators of the interested by problems of synthesis, structure and properties micro- and nanocellulose, and as the derivatives of cellulose contained silver nanoparticles, possessing bactericidal properties.

Ответственный редактор:

доктор химических наук, профессор *Г. Рахманбердиев*

Рецензенты:

доктор химических наук, профессор *А.С. Тураев*

доктор медицинских наук *Р.А. Садыков*

ISBN 978-9943-19-391-8

©А.А.Атаханов, А.А.Сарымсаков, С.Ш.Рашидова, 2016 г.

©Издательство "Фан" АН РУз, 2016 г.

Предисловие

С развитием нанотехнологии в последние годы сильно возрос интерес наноструктурированным полимерным препаратам и изделиям медицинского назначения, подверженных в организме биоразложению и биоразложению.

В данном аспекте представляет большой научный практический интерес гетероцепные природные полимеры как целлюлоза и её производные, хитозан, пектин, крахмал и др.

У истоков развития науки о полимерах, в частности природного полимера целлюлозы и её производных, стояли такие ученые с мировым именем, как Н.Никитин, З.А.Роговин, Н.М.Байклз, Л.Сегал и др.

В Республике развитие полимерной науки, в частности химии и технологии целлюлозы и её производных, связано с именем академика Х.У.Усманова.

В настоящее время исследования, начатые академиком Х.У.Усмановым активно продолжают его учениками, в частности в направлении нанохимии, нанофизики и нанотехнологии целлюлозы, и её производных.

Первый раздел монографии посвящен получению, установлению структуры, изучению свойств микрокристаллической целлюлозы и наноцеллюлозы.

Второй раздел монографии посвящен лекарственным полимерам и покрытиям с лечебным действием, созданным на основе производных целлюлозы и наночастиц серебра.

В книге освещены пути формирования и стабилизации наночастиц серебра в структуре целлюлозы и её производных, результаты исследований состава, структуры, физико-химических и медико-биологических свойств ряда лекарственных препаратов и медицинских изделий на основе наночастиц серебра, сформированных в структуре целлюлозы и её производных, в получении которых активное участие принимал ст.н.с. НИЦХФП при НУУз Х.Э.Юнусов.

Синтез, исследование состава, структуры и свойств препаратов, представленных в монографии проведены в НИЦХФП при НУУз, медико-биологические, токсикологические испытания проведены в ТМА МЗ РУз, РЦЭМП МЗ РУз и лаборатории санитарии и профзаболеваний МЗ РУз и Института микробиологии АН РУз.

Монография написана на основе научных результатов, полученных в рамках и финансовой поддержке фундаментального проекта ФА-Ф7-Т-008 «Взаимосвязь специальных свойств нанополимерных систем с условиями синтеза и модификации природных и синтетических полимеров».

Монография предназначена для химиков, биологов, медиков, интересующихся проблемами синтеза, изучения состава, структуры и

свойств нанопроизводных целлюлозы, медико-биологических свойств полимерных форм наночастиц серебра, обладающих бактерицидными свойствами.

Список использованных определений, обозначений и сокращений

АТФ – аденозинтрифосфат
БАС – биологически активные соединения
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГУКЛС и МТ МЗ РУз – Главное управление по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники Министерства здравоохранения Республики Узбекистан
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОБ – доклиническая оценка безопасности
КМЦ – карбоксиметилцеллюлоза
ЛВ – лекарственные вещества
ЛП – лекарственные полимеры
МИК – минимальная ингибирующая концентрация
МКЦ – микрокристаллическая целлюлоза
ММ – молекулярная масса
ММР – молекулярно-массовое распределение
НС – наноструктура
НЦ – наноцеллюлоза
НЧ – наночастицы
НЧС – наночастицы серебра
НЧЦ – наночастица целлюлозы
ПВП – поливинилпирролидон
ПП – полипропилен
ПТФЭ – политетрафторэтилен
ПЭГ – полиэтиленоксид
ПЭМ – просвечивающий электронный микроскоп
ПЭТФ – полиэтилентетрафталат
СВЧ – сверхвысокочастотное
СЗ – степень замещения
СК – степень кристалличности
СП – степень полимеризации
ТПМК – тройные полимер-металлкомплексы
УЗ – ультразвук
УФ – ультрафиолет
Х/б – хлопчатобумажный (ая)
ХЦ – хлопковая целлюлоза
Na-КМЦ – натрий карбоксиметилцеллюлоза

Раздел

О взаимосвязи свойств целлюлозы от размерности ее частиц

- 1.1. Введение
- 1.2. Основные способы получения микро-
и нанопроизводных целлюлозы
- 1.3. Воздействие различных физических действий
на структуру и свойства микро-
и нанокристаллическую целлюлозу
- 1.4. Получение, свойства и структура наноцеллюлозы
- 1.5. Сравнительные исследования физико-
химических свойств целлюлозы,
микрокристаллической целлюлозы
и наноцеллюлозы
- 1.6. Возможные области применения
наноматериалов на основе целлюлозы
и ее производных
- 1.7. Разработка практических рекомендаций на
создание нового поколения биологически
активных препаратов на основе наночастиц
целлюлозы и их функционализированных
производных

Раздел 1.

О взаимосвязи свойств целлюлозы от размерности ее частиц

1.1. Введение

Принимая во внимание, что нанотехнология представляет собой новую развивающуюся область, применение которой актуально в химической, нефтехимической, медицинской, фармацевтической промышленности, в частности, в катализе, тонком органическом синтезе, белковой хроматографии, иммобилизации ферментов, мембранной технологии, создании новых лекарственных препаратов и т.д. и учитывая, что это быстро развивающаяся область, которая открывает совершенно новые возможности для проведения химических процессов, в том числе в области производства препаратов в промышленном масштабе, чрезвычайно актуальными являются исследования, направленные на установление зависимостей структуры и свойств наносистем на основе природных и синтетических полимеров.

Получение частиц, имеющих наноразмеры, изучение процессов их формирования, взаимодействия со средой в которой они формируются, изучение их свойств и создание нанотехнологий на этой базе дают возможность получать материалы с уникальными эксплуатационными характеристиками. С этой точки зрения особый интерес представляют природные полимерные системы, где наночастицы и наноструктуры образуются в результате самоорганизации макромолекул в процессах синтеза и биосинтеза, модификации и деструкции полимеров.

Информация о способах получения, структурных особенностях, зависимости структуры и свойств от источника получения, возможностях модификации, и других характеристиках наночастиц природных полимеров, в частности, полисахаридов, ограничены.

Природный полисахарид как целлюлоза является наиболее широко распространенным и возобновляемым, имеющим широчайшее

применение в самых разных сферах промышленности и народного хозяйства.

В последние годы особое внимание стало уделяться созданию нанополимерных систем на основе природных полимеров и их производных. Поэтому исключительно важным и актуальным является разработка экспериментальных методов создания наночастиц и наноструктур в таких полимерах, определение возможностей их химической и физической модификации, и смесях на их основе, исходя из критериев термодинамических параметров, особенностей молекулярной и надмолекулярной организации, молекулярной массы, различных внешних факторов воздействия и т.д. для получения на их основе полимерных материалов с уникальными свойствами.

Выделение и формирование микро- и наночастиц из целлюлозы, а также ее производных, оценки их структуры и свойств физико-химическими и физическими методами, представляет несомненный научный интерес, как с точки зрения установления взаимосвязи между молекулярной структурой цепей полисахаридов, так и с точки зрения полимераналогичных превращений, их надмолекулярная организация и характеристики полученных из них наночастиц.

1.2. Основные способы получения микро- и нанопроизводных целлюлозы

Процесс гетерогенного гидролиза целлюлозных материалов изучен очень детально. Хорошо известны работы Баттисты, Шаркова, Рэнби, Марчессо, Усманова Х.У. и многих др. авторов [1-5]. В процессе гидролиза из целлюлозы удаляется значительная часть аморфной фракции. Оставшийся продукт представляет собой высококристаллическую целлюлозу с низкой предельной степенью полимеризацией, величина которой определяется типом исходной целлюлозы. Очень длительное и интенсивное механическое или ультразвуковое диспергирование может привести к распаду микрокристаллической целлюлозы на целлюлозные кристаллиты, длина которых для природной целлюлозы составляет $600 \div 1000 \text{ \AA}$, а для гидратцеллюлозы - $400 \div 700 \text{ \AA}$.

При механодеструкции, когда не происходит удаление аморфной фракции, получают препараты с более низкой степенью кристалличности, и более высокой, как правило, степенью полимеризации, равной $600 \div 1000$. Оба типа тонкодисперсной целлюлозы как микрокри-

сталлическая целлюлоза, так и порошковая целлюлоза представляют значительный интерес для самых различных областей промышленности, что обусловлено глубокими различиями в их структуре и свойствах.

Сочетание гидролитической деструкции с механической деструкцией дает продукты с промежуточными степенями кристалличности и полимеризации.

Существуют ряд других способов получения тонкодисперсной целлюлозы: термоокислительная деструкция, деструкция под действием УФ- и ионизирующих излучений, ферментативная деструкция, делигнификация древесной муки, предварительное окисление, а также сшивка (перед механическим измельчением). Но эти методы пока не нашли широкого распространения из-за незначительных выходов целевых продуктов.

В США ряд фирм, в частности «American Viscose corporation», выпускает тонкодисперсную целлюлозу различных марок. Развито производство микрокристаллической целлюлозы в Японии, Италии, Германии.

Авторами работ [6] исследована возможность получения порошкообразной целлюлозы из хлопковой и древесной целлюлозы. В качестве деструктирующего раствора использовали водные растворы серной и азотной кислот. На основании проведенных исследований определены условия гидролиза для получения порошкообразной целлюлозы, которую можно использовать в пищевой промышленности.

Микрокристаллическую целлюлозу можно получить методом реакционной экструзии [7]. Если говорить о перспективах получения целлюлозы в тонкодисперсном состоянии, то в ближайшие годы основными способами останутся гидролитическая и механическая деструкция, а также их сочетание в различных вариантах. Несмотря на определенные недостатки, только кислотный гидролиз дает возможность получать продукты с максимальной кристалличностью, высокой чистотой, химической однородностью и выходом. Такие продукты особенно необходимы для использования в фармацевтической промышленности, в качестве наполнителя и связующего при производстве носителей лекарственных препаратов, при изготовлении сорбентов для хроматографии и т.п. Метод гидролиза дает возможность варьировать качество продукта путем изменения таких параметров, как температура реакции и продолжительность, концентрация реагентов, а также тип кислоты.

Одним из эффективных способов деструкции целлюлозы для выделения микрокристаллической целлюлозы является гетерогенный гидролиз [8]. Для этого обычно используют раствор хлористоводородной кислоты. Эта кислота отличается высоким коэффициентом каталитической активности. Каталитическая активность соляной кислоты в два раза больше, чем у серной и в четыре раза, чем у азотной кислоты. Однако, если при гидролизе беленой целлюлозы снижать модуль для повышения производительности или повышать продолжительность реакции для выравнивания и снижения дисперсности частиц, то резко снижается белизна продукта.

Авторы работ [9], применяющие микрокристаллическую целлюлозу в продуктах питания и косметических средствах, получают порошок из водной суспензии целлюлозного волокна седиментацией в течение 24 часов. Полученный продукт способен удерживать более 300% воды.

Исследован гидролиз микрокристаллической целлюлозы [10] при $25\div 40^\circ\text{C}$ $31\div 70\%$ -ной H_2SO_4 . При концентрации кислоты более 62% происходит полное растворение целлюлозы за 4 часа. Определены кинетические характеристики процесса гидролиза.

Для получения микрокристаллической целлюлозы [11] хлопковую целлюлозу обрабатывают 4 н. HCl при $80 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 4 часов, продукт промывают для удаления остатков кислоты, измельчают и высушивают при 80°C . Установлено, что микрокристаллическая целлюлоза обладает приблизительно такими же физико-химическими свойствами, что и добавки, применяемые для таблетирования, в частности, лактоза, крахмал, а также их смеси.

Получены образцы микрокристаллической целлюлозы с различным соотношением кристаллических и аморфных областей и определены их свойства [12]. Исследованы рентгенограммы исходной и измельченной микрокристаллической целлюлозы, и установлено, что при измельчении микрокристаллы целлюлозы разрушаются. Кристалличность микрокристаллической целлюлозы составляет 63% и уменьшается при возрастании времени измельчения. При обработке тяжелой водой ОН-группы аморфных областей микрокристаллической целлюлозы быстро превращаются в ОД-группы в отличие от кристаллических областей. Кристалличность определяют сравнением площадей адсорбционных полос ОН- и ОД-групп. Удельная поверхность микрокристаллической целлюлозы, измеренная методом адсорбции водяных паров, возрастает при увеличении времени измельчения. Найдена корреляция между кристалличностью, измерен-

ной по ИК-спектрам, и удельной поверхностью, измеренной методом адсорбции водных паров.

Учитывая то, что микрокристаллическая целлюлоза в мировой практике в основном получают из целлюлозы, нами она получена классическим способом (кислотный гидролиз) и в качестве гидролизующего агента использована азотная кислота.

Сущность метода получения микрокристаллической целлюлозы заключается в гидролизе хлопковой целлюлозы водным раствором HNO_3 по технологии [13]. По данной технологии получена микрокристаллическая целлюлоза, путем варьирования температуры - $80\div 140^\circ\text{C}$, времени процесса гидролиза - $60\div 240$ мин и концентрации гидролизующего раствора HNO_3 - $20\div 50$ г/л.

Полученную гидролизованную целлюлозу промывали водой от избытка гидролизующего агента на вакуум-воронке до нейтральной реакции. После отжима полученную микрокристаллическую целлюлозу сушили на воздухе до $50\div 60\%$ влажности.

Диспергирование образцов микрокристаллической целлюлозы проводили на лабораторной мельнице типа КМ-1. Диспергированные образцы для анализов последовательно просеивали через сита с размерами 100, 71, 25 мкм.

Оптимальные условия получения микрокристаллической целлюлозы: концентрация HNO_3 – 30 г/л, температура - 110°C , продолжительность гидролиза – 210 мин, модуль - 1:15. Образцы микрокристаллической целлюлозы, полученные при этих условиях, обозначены как МКЦ-1.

С целью получения с наименьшим размером частиц МКЦ проведены сравнительные исследования мягкого гидролиза микрокристаллической целлюлозы водными растворами азотной, соляной и серной кислот. Изучено влияние концентрации гидролизующего агента на размерность частиц при температуре 110°C , продолжительности 60 мин.

Таблица 1.1

Качественные показатели образцов МКЦ-1

Время гидролиза, мин.	Выход, %	Размер частиц, мкм.	СП	СК, %
210	94	20-120	240	79

Таблица 1.2

**Влияние концентрации азотной кислоты на размерность
и потерю МКЦ**

Концентрация HNO_3 , %	Потеря, %	Средний размер, мкм			
		длина max	длина min	ширина max	ширина min
5	2	175	50	46,2	23
7	2,8	107	43	40	19
10	3,9	99	38	32	16

Таблица 1.3

**Влияние концентрации соляной кислоты на размерность
и потерю МКЦ**

Концентрация HCl , %	Потеря, %	Средний размер, мкм			
		длина max	длина min	ширина max	ширина min
5	1,1	119	52	51	33
7	1,7	109	48	46	27
10	2,2	103	42	42	20

Таблица 1.4

**Влияние концентрации серной кислоты на размерность
и потерю МКЦ**

Концентрация H_2SO_4 , %	Потеря, %	Средний размер, мкм			
		длина max	длина min	ширина max	ширина min
5	2,4	175	50	46,2	23
7	3,2	107	43	40	19
10	4,1	99	38	32	16

Как показали исследования, с увеличением концентрации кислот средний размер частиц уменьшается, а потеря увеличивается. При дальнейшем увеличении концентрации в более высокие значения (>20%) наблюдается продолжение уменьшения размера частиц до наноразмеров и выхода продукта, что в конечном итоге приводит полному растворению частиц целлюлозы. Обнаружено, что соляная кислота действует мягче, чем серная и азотная, что согласуется с данными, описанными в литературных источниках. Результаты показали возможность получения наноразмерных кристаллитов целлюлозы химическим методом, но при этом необходимо отметить, что выход продукта очень низкий.

1.3. Воздействие различных физических действий на структуру и свойства микро- и нанокристаллическую целлюлозу

Проведен поиск влияния физических действий на структуру, свойства и среднюю размерность частиц целлюлозы.

Рассмотрено непосредственное и длительное воздействие импульсного лазерного излучения (308, 532 и 1064 нм) на целлюлозу. Определена степень полимеризации. Показано, что после воздействия излучения лазера при длине волны 308 нм наблюдалось сильное разложение целлюлозы. При использовании излучения при длине волны 532 нм каких-либо химических изменений не обнаружено [14].

Современное производство целлюлозы, бумаги и картона характеризуется все возрастающим применением техники сверхвысокочастотного СВЧ излучений в технологическом процессе и для производственного контроля качественных показателей продукции целлюлозно-бумажного производства.

Связано это с тем, что СВЧ поле способно резко ускорить протекание различных химических реакций, выполнить быстрый объемный нагрев многих жидких и твердых веществ, повысить эффективность сушки, реализовать химические превращения, происходящие под влиянием термических и иных воздействий, медленно или не протекающие вовсе. Кроме того, в ряде случаев, СВЧ- излучение обеспечивает направленное модифицирование свойств того или иного твердого материала.

Преимущества СВЧ нагрева в отличие от других методов термообработки, связанных с внешним подводом тепла, обусловлены тем, что энергия электромагнитного поля преобразуется в тепло непосредственно в материале, обеспечивает его объемный нагрев независимо от теплопроводности.

В работе [15] авторами рассмотрены изменения свойств микрокристаллической целлюлозы, полученной из хлопковой целлюлозы азотнокислым способом, с использованием СВЧ излучений. Проведены структурные и физико-химические исследования образцов микрокристаллической целлюлозы, полученных традиционным и нетрадиционным способами с использованием СВЧ облучения. На основании ИК-спектроскопических исследований каких-либо

различий между образцами на молекулярном уровне не выявлены. При получении микрокристаллической целлюлозы традиционным и нетрадиционным способом СК образцов находится на одном уровне. Для выявления структурных особенностей микрокристаллической целлюлозы, полученных нейтральным методом, образцы обрабатывали медно-аммиачным раствором. Показано, что способность микрокристаллической целлюлозы к набуханию возрастает в пределах (21÷25%) по сравнению с хлопковым линтом (12%). Это связано с наличием большого количества дефектов, трещин в микрокристаллической целлюлозе.

Под действием микроволнового излучения изучены процессы мерсеризации хлопковой целлюлозы и ее карбоксиметилирования. Получаемая карбоксиметил-целлюлоза имеет более высокую степень замещения и однородность [16].

Авторами работ [17] изучено изменение кристалличности и размера кристаллитов набухшей в воде целлюлозы, обработанной микроволнами. Результаты ИК-спектроскопии показали, что микроволны не оказывают влияния на химическую структуру целлюлозы. Результаты изучения методом широкоугольной дифракции рентгеновских лучей показали, что целлюлоза-I содержит некристаллические и кристаллические области после микроволновой обработки и ее кристалличность увеличивается.

Известно [18], что размер частиц микрокристаллической целлюлозы, полученной гидролитическим расщеплением в различных условиях, колеблется в зависимости от природы исходной целлюлозы в довольно широких пределах. С целью получения порошковой целлюлозы с частицами различных размеров изучено влияние дозы предварительной обработки ионизирующим излучением на измельчение хлопковой целлюлозы в шаровой мельнице. Следует отметить, что хлопковая целлюлоза обладает волокнистой структурой и без обработки ионизирующим излучением дозой не менее 200 кГр при измельчении в шаровой мельнице не переходит в порошкообразное состояние. Показано, что с увеличением интегральной дозы облучения от 400 до 700 кГр выход порошковой целлюлозы повышается от 44 до 100%. Одновременно удалось получить тонкодисперсную целлюлозу со средними размерами частиц от 40 до 250 мкм.

Авторами работ [19] установлена возможность деструкции макромолекул целлюлозы до степени полимеризации 200 при продол-

жительных (до 50 ч.) УЗ-обработках растворов и суспензий целлюлозы с низкой концентрацией (до 0,1%) причем УЗ может, видимо, оказывать существенное деполимеризующее действие и на растворы эфиров целлюлозы, и на суспензии целлюлозы в воде.

Результаты исследования надмолекулярной структуры микрокристаллической целлюлозы как в сухом состоянии, так и в виде гелей в работе [20] указывают на то, что природная целлюлоза состоит в основном из дефектных кристаллитов, связанных друг с другом с помощью небольшого количества легко разрушаемых связей. После удаления при гидролизе этих связей остающаяся кристаллическая часть в гидроксилсодержащих средах при механических или УЗ воздействиях распадается на частицы, сохраняющие исходную кристалличность и с узким распределением по размерам.

Твердые полимерные материалы обладают микро - и наногетерогенной структурой, что обусловлено как их морфологией, так и наличием различного рода физических и химических дефектов. Образование химических дефектов в полимере (примеси, введение добавки, нерегулярность химического строения и т.п.) влечет за собой изменение структуры полимерной матрицы, т.е. сопровождается возникновением физических дефектов, полостей, межфазных границ. Наличие исходных и образование при радиоллизе новых дефектов оказывает существенное влияние на различные стадии радиационно-химических процессов в полимерных системах. Поэтому механизм радиоллиза должен строиться с учетом такого реального ультрадисперсного строения полимерных материалов. Однако эта сторона проблемы радиационной химии полимеров остается пока ещё слабо изученной [21].

В настоящее время к СВЧ излучениям проявляется большой интерес как перспективному способу термической активации химических реакций. В отличие от нагрева материала внешними источниками тепла, СВЧ нагрев позволяет нагревать материал быстро и более равномерно по всему объему, что естественно для электромагнитных полей. Кроме того, при СВЧ нагреве существенно снижается теплоунос и скорость нагрева увеличивается в сотни раз по сравнению с термическим нагревом. При СВЧ нагреве можно пренебречь не только теплообменом на границе, но и влиянием теплопроводности на общую картину нагрева. Это позволяет резко

увеличить коэффициент полезного действия нагрева и резко снизит коэффициент теплоуноса [22].

Методика получения микрокристаллической целлюлозы включает в себя действие СВЧ облучения на хлопковую целлюлозу в водном растворе азотной кислоты. По данной технологии при получении МКЦ варьировали входную мощность 1300 Вт – max - 100%, сред. - 60%, min. – 20%; время процесса гидролиза - 5÷50 мин. и концентрацию гидролизующего раствора HNO_3 - 20÷50 г/л.

Облучение СВЧ проводили на установке MS-283 ТД/MS-282 ТД при частоте 2450 МГц. Полученную микрокристаллическую целлюлозу промывали от раствора кислоты водой на вакуум-воронке до нейтральной реакции. После отжима полученную микрокристаллическую целлюлозу сушили на воздухе до 50÷60 % влажности. Диспергирование образцов микрокристаллической целлюлозы проводили на лабораторной мельнице типа КМ-1. Диспергированные образцы для исследования последовательно просеивали через сита с размерами 100, 71, 25 мкм.

Найдены оптимальные условия получения микрокристаллической целлюлозы: мощность СВЧ излучения - 100%, концентрация HNO_3 – 30 г/л, продолжительность облучения - 30 мин, модуль 1:15.

Образцы, полученные при этих условиях, будут обозначаться как МКЦ-2. В табл. 1.5 приведены качественные показатели МКЦ-2.

Таблица 1.5

Качественные показатели образцов МКЦ-2

Время гидролиза, мин.	Мощность излучения, %	Выход, %	Размер частиц, мкм.	СП	СК, %
30	100	90	10-130	200	81

Далее нами проведены исследования сравнительных характеристик образцов МКЦ-1 и МКЦ-2. В табл. 1.6 приведены сравнительные характеристики образцов МКЦ-1 и МКЦ-2.

Анализ экспериментальных данных показывает, что при проведении процесса гидролиза по классическому методу оптимальное время термо-гидролитического расщепления макромолекул целлюлозы в кислой среде составляет за 3,5 час. Под воздействием СВЧ излучения данный эффект достигается за 30 минут, что

способствует повышению рентабельности производства. При этом размер частиц и СП полученных образцов микрокристаллической целлюлозы практически одинаковые. Однако СК у МКЦ-2 выше в сравнении с МКЦ-1. Это, видимо, объясняется с более интенсивным разрушением аморфной части в процессе получения микрокристаллической целлюлозы под воздействием СВЧ излучения и частичной рекристаллизацией целлюлозных цепей.

Таблица 1.6

Сравнительные характеристики образцов МКЦ-1 и МКЦ-2

Образцы	Время гидролиза, мин	Выход, %	СК, %	Размер частиц, мкм	СП	
					с размером частиц <25мкм	с размером частиц >100мкм
МКЦ-1	210	94	79	20-120	180	210
МКЦ-2	30	90	81	10-130	190	220

Наблюдаются изменения при разделении на фракции этих образцов. В табл. 1.7 представлены зависимости выхода полученных образцов МКЦ-1 и МКЦ-2 после их диспергирования на измельчителе КМ-1.

Таблица 1.7

Влияние способа гидролиза хлопковой целлюлозы на разброс частиц микрокристаллической целлюлозы по размерам при их диспергировании

Размер частиц, Мкм	Выход, %	
	МКЦ-1	МКЦ-2
>100	5	2
100-71	7	5
71-25	26	29
25>	62	64

Содержание частиц размером менее 25 мкм составляет для МКЦ-1 - 62% для МКЦ-2 - 64%. СВЧ облучение приводит к изменению полидисперсности полученных образцов микрокристаллической целлюлозы [23].

Для изучения влияния СВЧ-облучения на среднюю размерность частиц и свойства микрокристаллической целлюлозы нами

проведена многократная обработка образцов МКЦ-2 в водной среде СВЧ облучением по схеме:

водная дисперсия МКЦ-2 → СВЧ облучение → сушка → измельчение → водная дисперсия МКЦ-2 → СВЧ облучение → сушка

10 % -ную водную смесь микрокристаллической целлюлозы облучали СВЧ излучением при мощности 100% и продолжительности 5 мин, продукт сушили на воздухе до 50÷60% остаточной влажности.

В табл.1.8 представлены значения влияния кратности СВЧ облучения и измельчения на размер частиц, степени полимеризации и степени кристалличности микрокристаллической целлюлозы.

Таблица 1.8

Характеристики образцов МКЦ, подвергнутых многократному СВЧ облучению

Кратность СВЧ обработки МКЦ	Размер частиц, мкм	СП	СК %
1	70	190	80
2	60	190	80
3	50	180	81
4	40	180	81
5	30	170	82
6	30	170	82
7	30	160	83

Анализ экспериментальных данных показывает, что при многократной обработке МКЦ-2 в СВЧ поле, степень полимеризации образцов снижается от 190 до 160, а средний размер частиц заметно уменьшается от 70 до 30 мкм. При этом степень кристалличности образцов возрастает с 80 до 83 %. Данное явление может быть объяснено тем, что при многократной СВЧ сушке влажных образцов происходит образование микротрещин на поверхности частиц. Эти микротрещины способствуют размельчению частиц при последующих механических воздействиях. Экстракция этих образцов способствует вымыванию низкомолекулярных аморфных фрагментов с низкой степень кристалличности.

Для подтверждения данного предположения промывные воды микрокристаллической целлюлозы концентрировались в вакууме и осаждались в ацетоне. Полученные образцы имели СП=10÷30 и СК=52÷54%.

Таким образом, в отличие от МКЦ-1, получаемой гидролизом целлюлозы классическим методом, МКЦ-2, полученная гидролизом целлюлозы в СВЧ поле наблюдаются более высокие значения межфазного водоудержания и набухания, что объясняется образованием на поверхности частиц микрокристаллической целлюлозы микротрещин, образующихся в процессе гидролиза, при воздействии СВЧ излучения. Образцы, полученные при этих условиях, обозначены как МКЦ-3.

Многократная обработка МКЦ-1 в СВЧ поле по представленной выше схеме также приводит к увеличению кристалличности образцов с одновременным снижением средней размерности частиц. Данное явление может быть объяснено образованием микротрещин вследствие СВЧ облучения, которые способствуют распаду частиц на более мелкие фрагменты с одновременным удалением аморфных участков из концевых частей макромолекул микрокристаллической целлюлозы, что в свою очередь приводит к повышению степени кристалличности этих образцов.

Исследованы возможности диспергирования микрокристаллической целлюлозы под воздействием УЗ-диспергирования.

В результате механических и ультразвуковых воздействий в водных средах из МКЦ выделяются более мелкие частицы с узким распределением частиц по размерам, сохраняющих исходную кристалличность [24-26]. УЗ может оказывать существенное деполимеризующее действие на растворы эфиров целлюлозы и на суспензию целлюлозы в воде.

Нами проведены исследования влияния УЗ диспергирования на изменение размерности и свойств микрокристаллической целлюлозы. В табл. 1.9 приведены характеристики образцов микрокристаллической целлюлозы, подвергнутых УЗ диспергированию.

УЗ диспергирование образцов микрокристаллической целлюлозы проводили путем обработки их водных дисперсий при модуле 1:10 на аппарате УЗДН-2 Т в течение 10 мин при частоте 15 кГц с последующей сушкой продукта при температуре 110°C до 50÷60 % остаточной влажности. Далее эти образцы подвергали дегидратации ацетоном при модуле 1:5. Полученную порошкообразную массу отфильтровали, сушили на воздухе и измельчали.

При УЗ-диспергировании МКЦ-1 и МКЦ-2 в воде в течение 5 мин выход фракции частиц с размером менее 25 мкм составляет 50

и 52 %. Выход фракции с размером менее 10 мкм составляет для МКЦ-1 и 2, соответственно 10 и 12 %. Наблюдается уменьшение размеров частиц при увеличении времени УЗ обработки для МКЦ-2 с размером менее 25 мкм. При увеличении времени УЗ диспергирования выход фракции с размером менее 10 мкм практически не отличается и составляет для МКЦ-1 и МКЦ-2 - 12%. Значения СК снижается с увеличением времени УЗ обработки для всех образцов.

Таблица 1.9

**Характеристики образцов МКЦ, подвергнутых
УЗ диспергированию**

Время УЗ обработки, мин.	Образцы	Выход. %		СК, %
		размер частиц <25 мкм	размер частиц <10 мкм	
5	МКЦ-1	50	10	79
	МКЦ-2	52	12	81
15	МКЦ-1	52	12	78
	МКЦ-2	62	12	80

Таблица 1.10

**Характеристики образцов МКЦ-1, подвергнутых
УЗ диспергированию**

Кратность обработки	Размер частиц, мкм	СП	СК, %
1	70	210	79
2	65	210	78
3	60	200	75
4	50	200	72
5	40	200	68
6	35	200	63
7	35	200	63

Таким образом, образцы МКЦ-2, полученные нетрадиционным способом, в результате УЗ воздействий легко разрушаются на более мелкие частицы, что подтверждает наличие на их поверхности микротрещин, образовавшихся в процессе СВЧ облучения.

В табл. 1.10 представлено влияние кратности УЗ диспергирования на размер частиц МКЦ-1, их степени полимеризации и степени кристалличности.

Анализ экспериментальных данных показывает, что при многократной обработке образцов МКЦ-1 в УЗ поле их степень полимеризации уменьшается незначительно, а средний размер частиц снижается с 80 до 35 мкм. Степень кристалличности образцов при увеличении кратности обработок снижается с 79 до 63%. Снижение степени кристалличности объясняется разрушением кристаллической структуры МКЦ-1 подобно механическому воздействию на структуру целлюлозы. Образцы, полученные при этих условиях, обозначены как МКЦ-4.

Проведены исследование возможности диспергирования микрокристаллической целлюлозы под воздействием последовательного СВЧ-излучения и УЗ-диспергирования.

Таблица 1.11

Характеристики образцов микрокристаллической целлюлозы, обработанных УЗ и СВЧ облучением

Кратность СВЧ и УЗ обработки	Средний размер частиц, мкм	СП	СК, %
1	70	180	79
2	50	170	79
3	35	160	78
4	10	150	76
5	4	150	76
6	2	150	76
7	>2	140	76

Проводили последовательную обработку 10%-ных влажных образцов микрокристаллической целлюлозы под воздействием СВЧ излучения в течение 5 мин на установке MS-283 ТД/MS-282 ТД при частоте 2450 МГц с входной мощностью $P_{\text{в}}=1300$ Вт (100%). Облученные образцы переносили в водную среду и при модуле 1:10 подвергали УЗ диспергированию на аппарате УЗДН-2Т в течение 10 мин при 15 кГц. Сушили образцы при температуре 110°C до остаточной влажности 50÷60%. Далее эти образцы подвергались дегидратации ацетоном при модуле 1:5. Полученную порошкообразную массу отфильтровывали, сушили на воздухе и измельчали. Процесс повторяли многократно.

Из табл. 1.11 видно, что при сочетании многократной СВЧ и УЗ обработки микрокристаллической целлюлозы степень полимеризации образцов изменяется при незначительном уменьшении

их степени кристалличности. Наблюдается интенсивное снижение средней размерности частиц менее 2 мкм, обнаруженных на световом микроскопе.

Существенное снижение средней размерности микрокристаллической целлюлозы при увеличении кратности СВЧ облучения и УЗ диспергирования объясняется тем, что образующиеся при СВЧ облучении микротрещины в процессе УЗ-диспергирования приводят к распаду частиц микрокристаллической целлюлозы на более мелкие фрагменты, вплоть до наноразмеров [27]. Образцы, полученные при этих условиях, обозначены как МКЦ-5.

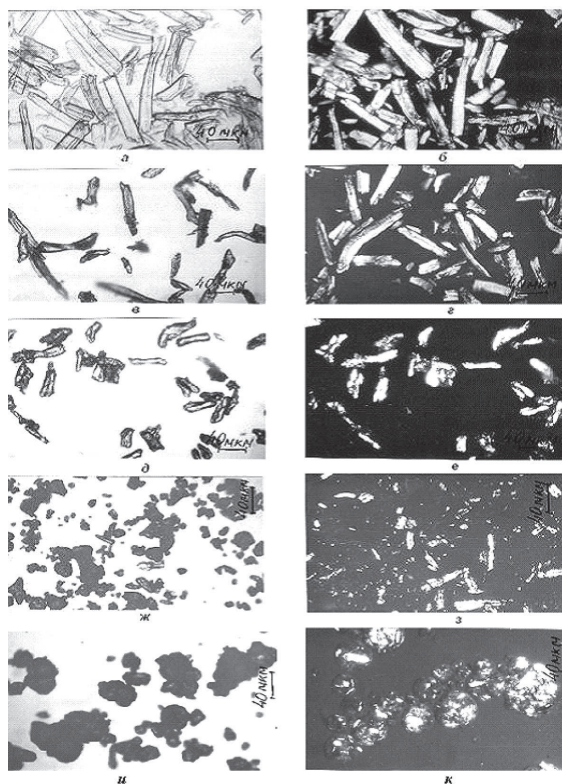


Рис.1.1. Оптические снимки образцов микро-кристаллической целлюлозы в обычном и в поляризованном свете. а, б – МКЦ-1; в, г – МКЦ-2; д, е – МКЦ-3; ж, з – МКЦ-4; и, к – МКЦ-5

Полученные образцы микрокристаллической целлюлозы были детально исследованы различными физическими и физико-химическими методами, такими как электронная и оптическая микроскопия, ИК-спектроскопия, дифракция рентгеновских лучей, сорбция влаги¹.

Оптические снимки образцов получены на оптическом микроскопе МБИ-6 в обычном и поляризованном свете [28].

Наблюдения в оптическом микроскопе показывают (рис.1.1), что препараты МКЦ-1 и МКЦ-2 состоят исключительно из удлиненных анизодиаметрических частиц, размеры которых колеблются в интервале от нескольких мкм до десятков мкм. Эти частицы интенсивно светятся в поляризованном свете, что свидетельствует об их высокой кристалличности и ориентации макромолекул. В образцах МКЦ-3, МКЦ-4 количество удлиненных частиц заметно уменьшается, и наблюдаются преимущественно агрегаты, не имеющие четкой формы, преимущественно эллипсоидальные, размеры которых также колеблются в довольно широких пределах. В образцах МКЦ-5 удлиненные частицы уже практически не обнаруживаются, наблюдаются только агрегаты круглой формы и разного размера. Очевидно, что такие исследования дают возможность определить форму частиц МКЦ и их размеры, но детали их структуры на таком уровне увеличения не выявляются.

Эти важные структурные особенности МКЦ хорошо видны на сканирующем электронном микроскопе (рис.1.2). Для электронно-микроскопических исследований поверхности и внутренней структуры образцов использованы электронные микроскопы РЭМ-200 и ПЭМ-100 [29].

На РЭМ-микрофотографиях образцов МКЦ-1 и МКЦ-2, полученные гидролизом, четко видны фрагменты морфологической структуры нативной целлюлозы хлопкового волокна, о чем свидетельствуют фибриллярные структурные элементы, обнаруженные на тех участках частиц, где они интенсивно деструктированы.

Поверхность частиц МКЦ-2, как правило, очень неоднородная, с разнообразными трещинами, углублениями, а также большими

¹ Электронная и оптическая микроскопия, ИК-рентгеноструктурный анализ, сорбционные исследования образцов проведены в лаборатории «Физические и физико-химические методы исследования» НИЦХФП при НУУз под руководством к.х.н. С.М.Югай.

выправленными областями и порами. Поперечные размеры частиц микрокристаллической целлюлозы, как правило, меньше исходного целлюлозного волокна, т.е. процесс деструкции при гидролизе происходит не только поперек структурных элементов, но и в продольном направлении волокна до образования мелких (менее 1 мкм длиной) частиц. На основании микроскопических наблюдений отмечено, что, начиная с образца МКЦ-3 и МКЦ-4, в препаратах наблюдается большое количество округлых частиц разного размера и формы, которые в образце МКЦ-5 составляют основную массу.

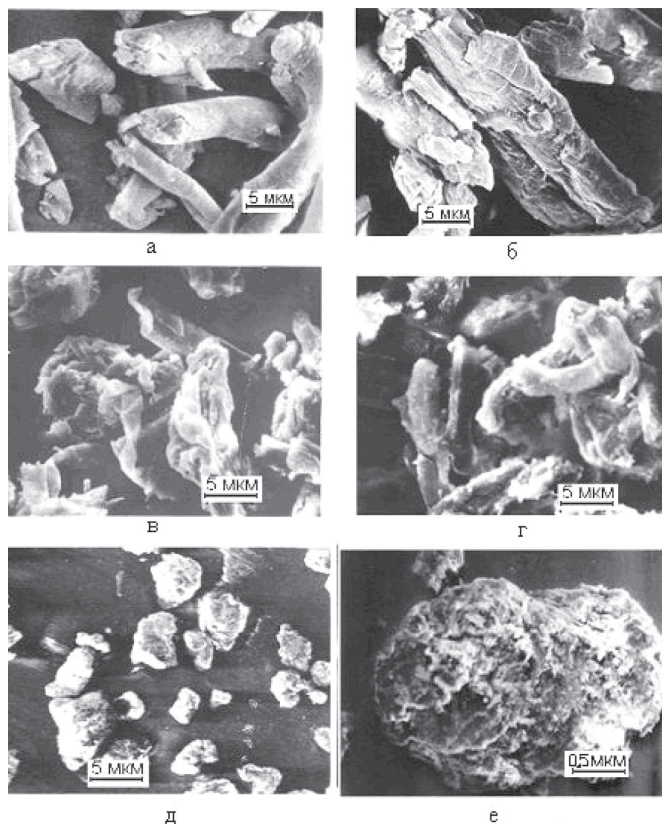


Рис.1.2. РЭМ снимки образцов микрокристаллической целлюлозы. а - МКЦ-1; б - МКЦ-2; в - МКЦ-3; г - МКЦ-4; д, е - МКЦ-5;

РЭМ исследования показывают, что эти частицы имеют очень неоднородную, грубую поверхность, покрытую углублениями различных размеров. На микрофотографиях МКЦ-1 и МКЦ-2 ясно видны кристаллиты из удлинённых анизодиаметрических частиц. На микрофотографиях МКЦ-3 и МКЦ-4 также видны кристаллиты из удлинённых анизодиаметрических частиц, но уже эти частицы представляют собой агрегаты более мелких размеров. Очевидно, что в процессе облучения, кроме частичного разрушения ранее сформировавшихся структур, происходит интенсивный разрыв внутри- и межмолекулярных водородных связей. При сушке таких препаратов и удалении влаги происходит формирование новой, достаточно прочной системы внутри- и межмолекулярных связей, фиксирующих новую структуру.

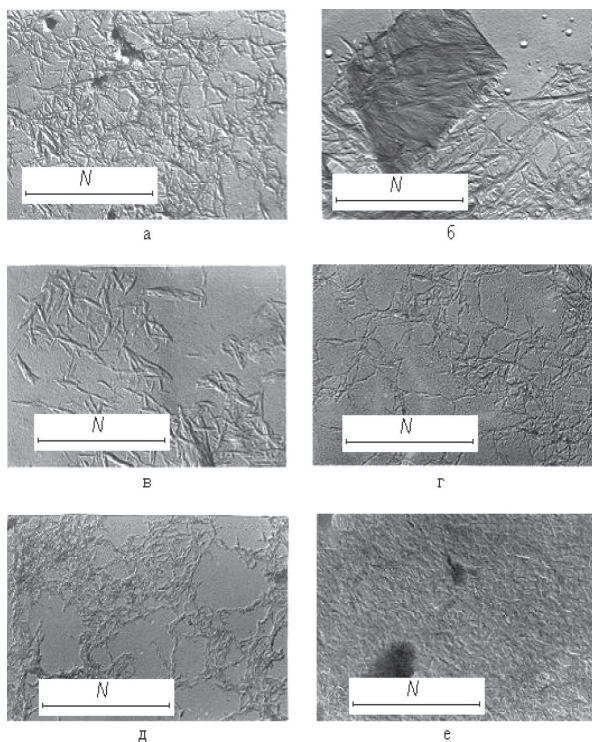


Рис.1.3. ПЭМ – снимки образцов микрокристаллической целлюлозы. а, б - МКЦ-1; в - МКЦ-2; г - МКЦ-3; д - МКЦ-4; е - МКЦ-5

В образце МКЦ-5, наряду с довольно крупными частицами, которые уместно рассматривать как стабильные агрегаты, наблюдается большое количество более мелких округлых частиц, очевидно, образовавшихся в результате деструкции и последующей агрегации меньших фрагментов исходной микрокристаллической целлюлозы.

Интересные результаты были получены при электронно-микроскопических исследованиях образцов, полученных более глубоким диспергированием, путем сочетания СВЧ облучения и УЗ диспергирования (рис. 1.3). Полученные препараты в виде дисперсий просматривали в электронном микроскопе ПЭМ-100. При указанной выше обработке, препараты МКЦ-5 распадаются на мельчайшие частицы, которые рассматриваются как наночастицы целлюлозы или кристаллиты. Размеры этих частиц колеблются в пределах $35 \div 80$ нм длиной, $1 \div 3$ нм шириной и менее 1 нм толщиной.

В исследованных препаратах обнаруживаются небольшие фрагменты, в которых видна очень плотная упаковка наночастиц (нанокристаллитов).

Представляется очень важным тот факт, что образцы МКЦ-3, МКЦ-4 и МКЦ-5, подвергнутые дальнейшему диспергированию в тех же условиях, что МКЦ-1 и МКЦ-2, несмотря на совершенно другую макроструктуру, распадаются также на удлинённые анизодиаметричные наночастицы. Длина этих частиц примерно одинакова для МКЦ-3 и МКЦ-4, но меньше, чем в наночастицах МКЦ-1 и МКЦ-2. Длина их находится в пределах $40\text{--}45 \div 85\text{--}90$ нм. При этом поперечные размеры этих частиц несколько выше, чем у образцов, выделенных из МКЦ-1 и МКЦ-2, и составляет $3,5\text{--}5$ нм. По-видимому, это связано с определенной дефектностью кристаллической решетки, о чем свидетельствуют рентгенографические данные, на которых мы остановимся в дальнейшем.

Наконец, образец МКЦ-5 (НЦ) состоит из еще более мелких наночастиц, длина которых находится в пределах $35\text{--}80$ нм, что коррелирует с данными рентгенографической оценки степени кристалличности [30].

Рентгенографические исследования полученных препаратов микрокристаллической целлюлозы показали, что образцы МКЦ-2 отличаются высокой степенью кристалличности, более 81 %, что

хорошо согласуется с данными электронной микроскопии этих образцов. На рентгеновских дифрактограммах этих образцов наблюдаются все характерные для целлюлозы-I экваториальные рефлексы с большой интенсивностью при $2\theta = 14-16^\circ$, $21,4^\circ$, 23° и $35,4^\circ$ (рис.1.4). Рентгенографические исследования проводили на дифрактометре ДРОН-3М с монохроматизированным Си-K α - излучением при напряжении 22 кВ и силе тока 12мА. СК определяли по соотношению интенсивностей пиков [31].

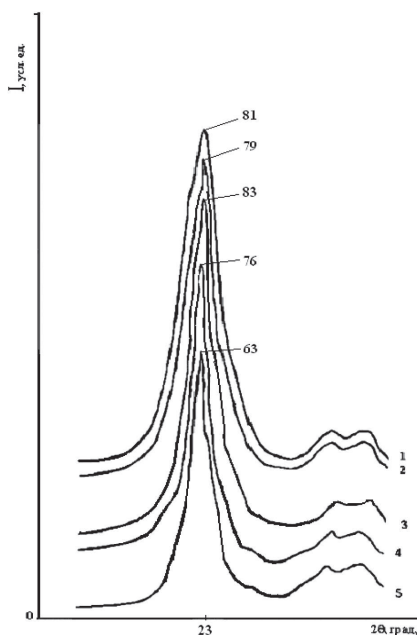


Рис.1.4. Рентгеновские дифрактограммы образцов микрокристаллической целлюлозы. 1-МКЦ-2; 2- МКЦ-1; 3- МКЦ-3; 4- МКЦ-5; 5- МКЦ-4

Наблюдаемые структурные изменения при УВЧ-3 облучении целлюлозы на электронно-микроскопическом уровне соответственно отражаются на рентгенографических данных. Уменьшение размеров кристаллитов и их набухание в поперечном направлении, сопровождающееся возникновением дефектов в кристаллической решетке, приводит к заметному уменьшению степени кристалличности образцов (на 10-15 %) по сравнению с МКЦ-1, 2, а также определенному увеличению полуширины рефлексов. Однако, надо

еще раз подчеркнуть, что все полученные образцы МКЦ обладают очень высокой (МКЦ-1, 2) и достаточно высокой кристалличностью (МКЦ-3, 4, 5), состоящих из анизодиаметричных целлюлозных наночастиц.

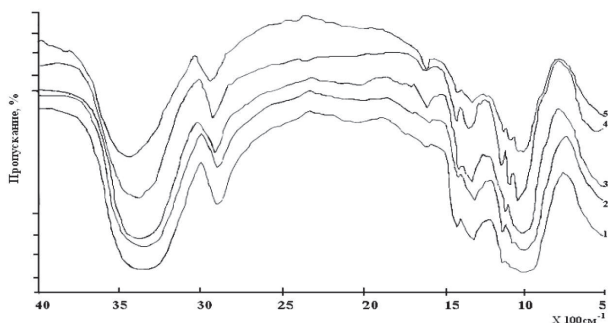


Рис.1.5. ИК-снимки образцов микрокристаллической целлюлозы 1-МКЦ-1; 2-МКЦ-2; 3-МКЦ-3; 4-МКЦ-4; 5-МКЦ-5

ИК-спектроскопические исследования проводили на ИК-спектрофотометре Specord 751 R в области волновых чисел $4000 \dots 400 \text{ см}^{-1}$ [32], которые показали, что в спектрах образцов микрокристаллической целлюлозы наблюдаются все полосы поглощения целлюлозы с высокой интенсивностью (рис.1.6).

Обращает внимание, прежде всего, очень интенсивная полоса поглощения ОН-групп, включенных в водородные связи с максимумом при 3350 см^{-1} . Узкие и интенсивные полосы также проявляются при 1425 см^{-1} (внутренние деформационные колебания CH_2), в интервале $1300\text{--}1400 \text{ см}^{-1}$ (деформационные С-ОН и -СН), 1320 и 1365 см^{-1} (деформационные колебания первичных ОН-групп) и особенно четкие полосы в интервале $1000\text{--}1200 \text{ см}^{-1}$ (валентные колебания С-О-С). Такой спектр характерен, прежде всего, для образца МКЦ-1. Примерно такой же спектральной характеристикой обладает образец МКЦ-2. В образцах МКЦ-3, 4, 5 наблюдается уменьшение интенсивности основных полос поглощения и ухудшение их разрешения. Одновременно со снижением интенсивности полос поглощения ОН-групп, включенных в водородные связи, происходит ее некоторое смещение в сторону больших волновых чисел. Ухудшение разрешения и уменьшение интенсивности заметно и для полос поглощения в области $1000\text{--}1200 \text{ см}^{-1}$.

Эти изменения в ИК-спектрах образцов микрокристаллической целлюлозы коррелируются с результатами их исследований методами электронной микроскопии и рентгеновской дифрактометрии.

Из литературы [33, 34] известно, что материалы с контролируемыми размерами пор в нанометровом диапазоне являются активными к адсорбции растворителей, в частности воды. Причем, сорбционная емкость зависит от природы исходного материала, от природы растворителя, способа получения и размера удельной поверхности.

Сорбционные исследования показали, что для образцов микрокристаллической целлюлозы, независимо от способа получения, характерно значительное снижение сорбционной способности по сравнению с хлопковой целлюлозой, что связано с удалением аморфной фракции.

Таблица 1.12

Сорбция паров воды образцами микрокристаллической целлюлозы при 25°C

Образец	МКЦ-1	МКЦ-2	МКЦ-3	МКЦ-4	МКЦ-5
Отн. влаж., %	Сорбционная способность образцов, %				
10	0.80	0.50	0.40	0.50	0.60
20	1.85	1.05	1.10	1.00	1.40
50	2.30	1.30	1.50	1.40	2.00
65	2.80	1.40	2.00	1.90	2.60
80	3.60	2.00	2.60	2.60	3.60
90	4.40	2.40	3.40	3.40	4.70
100	8.80	4.40	4.60	4.70	7.20

Таблица 1.13

Сорбционные характеристики образцов микрокристаллической целлюлозы

Образец	МКЦ-1	МКЦ-2	МКЦ-3	МКЦ-4	МКЦ-5
X_m , г/г	0.0145	0.0094	0.0128	0.0158	0.0137
$S_{уд}$, м ² /г	51.10	33.19	45.00	55.59	48.19
W_c , см ³ /г	0.088	0.044	0.046	0.047	0.072
r_k , Å	34.4	26.5	20.4	16.9	29.8

Сорбционные исследования образцов проводили на вакуумных весах Мак-Бена с кварцевой пружиной в широком интервале отно-

сительных влажностей (0-100 %) при 25°C. Удельную поверхность ($S_{уд}$), объем пор (W_0) и эффективный средний радиус капилляров (r_k) оценивали по уравнению БЭТ [35].

Сорбционные измерения образцов микрокристаллической целлюлозы, подвергнутых различным обработкам в широком диапазоне относительной влажности (табл. 1.12, 1.13).

Сорбционная способность МКЦ-1 при относительной влажности 80% составляет 3,6 %. С переходом к МКЦ-2 наблюдается уменьшение сорбционной способности на 2%, что связано с повышенной СК. У образцов МКЦ-3 сорбционная способность увеличивается, несмотря на увеличение СК, и равняется 2,6%. Это объясняется наличием микротрещин на поверхности МКЦ-3. Образцы МКЦ-4 имеют меньшие значения СК по сравнению с МКЦ-3, но имеют одинаковые значения сорбционной способности, что объясняется аморфизацией образцов. И, наконец, увеличение сорбционной способности образцов МКЦ-5 до 3,6% объясняется поглощением влаги в межчастичном пространстве агломератов. Очевидно, что высокая дисперсность и соответственно большая площадь поверхности частиц препарата компенсируется его высокой кристалличностью. Образцы МКЦ-5 при выделении из водных сред подвержены кроме ороговения, еще и агломерации в более крупные частицы, которые также мало подвергаются разрушению при повторном погружении в водную среду. При ороговении частиц, видимо, происходит уплотнение структурных элементов с образованием внутримолекулярных, интенсивных водородных связей, которые также трудно разрушаются при повторном погружении в водную среду. Для предотвращения процесса агломерации образцов МКЦ-5 при их выделении из водной среды разработан способ получения их полимер-полимерных смесей посредством формирования образцов МКЦ в разбавленных растворах NaKMЦ.

Таким образом, на основании рентгенографических, ИК-спектроскопических, сорбционных исследований и результатов микроскопических исследований надмолекулярной структуры образцов МКЦ, диспергированных посредством СВЧ и УЗ обработок, установлено, что кристаллическая часть МКЦ распадается на частицы до наноразмерных величин, сохраняющие высокие значения СК с высокими гелеобразующими свойствами.

Проведены хромато-масспектрометрические исследования продуктов распада при гидролизе целлюлозы.

Единственным методом прямого исследования строения того или иного типа деструктированной целлюлозы является полный гидролиз целлюлозы или ее производного и выделение из гидролизата таких мономерных соединений, по которым можно сделать однозначные выводы о строении исходного материала. До настоящего времени исследования продуктов распада целлюлозы, в основном, проводились химическими методами. Возможности одного из известных в мире методов анализа – хромато-масспектрометрии, совмещенного с двумя методами: газовой хроматографии и масс-спектрометрии, а также с идентификацией по фрагментационным ионам веществ по базе библиотеке масс-спектров при изучении строения, структуры целлюлозы и ее гидролизатов ранее не рассматривались.

С целью изучения структуры и природы веществ, образующихся в процессе гидролиза целлюлозы азотной кислотой при классическом и СВЧ методах и в экстрактах при СВЧ и УЗ обработке, нами применен метод хромато-масспектрометрии. Исследования провели с использованием прибора хромато - масс - спектрометра **AT GC 6890/MSD 5973** с применением полярной капиллярной колонки HP-PFAFF по программе “Cellulo.M”. Скорость газа - носителя гелия 2.0 мл/мин., программный режим температуры от 50 до 200°C без деления потока.

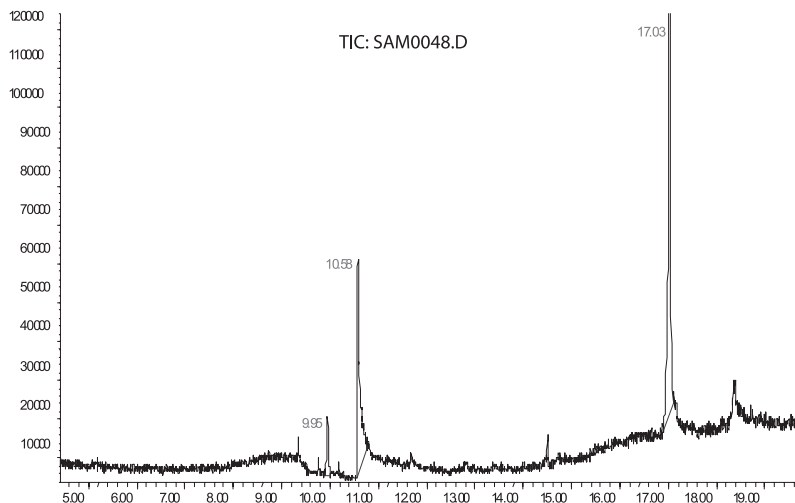
Исследованы экстракты образцов МКЦ-1, МКЦ-3, МКЦ-4, МКЦ-5 и гидролизаты МКЦ-1 и МКЦ-2.

При этом в хромато-масспектре экстракта МКЦ-4 при продолжительности УЗ диспергировании 5 мин выявлен пик со временем удерживания 9.95 мин с осколочными ионами 39; 51; 67 и 96, характерный для 2-фуранкарбоксиальдегида в количестве 2,81% от объема (рис. 1.6).

На хромато-масспектрах экстракта МКЦ-4 при продолжительности УЗ диспергировании 15 мин (рис.1.7) и МКЦ-3 (рис.1.8) также выявлен пик со временем удерживания 9,95 мин с осколочными ионами 39; 51; 67 и 96, характерный для 2-фуранкарбоксиальдегида, но в количествах 10; 27; 30 и 86% от общего объема, соответственно.

Раздел 1. О взаимосвязи свойств целлюлозы
от размерности ее частиц

31



Abundance

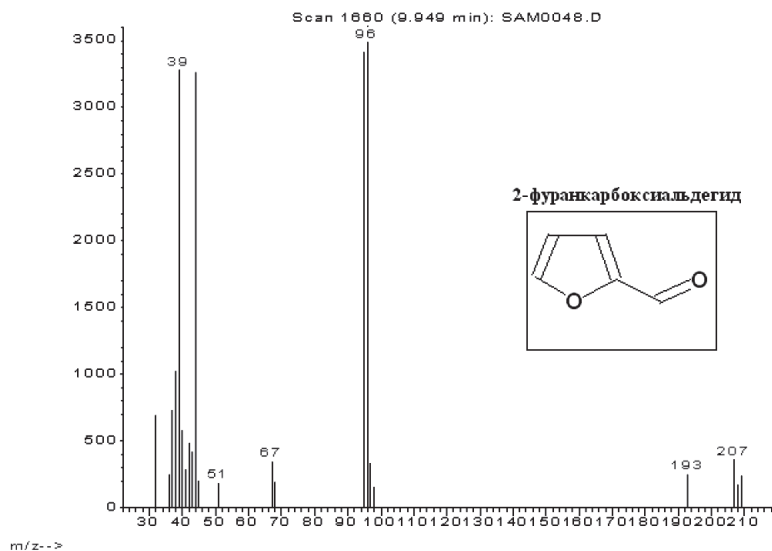


Рис.1.6. Хромато-масспектрометрические снимки экстракта МКЦ-4
УЗ-диспергирование -5мин.

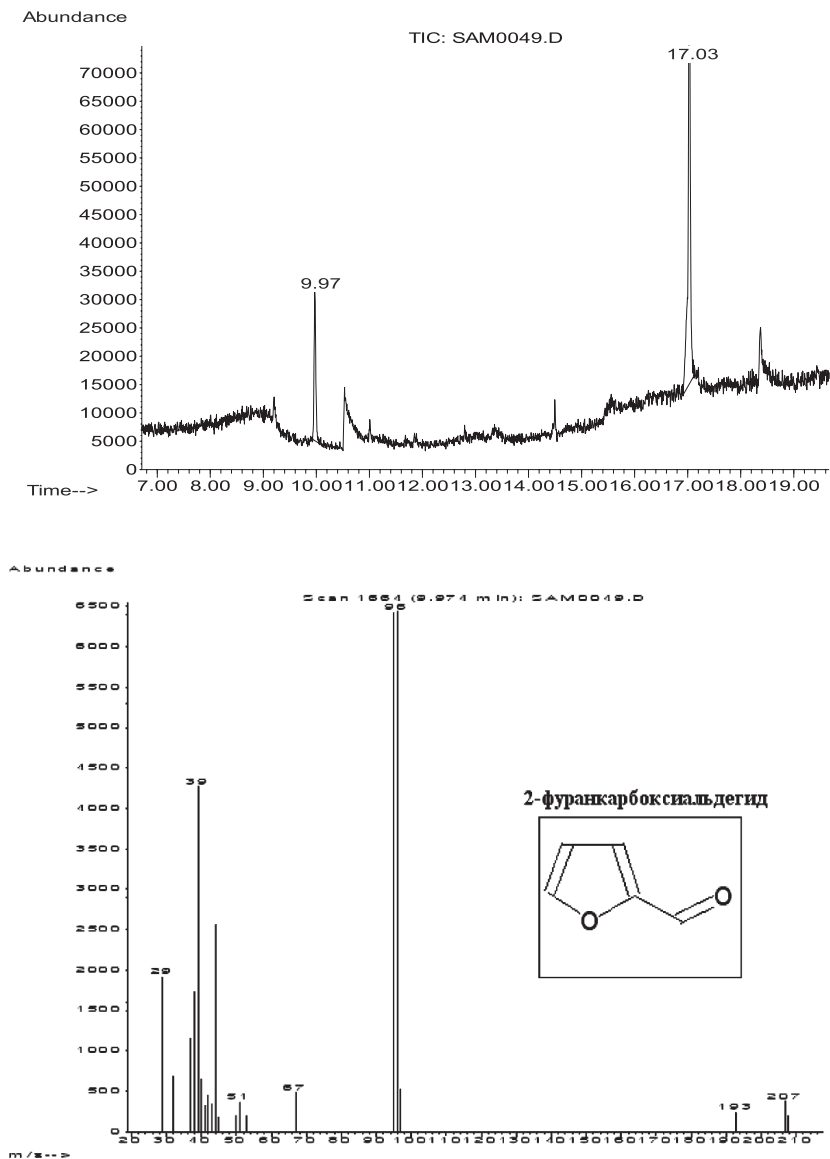


Рис.1.7. Хромато-масспектрометрические снимки экстракта МКЦ-4
УЗ-диспергирование -15 мин.

Раздел 1. О взаимосвязи свойств целлюлозы
от размерности ее частиц

33

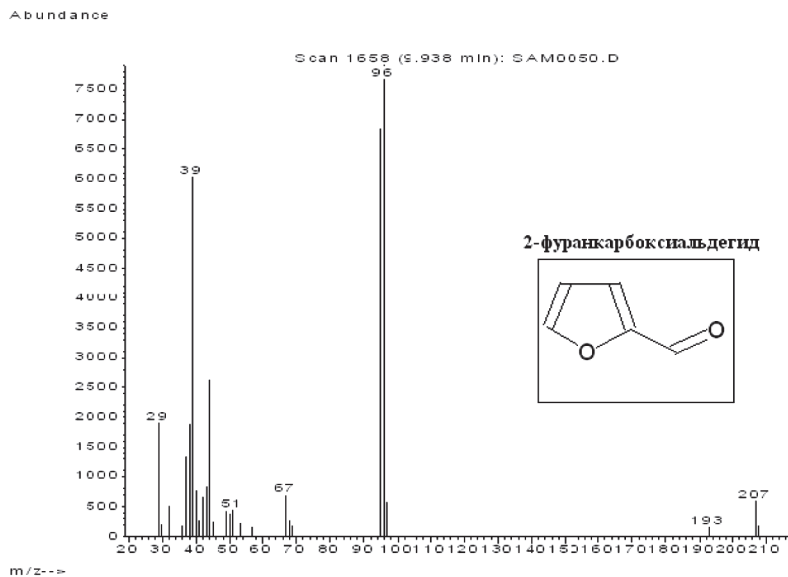
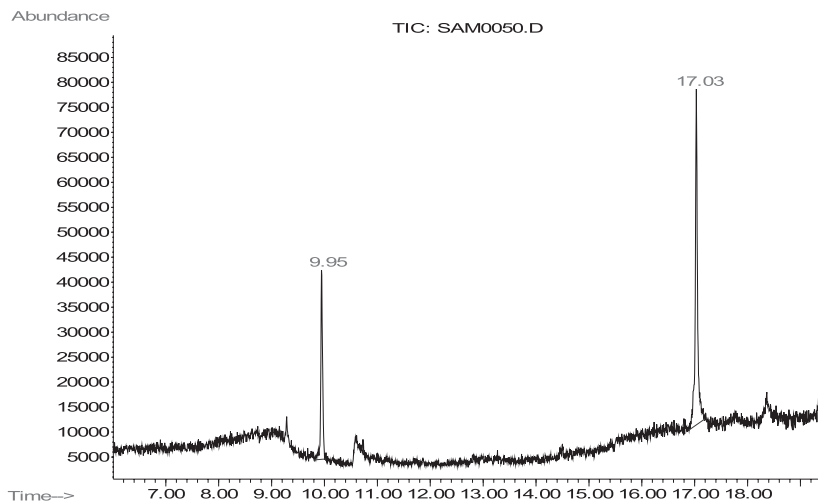
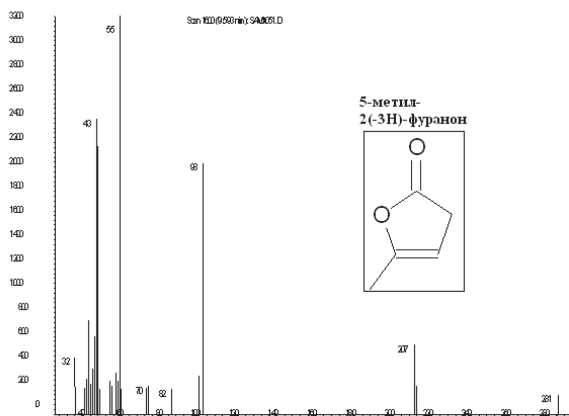
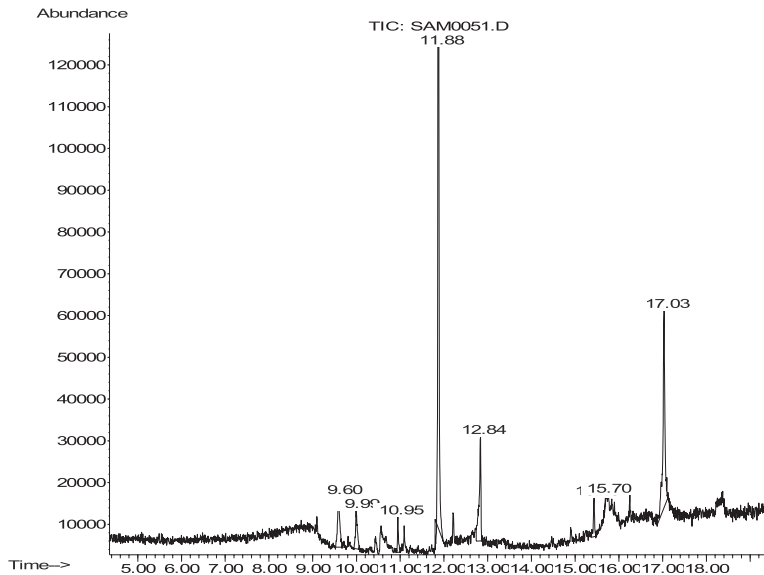


Рис.1.8. Хромато-масспектрометрические снимки экстракта МКЦ-3

На хромато-масспектре экстракта МКЦ-5 выявлены в основном пики со временами удерживания 9,59; 10,00; 11,88 и 12,84 мин,

которые по своим индивидуальным фрагментационным ионам характерны для 5-метил-2-(3Н)-фуранона, 2-фуранкарбоксиальдегида, 2-фуранметанола и 2(3Н)-фуранона и в количествах 4,46; 2,68; 41,12 и 9,23% от общего объема, соответственно (рис. 1.9).



Раздел 1. О взаимосвязи свойств целлюлозы от размерности ее частиц

35

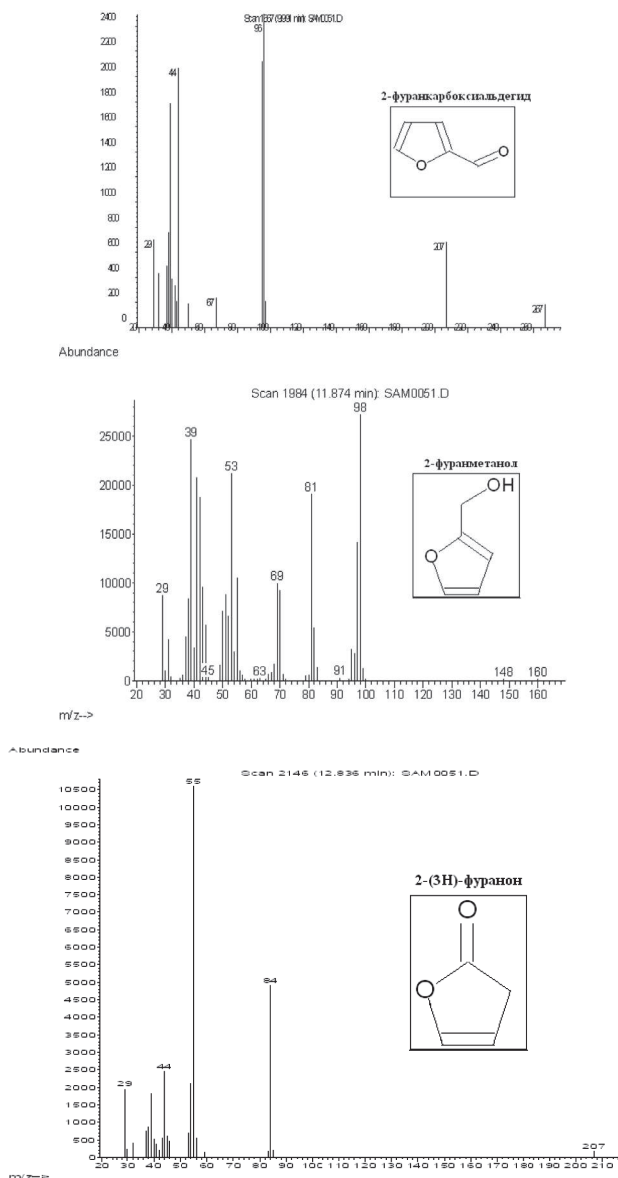


Рис.1.9. Хромато-масспектрометрические снимки экстракта МКЦ-5

На хромато-масспектре экстракта МКЦ-1, полученного без УЗ диспергирования и СВЧ облучения, пиков со временами удерживания характерных для вышеперечисленных соединений не было обнаружено (рис. 1.10).

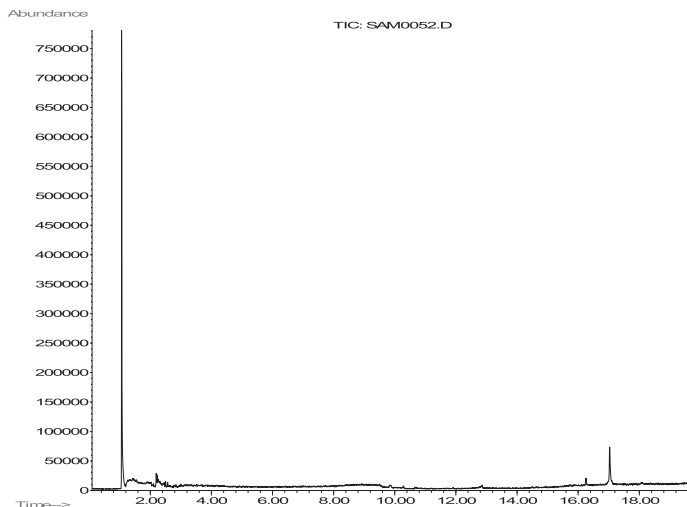


Рис.1.10. Хромато-масспектрометрические снимки экстракта МКЦ-1

Таким образом, при УЗ-диспергировании образцов микрокристаллической целлюлозы, в составе экстрактов МКЦ-4 выделяется 2-фуранкарбоксияльдегид и в зависимости от времени экстракции количество его увеличивается. В экстракте МКЦ-3 также обнаружен 2-фуранкарбоксияльдегид, но количеством в три раза больше, чем в экстракте МКЦ-4. В экстракте МКЦ-5 кроме 2-фуранкарбоксияльдегида экстрагировались 5-метил-2-(3Н)-фуранон, 2-фуранметанол и 2(3Н)-фуранон.

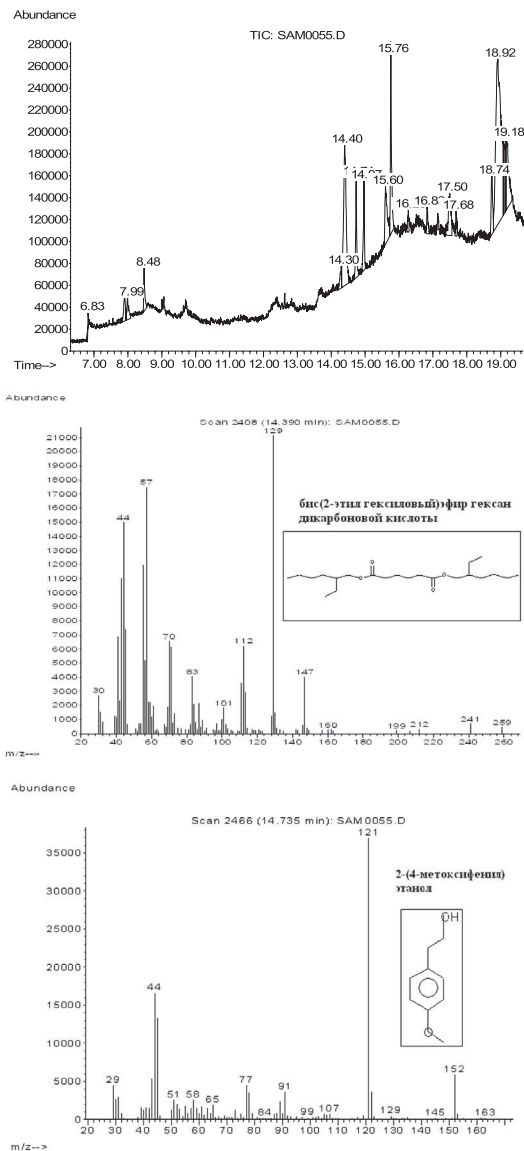
Для определения природы продуктов распада целлюлозы, образующихся при гидролизе раствором азотной кислоты МКЦ-1 и МКЦ-2, также анализировались их гидролизаты при вышеуказанных режимах по методу “Cellulo.M”

При этом на хромато-масспектре гидролизата МКЦ-1 выявлены в основном пики со временами удерживания 14,40; 14,73; 15,76; и 18,91 мин, которые по своим индивидуальным фрагментационным ионам характерны для бис-(2-этил гексиловый) эфира гексан ди-

Раздел 1. О взаимосвязи свойств целлюлозы
от размерности ее частиц

37

карбоновой кислоты, 2-(4-метоксифенил) этанола, 5-гидроксиметил-2-фуранкарбок-сиальдегиду и триэтиленгликолю (рис. 1.11).



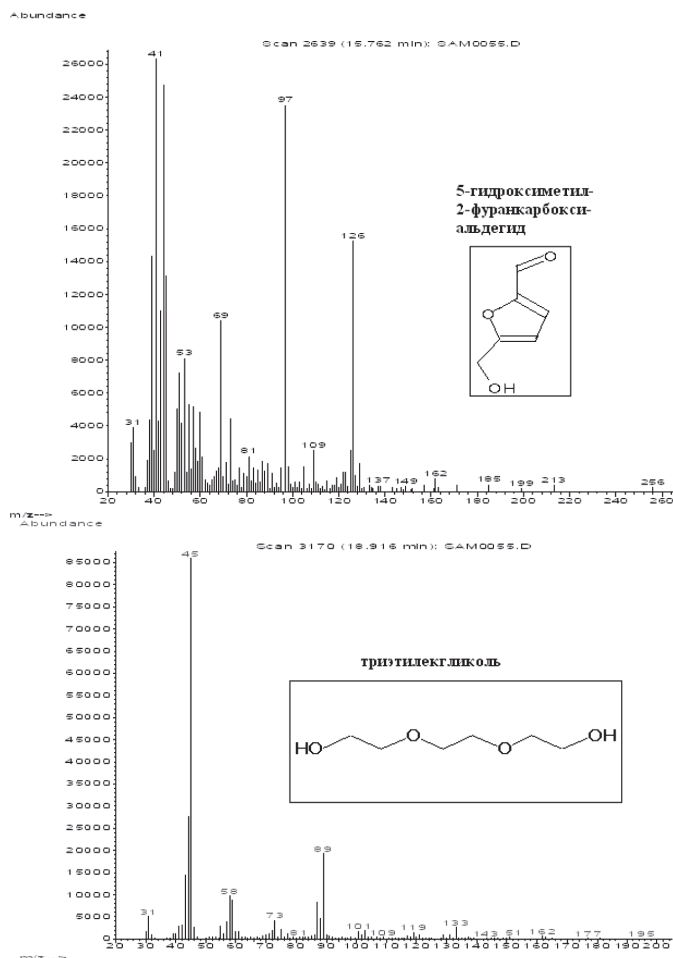
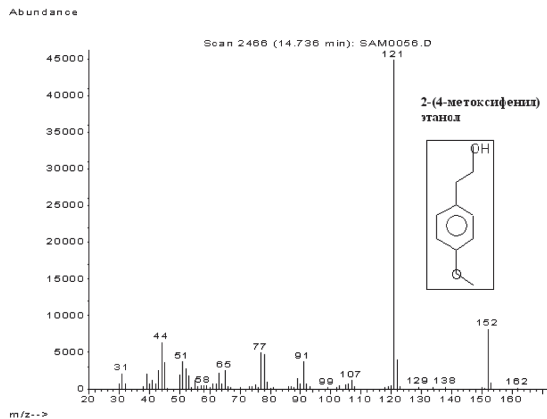
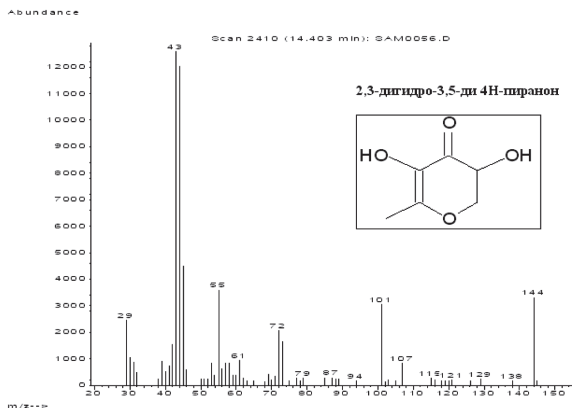
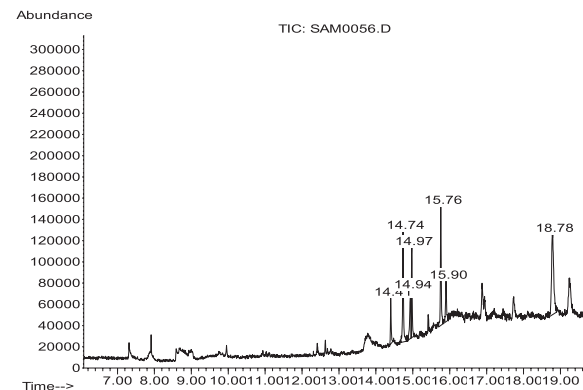


Рис.1.11. Хромато-масспектрометрические снимки гидролизата МКЦ-1

На хромато-масспектре гидролизата МКЦ-2 выявлены в основном пики со временами удерживания 14,4; 14,73; 15,76 мин, которые по своим индивидуальным фрагментационным ионам характерны для 2,3-дигидро-3,5-ди-4Н-пиранону; 2-(4-метоксифенил) этанолу; 5-гидроксиметил-2-фуранкарбоксияльдегиду соответственно (рис.1.12).

Раздел 1. О взаимосвязи свойств целлюлозы от размерности ее частиц



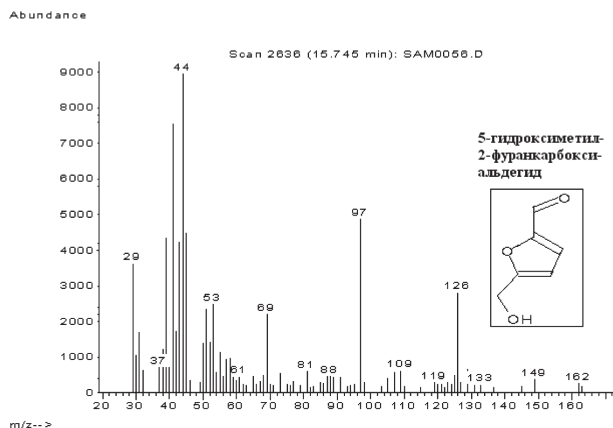


Рис.1.12. Хромато - массспектрометрические снимки гидролизата МКЦ-2

Таким образом, по результатам вышеприведенных исследований следует, что в процессе гидролиза в составе гидролизатов МКЦ-1 и МКЦ-2 выявляется 5-гидроксиметил-2-фуранкарбок-сальдегид, который образуется от разрыва пиранозного цикла (между атомами (C2) и (C3)). Кроме этого, при гидролизе образуется ряд сложных полярных соединений. Для установления механизма образования этих структур требуются более углубленные исследования с использованием взаимодополняющих спектральных методов анализа.

1.4. Получение, свойства и структура наноцеллюлозы

Целлюлоза самый распространенный и возобновляемый природный полимер на планете и имеет большой потенциал как наноматериал, имеет структуру нановолокна, формирующиеся в природе в четкую архитектуру.

В последние 5-7 лет в мире проводятся интенсивные исследования по выделению наночастиц целлюлозы, наполнению им синтетических полимеров. Исследования начаты в США, Франции, Японии, Китае, России, Индии, Швеции, Финляндии, Италии, Канады. Разработка способов получения и технологии производства наночастиц целлюлозы будет способствовать созданию принципиально новых полимерных материалов с улучшенными эксплуата-

ционными свойствами, в первую очередь физико-механическими показателями и другими барьерными свойствами.

Наночастицы целлюлозы получают из микрокристаллической целлюлозы посредством варьирования условий гидролиза под воздействием физических факторов, как УЗ-диспергирование и СВЧ-излучение.

Особый интерес, представляет проблема реакционной активности наноцеллюлозы в плане ее взаимосвязи со структурой и свойствами исходных целлюлозных препаратов.

В принципе, проблема реакционной активности различных целлюлоз, в первую очередь для химической переработки остается актуальной, несмотря на многочисленные исследования в этом направлении. Очевидно, структурный фактор играет определяющее значение для указанной характеристики целлюлозы. Постепенное разрушение различных уровней морфологической структуры и надмолекулярной организации природной целлюлозы в процессе ее превращения в микрокристаллическую целлюлозу и далее в наночастиц не может не оказывать принципиального воздействия на те или иные химические превращения. В данном случае могут оказывать решающее влияние с одной стороны огромное увеличение поверхности целлюлозы при ее разрушении до микрокристаллической целлюлозы и наночастиц, с другой стороны, в процессах деструкции целлюлозы, преимущественно гидролитической, удаляется область с аморфной и мезоморфной структурой, которые подвергаются химическим трансформациям. Необходимо отметить, что, несмотря на высокоразвитую поверхность, сорбция влаги микрокристаллической целлюлозы и наночастиц, даже при 100% относительной влажности остается достаточно низкой, т.е. вода в данном случае не проникает в кристаллическую решетку этих препаратов. В то же время есть данные, что реакционная способность микрокристаллической целлюлозы при ее химической модификации (например, этерификации) гораздо выше, чем исходной целлюлозы, причем за короткое время удается получить продукты с высокой степенью замещения, что видимо, связано с увеличением площади поверхности микрокристаллической целлюлозы способствующий повышению скорости гетерогенных реакций.

К сожалению, таких данных для выделенных целлюлозных наночастиц пока нет. Очевидно, что модифицирующие реагенты в

состоянии проникать в тонкую структуру микрокристаллической целлюлозы, разрывая внутри- и межмолекулярные водородные связи и взаимодействовать с гидроксильными группами. Очевидно также, что необходимы детальные исследования таких процессов в зависимости от структуры микрокристаллической целлюлозы и наночастиц, типа целлюлозы из которой они выделены, их степени кристалличности, сорбционных характеристик, молекулярной массы и т.д. и сопоставление полученных данных с соответствующими показателями и в первую очередь реакционной активностью исходных целлюлозных препаратов.

Для использования потенциала целлюлозы, необходимы систематические исследования и разработка технологий, которые полностью определяют свойства целлюлозы. В последствии будут развиты технологии, способствующие управлять самоорганизацией и многофункциональностью, и развивать эти новые технологии способствующие производить новую и конкурентоспособную продукцию на основе целлюлозы. Поскольку многие из результатов на наноструктурах и нанопроцессах еще не полностью измеримы, воспроизводимы, или поняты, в данном направлении исследований наиболее эффективным является сотрудничество между организациями, сообществами и учеными занимающимися наноцеллюлозой. Такое сотрудничество способствует повышению результативности и исключению дублирования проводимых исследований /36/.

В зависимости от способа получения наноцеллюлозы получают двух структурных форм – игольчатая (whiskers) и сферическая (balls).

Для получения игольчатой формы наноцеллюлозы микрокристаллическая целлюлоза при нагреве обрабатывается соляной или серной кислотой, далее суспензия центрифугируется проводится диализ и УЗ-диспергирование. Исследованы условия гидролиза целлюлозы посредством гидролиза соляной и серной кислот с последующим УЗ-диспергированием продуктов гидролиза и получены игольчатые наноразмерные образцы целлюлозы с размерностью по длине до 200 нм /37/.

Для получения наноцеллюлозы сферической формы, предлагается процесс, где сначала необходимо обработать волокна целлюлозы с 5М NaOH, после ДМСО. Далее проводится УЗ-

диспергирование целлюлозы с $\text{HCl} - \text{H}_2\text{SO}_4$ при температуре 75°C . Полученный продукт промывается водой и центрифугируется. Вышеизложенный процесс проводится два раза. Показана, что полученные наночастицы целлюлозы имеют сферическую форму и после первой стадии процесса размеры уменьшаются до 150 нм, а после второй стадии до 60 нм /38/.

Процесс получения наноцеллюлозы из целлюлозы включает в себя получение промежуточного продукта микрокристаллической целлюлозы, которая является продуктом кислотного гидролиза целлюлозы. В качестве гидролизующего агента в основном используются неорганические кислоты. В зависимости от природы используемой кислоты получаемые кристаллиты целлюлозы имеют различные характеристики. Например, сернокислый гидролиз вызывает формирование заряженных поверхностей на кристаллах, которые могли быть выгодны в некоторых случаях, но вредны в других случаях.

Изучением термических свойств игольчатых наноразмерных частиц целлюлозы установлена, что их термостабильность падает в ряду «соляная кислота» – «серная кислота нейтрализованный раствором щелочи» - «серная кислота промытая водой». В данном ряду термостабильность падает $300 - 275 - 150^\circ\text{C}$ /39, 40/.

В работе /41/ исследованы возможности получения нанокристаллической целлюлозы из микрокристаллической целлюлозы марки «Авицел» посредством гидролиза 64% ной серной кислотой при температуре 45°C в течение 2-х часов при модуле 1:8. Проведены рентгенографические исследования и показана, что степень кристалличности увеличивается от 56% до 67%.

В сообщении авторов /38/ показаны возможности получения наноцеллюлозы из отбеленной крафт целлюлозы. Гидролиз проводили 64% ной серной кислотой при температуре 45°C . Время варьировали от 45 до 60 мин. Полученную суспензию разбавляли водой, центрифугировали, промывали и нейтрализовали. Далее диспергировали ультразвуком и фильтровали через бумажный фильтр.

В работе /42/ исследованы детальные условия реакции, используя различные концентрации соляной кислоты для гидролиза природной целлюлозы, при формировании нанокристаллов целлюлозы. Морфология частиц нанокристаллов целлюлозы была ха-

актеризована электронной микроскопией, атомной микроскопией, и дифракцией Рентгеновских лучей. Изменения молекулярных характеристик нанокристаллов целлюлозы исследованы посредством измерения вязкости их растворов.

Целью работы /43/ являлась поиск быстрого, высокопродуктивного процесса получения водно-устойчивой коллоидной суспензии целлюлозы нанокристаллов игольчатой структуры. Эти исследования были направлены на создание нано-биокмпозитов. В качестве сырья была использована микрокристаллическая целлюлоза, полученная из ели. В экспериментах варьировались концентрации микрокристаллической целлюлозы и серной кислоты, время гидролиза и температура, время обработки ультразвуком. Для определения эффективности процесса были рассчитаны поверхностные заряды кондуктометрическим титрованием, также проведены микроскопические исследования (оптическая и электронная микроскопия), и наблюдение двулучепреломления. В среде серной кислоты концентрацией 63.5%, были получены образцы нанокристаллической целлюлозы с размерностью: длина 200-400 нм и ширина менее 10 нм, за 2 ч с 30%-ным выходом.

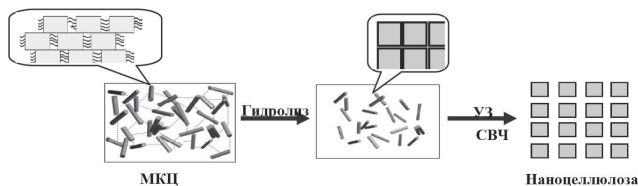
Авторами была получена нанокристаллическая целлюлоза из линта методом кислотного гидролиза /44, 45/. Средний размер кристаллита наноцеллюлозы с различными кристаллическими формами (А) целлюлозной формой I и (В) с целлюлозной формой II (обработанная с 1% NaOH) была в пределах 100 нм.

ИК спектр наноцеллюлозы показал, что ее структура полностью соответствует природной целлюлозе, а рентгенографические исследования показали, что наноцеллюлоза имеет кристаллическую форму целлюлозы I. Последняя работа авторов показало, что наноцеллюлоза с кристаллической формой целлюлозы I, может полностью изменить свою кристаллическую форму на целлюлозу II, если ее обработать разбавленной щелочью (например, 1% NaOH) при комнатной температуре в пределах трех секунд. Этот факт показывает, что есть очевидные эффекты размера в процессе перехода наноцеллюлозы от целлюлозы I к целлюлозе II.

Другое явление, связанное с эффектами размера также очень интересно. Если концентрация щелочи - до 4 %, то наноцеллюлоза сразу растворяется (распадается) в щелочи. Мутная суспензия наноцеллюлозы сразу становится прозрачной. При изучении

прозрачного раствора поляризующий оптическим микроскопом, никакой дифракции света не наблюдалось, то есть наноцеллюлоза полностью «растворился». Наноцеллюлоза может быть регенерирована (осаждена) из этого раствора через нейтрализацию, форма которой является целлюлоза II. Растворение целлюлозы в щелочи наблюдается только в случае, когда размер целлюлозы меньше 100 нм /46/.

В литературе отсутствуют сведения о возможности снижения размеров частиц микрокристаллической целлюлозы посредством ее последовательной обработки действием СВЧ и УЗ облучения. Пока не объяснено, почему под действием СВЧ излучения металл стабилизируется в высшей степени окисления [47]. По этой причине невозможно совмещать методы СВЧ и УЗ излучения. Исходя из этого, мы разработали способ последовательной обработки МКЦ действием УЗ и СВЧ облучения.



Многочисленные исследования [48, 49] гидролиза целлюлозы под действием разбавленных минеральных кислот при различных условиях позволили установить значение предельной степени полимеризации (СП) целлюлозы, которое практически не изменяется при продолжении гидролиза, при этом разрыв гликозидных связей в макромолекуле целлюлозы способствует незначительному снижению СП. Данный факт объясняется тем, что вначале идет гидролиз в аморфных участках целлюлозы, далее совмещение кислотного гидролиза с УЗ-диспергированием способствует разрыву связей (гликозидных и водородных) кристаллических участков макромолекул в продольной и поперечной связи, особенно расположенных на поверхности кристаллитов целлюлозы, образуя наночастицы.

Степень полимеризации, полученной нами, наночастиц целлюлозы в зависимости от концентрации гидролизующего агента находилась в пределах 120-210. По известной формуле $L = l \times LODP$ [50] рассчитана средняя длина (L) кристаллитов целлюлозы, кото-

рая равна 62-108 нм, где $l=0,517$ нм - длина одной элементарной ячейки целлюлозы, $LODP=141$ - предельная степень полимеризации целлюлозы.

Информацию о форме, размерах и распределении по размерам наночастиц целлюлозы можно получить такими методами как просвечивающая сканирующая электронная микроскопия, атомно-силовая микроскопия и т.п.

Установлено, что при выделении наночастиц целлюлозы из реакционной среды за счет самопроизвольной агломерации происходит увеличение их размерности до 1-3 мкм.

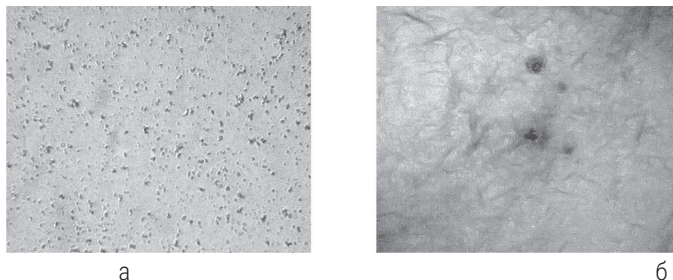


Рис.1.13. ПЭМ снимки образцов наноцеллюлозы сферической (а) и игольчатой (б) формы.

В зависимости от условий формирования нами показана возможность получения наночастиц целлюлозы сферической и игольчатой формы размерами 60-100 нм, которое доказано просвечивающим электронным и атомно-силовым микроскопом (рис.1.13 и 1.14).

ИК- спектроскопические исследования показали (рис. 1.15), что для наноцеллюлозы характерны ИК- спектры, типичные для хлопковой целлюлозы, однако, интенсивность пиков более высокая.

В области 3400 см^{-1} ИК-спектра проявляются валентные колебания гидроксильных групп, вовлеченных соответственно в межмолекулярные и внутримолекулярные водородные связи. Валентные колебания С-Н – связей в метиленовых и метиновых группах целлюлозы проявляются в области 2895 см^{-1} , в области 1635 см^{-1} колебания молекулы адсорбированной воды. Полосы поглощения в области 1420 см^{-1} , $1335\text{-}1375\text{ см}^{-1}$, 1202 см^{-1} , $1075\text{-}1060\text{ см}^{-1}$ относятся деформационным колебаниям – СН, -СН₂, -ОН, -СО и валентным колебания С-О, цикла, кольца.

Раздел 1. О взаимосвязи свойств целлюлозы от размерности ее частиц

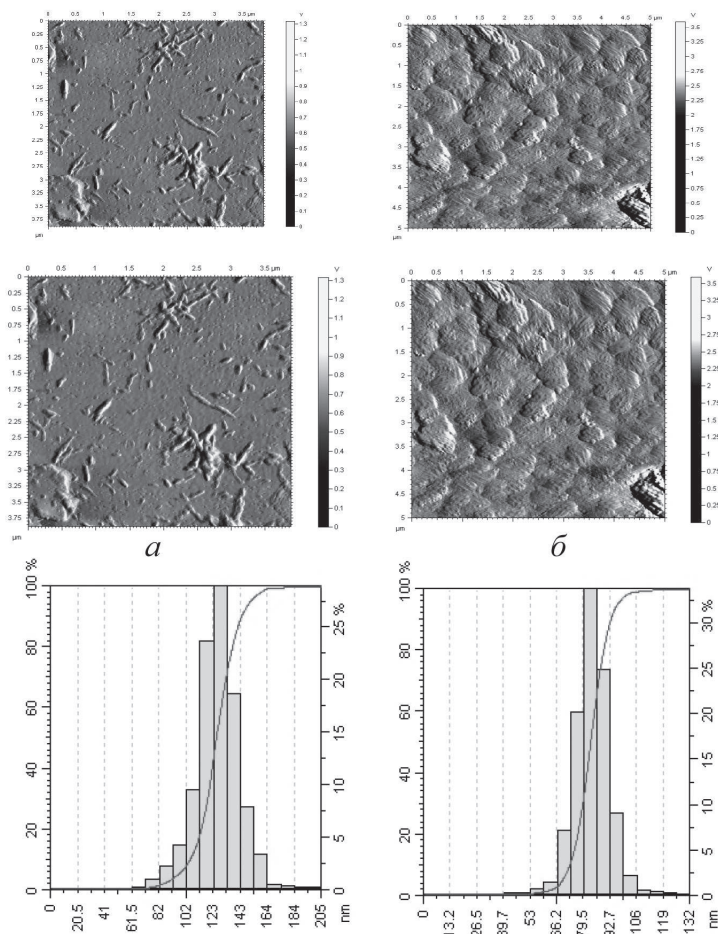


Рис.1.14. АСМ-снимки образцов наноцеллюлозы игольчатой (а) и сферической (б), а также их распределение по размерам.

Полученные образцы были детально исследованы различными физическими и физико-химическими методами, такими как электронная микроскопия, дифракция рентгеновских лучей, сорбция влаги.

Изучена структура и размерность наноцеллюлозы рентгенографическим методом.

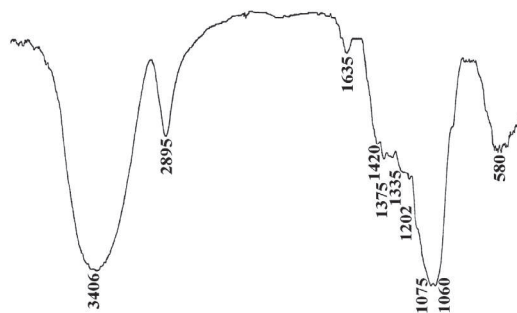


Рис.1.15. ИК-спектры наноцеллюлозы

Известно, что одним из основных факторов, определяющих свойств полисахаридов, в частности целлюлозы, является надмолекулярная структура.

Большое количество сведений о молекулярной и надмолекулярной структуре целлюлозы и ее производных можно получить оптическими методами исследований. Рентгенографический метод может быть использован при изучении целлюлозы, для определения тонкой структуры кристаллизованной части, геометрического расположения кристаллитов, их размеры и формы, а также для получения некоторых данных о соотношении между кристаллизованным и аморфным областями.

Главное возражение, часто выдвигаемое против рентгеновского метода, заключается в то, что в образовании максимумов участвуют только кристаллиты, превышающие по размеру некоторую величину, вследствие чего метод может давать только приближенные результаты. К тому же, по-видимому, в этом методе могут иметь место большие экспериментальные ошибки, обусловленные трудностями правильного распределения сложной кривой дифракции между кристаллическим рассеянием, аморфным рассеянием и фоновым рассеянием. Однако этот метод вполне надежен, когда рефлексы от аморфных и кристаллических участков дают четкие полосы, так как в этом случае очень легко разделить пики, относящиеся к аморфному и кристаллическому материалам. Но, несмотря на все указанные недостатки и трудности, рентгенографический метод в настоящее время применяется более широко, и он, действительно может давать ценные результаты.

Рентгеноструктурный анализ находит широкое применение в исследованиях целлюлозы. Он позволяет устанавливать параметры кристаллической решетки, определить тип и содержание кристаллической модификации, степень кристалличности, размеры и дефектность кристаллитов, факторы ориентации, размеры и содержание субмикроскопических пор или неоднородностей [51, 30].

Одной из концепций строения целлюлоз является представление о них как о полимере, состоящем из двух фаз: кристаллической с той или иной степенью дефектности и аморфной, которую рассматривают на основе представлений об идеальном расплаве [33, 34].

Для целлюлозы основными элементами надмолекулярной структуры являются микрофибриллы, содержащие несколько сотен макромолекул, а микрофибриллы, в свою очередь, образуют более крупные ассоциаты. Целлюлозные нанокристаллы представляют новую альтернативу для производства биосовместимых и оптически прозрачных нанокомпозитов с высокой прочностью.

Объектами исследования являлись образцы наноцеллюлозы НЦ, полученные жестким кислотным гидролизом и ультразвуковым (УЗ) диспергированием из целлюлозы (образец №1) и микрокристаллической целлюлозы (образец №2). Для сопоставления результатов также были изучены целлюлоза (образец №3) и микрокристаллическая целлюлоза (образец №4) (рис.1.16).

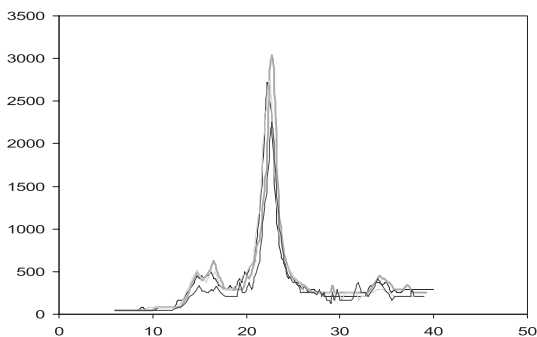


Рис.1.16. Рентгеновские дифрактограммы.
1-ХЦ, 2-МКЦ, 3-НЦ из ХЦ, 4-НЦ из МКЦ.

Рентгенографические измерения выполнены с помощью дифрактометра ДРОН-3М. Для рентгеноструктурного анализа исполь-

зовано выделенное никелевым фильтром обычные лучи К-серии характеристического спектра CuK_α с длиной волны $\lambda = 1.542 \text{ \AA}$. Рабочее напряжение 21 кВ, сила анодного тока 10 мА.

Целлюлоза состоит из кристаллических и аморфных областей, которые на рентгенограмме отражаются как резкие рефлексы, соответствующие кристаллам и размытая аморфным областям.

Характерные рентгеновские дифрактограммы показали, что для изученных образцов в рассмотренном интервале углов рассеяния на фоне аморфного гало имеется три кристаллических максимума. Наиболее интенсивный максимум, наблюдаемый при значении угла $2\theta = 22.5\text{--}22.6^\circ$ относится к кристаллографическому рефлексу (002).

В таблице приведены результаты оценки степени кристаллическости (СК), найденные с помощью уравнением Сегала (1) по отношению интенсивности кристаллического рефлекса (002) к суммарной интенсивности рассеяния кристаллической и аморфной составляющих при данном угле, а также по соотношению площадей под кристаллическими максимумами и общей площади когерентного рассеяния после вычета фона, исходя из двухфазной модели строения полимера.

$$СК = \frac{I_{002} - I_{am}}{I_{002}} \quad (1)$$

где СК – степень кристалличности, %; I_{002} – интенсивность кристаллического рефлекса (002); I_{am} – интенсивность аморфного гало.

Таблица 1.14

Степень кристалличности различных образцов целлюлозы, определенные по интенсивности и площади

Образцы	СК по интенсивности, %	СК по площади, %
№1 (НЦ из Ц)	96	81
№2 (НЦ из МКЦ)	94	75
№3 (Ц)	79	66
№4 (МКЦ)	92	72

Как видно из табл. 1.14 целлюлоза имеет самую низкую СК по сравнению с другими образцами. МКЦ и образцы НЦ имеют более высокие значения, так как при кислотном гидролизе для получения этих образцов аморфная часть удаляется. Интересен тот факт,

что СК НЦ, полученной из целлюлозы выше, чем НЦ, полученной из МКЦ. Данный факт видимо может быть объяснено частичным разрушением кристаллической решетки под воздействием СВЧ-облучения в процессе получения НЦ из МКЦ.

На основе рентгеновских дифрактограмм, по формуле Дебая-Шеррара (2), рассчитаны размеры наночастиц целлюлозы, которые равны 30-100 нм по длине и 6-12 нм по ширине.

$$L = \frac{k\lambda}{\beta \cos \theta} \quad (2)$$

где L – размер наночастиц, нм; k – форма частицы; λ – длина волны; β – полуширина пика; θ – угол пика.

1.5. Сравнительные исследования физико-химических свойств целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы и наноцеллюлозы

Широта и разнообразие областей применения материалов на основе целлюлозы и ее производных связаны с возможностью направленного изменения их свойств, прежде всего за счет использования химических реакций с участием функциональных групп и связей полимерной цепи.

Сорбция низкомолекулярных жидкостей, в частности воды, целлюлозой представляет большой интерес, как с научной, так и с практической точки зрения. Целлюлоза обладает способностью поглощать большое количество влаги из атмосферы, оставаясь по внешнему виду сухой, и поэтому для ее переработки, необходимо знать, какова зависимость количества поглощенной воды от факторов, определяющих этот процесс.

Из литературы [52, 53] известно, что материалы с контролируемыми размерами пор в нанометровом диапазоне являются активными к адсорбции растворителей, в частности воды. Причем, сорбционная емкость зависит от природы исходного материала, от природы растворителя, способа получения и размера удельной поверхности.

Сорбционные свойства хлопковой целлюлозы достаточно широко изучены. При получении производных целлюлозы (продуктов ее переработки) механическим, химическим и физико-хими-

ческим способами, структура полимера меняется, что отражается на его свойствах. Представляет интерес изучение сорбционных свойств наноцеллюлозы, которая в последние годы находит практическое применение.

В данном подразделе представлены результаты сравнительных исследований сорбционных свойств хлопковой целлюлозы (ХЦ), микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) и наноцеллюлозы (НЦ).

Объектами исследований являлись ХЦ, МКЦ, НЦ₁ и НЦ₂, полученные из ХЦ и МКЦ, соответственно, путем кислотного гидролиза и ультразвукового диспергирования продуктов гидролиза.

Сорбцию паров воды проводили на высоковакуумной сорбционной установке с ртутными затворами и кварцевыми весами Мак-Бена в интервале относительных влажностей 0-100% при $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Перед проведением опытов исследуемые образцы и воду предварительно обезгаживали при остаточном давлении 0,013 Па до постоянной массы. Подачу растворителя на образец осуществляли последовательно увеличивающимися порциями. Суммарная относительная погрешность величины равновесного количества сорбированной воды на 1 г полимера не превышала 3%, относительная систематическая погрешность в измерении давления пара – 0,1%. Удлинение пружин контролировали с помощью катетометра КМ-8.

Изотермы сорбции паров воды, изученных образцов представлены на рис.17, которые имеют S-образную форму.

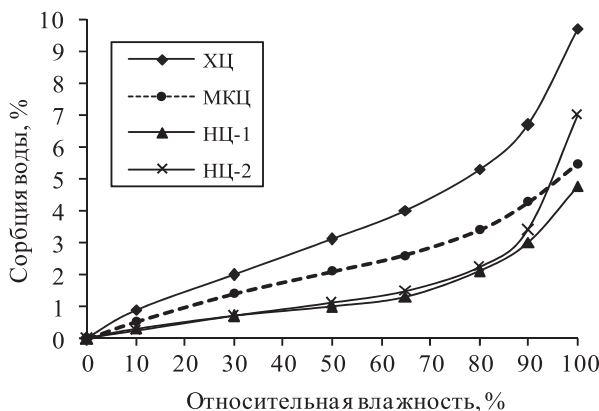


Рис.1.17. Изотермы сорбции паров воды

Значения сорбции в начальной стадии процесса при самых низких значениях относительной влажности является результатом связывания молекул воды и наиболее доступных первичных гидроксильных групп элементарного звена макромолекул целлюлозы, которые находятся в аморфных участках и на поверхностях кристаллитов.

В случае ХЦ интенсивность сорбции выше по сравнению с образцами МКЦ и НЦ. Это согласуется с общепринятыми представлениями о том, что количество связанной воды определяется долей аморфной части. Сорбционная способность образцов уменьшается в ряду: $\text{ХЦ} > \text{МКЦ} > \text{НЦ}_2 > \text{НЦ}_1$, при относительной влажности 65% сорбция воды 4,3%; 2,6%; 1,5% и 1,3% соответственно. Сорбционная способность обратно пропорциональна степени кристалличности образцов (степень кристалличности $\text{ХЦ}=66\%$, $\text{МКЦ}=72\%$, $\text{НЦ}_1=81\%$ и $\text{НЦ}_2=75\%$).

На основании изотерм сорбции паров воды определили параметры капиллярно-пористой структуры образцов: удельную поверхность $S_{\text{уд}}$, суммарный объем пор W_0 и средний эффективный радиус r субмикроскопических пор образцов по уравнению БЭТ [1] (табл. 1.15). Значение посадочной площади для одной молекулы воды равно $10,51 \text{ \AA}^2$ [53-55].

Таблица 1.15

**Параметры капиллярно-пористой структуры образцов
по данным сорбции паров воды**

Параметры	Образец			
	ХЦ	МКЦ	НЦ ₁	НЦ ₂
Емкость монослоя, X_m , г/г	0,0245	0,0167	0,0068	0,0083
Удельная поверхность, $S_{\text{уд}}$, м ² /г	86,0	58,7	24,1	29,3
Суммарный объем пор, W_0 , см ³ /г	0,097	0,055	0,048	0,070
Средний радиус пор, $r_{\text{ср}}$, А ⁰	22,5	18,7	39,8	47,7

Как видно из таблицы, X_m и $S_{\text{уд}}$ уменьшается с переходом от ХЦ к НЦ. Самые низкие значения имеет НЦ₁. W_0 и $r_{\text{ср}}$ не имеет монотонный характер как X_m и $S_{\text{уд}}$. Вероятно это связано с капиллярной

конденсацией молекул воды на поверхности полимера, так как эти параметры вычисляются при относительной влажности 100%.

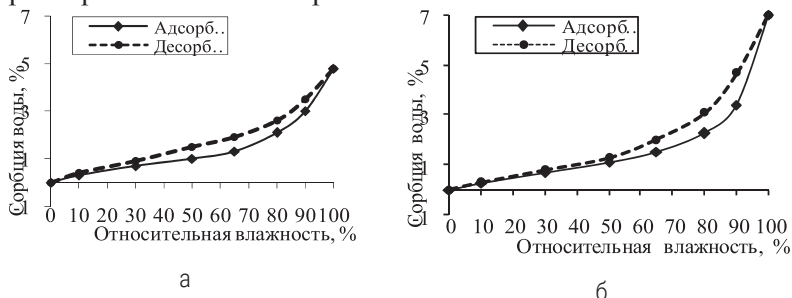


Рис.1.18. Изотермы адсорбции и десорбции H_2O (а) и H_2O_2 (б).

Изучение десорбционных процессов образцов НЦ показало, что наблюдается явление гистерезиса, т.е. несоответствие хода кривых адсорбции и десорбции (рис.1.18).

Надо отметить, что количество поглощенной воды, наряду с давлением водяных паров и температуры, также зависит от предыдущей истории данного образца, т.е. от исходного материала для получения образца и способа получения. Кроме того, эти две кривые следует рассматривать не как место точек, соответствующих всем возможным состояниям равновесия, а как пограничные линии, определяющие область равновесий сорбции, в которой каждая точка характеризует количество воды, содержащейся в материале при соответствующем относительном давлении паров.

Как было сказано выше, адсорбция происходит в первую очередь на свободных гидроксильных группах и на тех гидроксилах, которые взаимно связаны наименее прочными связями. По мере течения процесса адсорбции число групп, доступных для сорбции, возрастает, так как часть гидроксильных групп, ставших на мгновение свободными в результате тепловых колебаний, не могут вновь взаимодействовать друг с другом вследствие того, что к ним присоединяются молекулы воды. Однако возрастание числа доступных для адсорбции гидроксильных групп во время перехода от одной относительной влажности к другой меньше, чем соответствующее уменьшение их числа во время десорбции, так как амплитуда колебаний молекулы, присоединенной к другой молекуле межмолекулярной связью через одну или несколько гидроксиль-

ных групп, меньше, чем амплитуда колебаний этой же молекулы, когда гидроксильные группы в ней связаны только с молекулами воды, а поперечные межмолекулярные связи отсутствуют. Т.е. во время десорбции число гидроксильных групп, доступных для присоединения воды, уменьшается, а при адсорбции возрастает, но это увеличение в процессе адсорбции происходит медленнее, в результате чего одно и то же число доступных гидроксильных групп соответствует при адсорбции более высокой относительной влажности, чем при десорбции.

Таким образом, изучены сорбционные свойства и капиллярно-пористая структура хлопковой целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы и наноцеллюлозы. Изотермы сорбции имеют S-образную форму. Показано, что самыми высокими сорбционными свойствами обладает хлопковая целлюлоза, благодаря наличию аморфных участков, где доступность молекулам воды более высокая, а наноцеллюлоза имеет самую низкую сорбционную способность, которая обладает наиболее высокой степенью кристалличности. При десорбционных исследованиях наноцеллюлозы наблюдается гистерезис, который свойственен целлюлозным материалам.

С целью определения количества прочно связанной воды в гелях микрокристаллической целлюлозы и наноцеллюлозы нами проведены исследования гидрогелей, полученных из образцов МКЦ и НЦ, методом импульсной ЯМР спектроскопии.

При исследовании образцов целлюлозы, отличающихся характеристиками тонкой структуры, ранее было показано наличие прочно связанной воды [56]. Результаты исследований образцов МКЦ различной степени диспергирования отличаются тем, что спин-решеточная и спин-спиновая релаксация протонов воды в гелях МКЦ различной степени диспергирования при концентрации последних 1-20% имеют экспоненциальный характер с единственными постоянными времени T_1 и T_2 , соответственно. Это подтверждает наличие быстрого обмена между свободной и связанной водой, когда время жизни молекулы воды в связанном состоянии $\tau \ll T_{1.}$ и $T_{2.}$,

$$\begin{aligned} \frac{1}{T_1} &= \frac{1-\alpha}{T_{1.свобод.}} + \frac{\alpha}{T_{1.связ.}} \\ \frac{1}{T_2} &= \frac{1-\alpha}{T_{2.свобод.}} + \frac{\alpha}{T_{2.связ.}} \end{aligned} \quad (2)$$

где α – доля связанной воды, $T_{1\text{ свобод}}$, $T_{2\text{ свобод}}$ и $T_{1\text{ связ}}$, $T_{2\text{ связ}}$ соответственно времена протонной спин-решеточной и спин-спиновой релаксации воды в свободном и связанном состоянии.

Нами экспериментально определены значения T_1 и T_2 . Доля связанной воды α определена в соответствии с уравнением:

$$\alpha = \frac{W \cdot c}{1 - c}$$

где W – концентрация связанной воды, г/г МКЦ,

c – весовая концентрация МКЦ в воде.

Как было отмечено в работе [57], молекулы воды в силу малого времени жизни в связанном состоянии не успевают совершать вращательные переориентации, и, следовательно, флуктуация магнитного окружения, вызывающая релаксацию протонов воды, происходит со временем связывания τ . Тогда для расчета $T_{1\text{ связ}}$ и $T_{2\text{ связ}}$ можно воспользоваться уравнениями Бломбергера–Парселла–Паунда, где для случая $\tau/T_{2\text{ связ}} \ll 1, u[W^2 \cdot \tau \cdot c^2] \gg 1$, и могут быть представлены в виде

$$\begin{aligned} \frac{1}{T_{1\text{ связ}}} &= \frac{3}{2} \cdot \frac{\gamma^4 \cdot h^2}{\pi^2 \cdot b^6 \cdot \omega^2 \cdot \tau} \\ \frac{1}{T_{2\text{ связ}}} &= \frac{9}{80} \cdot \frac{\gamma^4 \cdot h^2 \cdot \tau}{\pi^2 \cdot b^6} \end{aligned} \quad (3)$$

Подставляя значения (2) и (1) и учитывая, что $T_{1\text{ свобод}} = T_{2\text{ свобод}}$, а $\frac{1}{T_2} \gg \frac{1}{T_{2\text{ свобод}}}$, получаем систему уравнений:

$$\begin{aligned} \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_{1\text{ свобод}}} \right) &= \frac{W \cdot c}{(1 - c)} \cdot \frac{3 \cdot \gamma^4 \cdot h^2}{20 \cdot \pi^2 \cdot b^6 \cdot \omega^2 \cdot \tau} \\ \frac{1}{T_2} &= \frac{W \cdot c}{(1 - c)} \cdot \frac{9 \cdot \gamma^4 \cdot h^2 \cdot \tau}{80 \cdot \pi^2 \cdot b^6} \end{aligned}$$

Полагая, что времена спин-решеточной и спин-спиновой релаксации протонов в чистой воде $T_{1\text{ свобод}} = T_{2\text{ свобод}} = 2,7$ сек, получаем величины, представленные в таблице.

При этом, в расчетах принято:

$\gamma = 2,68 \cdot 10^4$ рад. сек⁻¹. эрстед⁻¹ гиромангнитная постоянная протона;

$h = 6,63 \cdot 10^{-27}$ эрг. сек - постоянная Планка;

$\omega = 2 \cdot 10,9 \cdot 10^6$ Гц - круговая резонансная частота;

$\sigma = 1,5 \cdot 10^{-8}$ см - расстояние между протонами в молекуле воды.

В таблице приведена зависимость релаксационных параметров и количества связанной воды от концентраций МКЦ и НЦ.

Таблица 1.16

**Зависимость релаксационных параметров и количества
связанной воды от концентраций МКЦ и НЦ**

Конц.	$\tau \cdot 10^{-7}$, сек		W, г/г МКЦ		$1/T_1$, сек ⁻¹		$1/T_2$, сек ⁻¹		T_1/T_2	
	МКЦ	НЦ	МКЦ	НЦ	МКЦ	НЦ	МКЦ	НЦ	МКЦ	НЦ
3	2,7	3,2	1,6	2,1	0,77	0,84	105	123	137	147
5	2,2	3,0	0,32	0,64	0,64	0,76	61	89	95,2	119
7	1,8	2,8	0,19	0,31	0,63	0,74	47	68	74,8	91,8
10	1,3	1,5	0,14	0,20	0,64	0,75	41	61	65,0	81,3
15	1,0	1,1	0,03	0,12	0,68	0,78	34	52	50,7	66,8
20	0,8	0,9	0,02	0,04	1,23	1,46	29	33	23,6	22,6

Как видно из табл. 1.16, величина отношения T_1/T_2 в этих системах уменьшается, что, может быть, связано с проявлением мультифазной релаксации с неоднородным распределением времени корреляции. Причины проявления многоэкспоненциальности могут быть, прежде всего, связаны с неоднородностью физических свойств воды в гетерогенных объектах.

Количество прочно «связанной» воды достигает больших величин при низких концентрациях в гелях МКЦ и НЦ. Однако содержание «связанной» воды в НЦ заметно выше во всем диапазоне концентраций.

С увеличением концентрации МКЦ содержание связанной воды заметно уменьшается, достигая предельных значений при концентрации МКЦ-1 – 15 % и НЦ – 20 %. Большое количество прочно «связанной» воды при низких концентрациях образцов объясняется тем, что взаимодействие частиц МКЦ между собой меньше и вода взаимодействует с отдельными частицами МКЦ.

Быстрое анизотропное движение молекул имеет медленный компонент, который связан с вращательной подвижностью поверхности. Причем, методом импульсной ЯМР спектроскопии определяется «связанная» вода, время жизни которой равняется 10^{-7} сек. Тогда в реальности речь идет о равновесных агрегатах молекул воды, распадающихся и вновь образующихся за очень короткое время. При повышении концентрации МКЦ с образованием неких надмолекулярных структур, где «связывание» молекул воды происходит агрегатами частиц или путем иммобилизации воды внутри агрегатов.

Таким образом, образцы МКЦ взаимодействуют с водой только на поверхности кристаллитов. Поэтому значения их водоудержания заметно ниже. Получение НЦ последовательной обработкой образцов МКЦ в СВЧ поле и УЗ диспергированием способствовало повышению количества удерживаемой воды, видимо, за счет ее проникновения в дефекты кристаллической решетки. Возрастание количество «связанной» воды в разбавленных дисперсиях объясняется влиянием МКЦ на агрегативную устойчивость молекул воды. В концентрированных дисперсиях, чем меньше размер частиц, тем быстрее и сильнее происходит взаимодействие частиц МКЦ с водой, и образование гидрогеля. Разбавление дисперсий способствует возрастанию количества «связанной» воды. Степень стабильности коллоидных систем возрастает с переходом от МКЦ к НЦ.

Таким образом, на основании рентгенографических, сорбционных исследований и результатов микроскопических исследований надмолекулярной структуры образцов НКЦ, диспергированных посредством СВЧ и УЗ обработок, установлено, что кристаллическая часть МКЦ распадается на частицы до наноразмерных величин, сохраняющие высокие значения СК с высокими гелеобразующими свойствами.

Реакции взаимодействия целлюлозы с различными окислителями (NaClO , KMnO_4 , NO_2 , HIO_4 , H_2O_2 , H_2O_4 и др.), приводят к образованию производных, содержащих карбонильные и карбоксильные группы. При этом наибольший интерес представляет действие соединений, обеспечивающих преимущественное окисление определенных гидроксильных групп элементарного звена. К таким избирательным окислителям относится иодная кислота (метапериодат натрия) HIO_4 и тетраацетат свинца, которые при взаимодействии целлюлозой происходит избирательное окисление вторичных гидроксильных групп элементарного звена до альдегидных, сопровождающееся разрывом связи между вторым и третьим атомами углерода элементарного звена

Образующееся диальдегидные звенья находятся в динамическом равновесии гидратированной структурой в форме гемм - диола одна из альдегидных групп в которых реагирует с неокисленной первичной гидроксильной группой этого звена с образованием термодинамически устойчивых пяти- или шестичленных циклических

ацеталей, в то время как вторая альдегидная группа в результате гидратации образует гемм-диол. Именно эти различия обуславливают разницу в поведении окисленной иодной кислотой целлюлозы (так называемый диальдегидцеллюлозы) при ее взаимодействии с сильными нуклеофильными реагентами (гидроксиламин, гидразин), когда реакция идет с участием обеих альдегидных групп реагентами с меньшей нуклеофильностью (бисульфит натрия), в реакцию с которыми вступает только одна альдегидная группа находящейся в форме гемм-диола к окислителям преимущественно избирательного действия относится также оксид азота при действии которого происходит окисление в основном первичных гидроксильных групп элементарного звена до карбоксильных, приводящее к образованию так называемой монокарбоксилцеллюлозы.

К важнейшим классам производных целлюлозы, широко применяемым в различных отраслях промышленности, относятся ее сложные и простые эфиры. Для получения сложных эфиров в качестве этерифицирующих реагентов используют сильные кислоты, ангидриды и хлорангидриды кислот.

При синтезе простых эфиров целлюлозы в качестве О-алкилирующих реагентов могут выступать алкилгалогениды, диалкилсульфаты и соединения, содержащие напряженные гетероциклы или поляризованную двойную связь.

Свойства сложных и простых эфиров целлюлозы, во многом определяющие области их применения, зависят от большого числа факторов, из которых к числу основных следует отнести сравнительную реакционную способность гидроксильных групп и связанное с ней распределение заместителей между ОН-группами элементарного звена, влияние структуры целлюлозы на степень замещения эфиров, характер распределения заместителей вдоль цепи, растворимость эфиров и другие их свойства.

Особый интерес, представляет проблема реакционной активности МКЦ и наноцеллюлозы в плане ее взаимосвязи со структурой и свойствами исходных целлюлозных препаратов.

В принципе, проблема реакционной активности различных целлюлоз, в первую очередь для химической переработки остается актуальной, несмотря на многочисленные исследования в этом направлении. Очевидно, структурный фактор играет определяющее значение для указанной характеристики целлюлозы. Постепенное

разрушение различных уровней морфологической структуры и надмолекулярной организации природной целлюлозы в процессе ее превращения в МКЦ и далее в НЧ не может не оказывать принципиального воздействия на те или иные химические превращения. В данном случае могут оказывать решающее влияние с одной стороны огромное увеличение поверхности целлюлозы при ее разрушении до МКЦ и НЧ, с другой стороны, в процессах деструкции целлюлозы, преимущественно гидролитической, удаляется область с аморфной и мезоморфной структурой, которые в первую очередь подвергаются химическим трансформациям. Можно отметить, что, несмотря на высокоразвитую поверхность, сорбция влаги МКЦ и НЧ, даже при 100% относительной влажности остается достаточно низкой, т.е. вода в данном случае не проникает в кристаллическую решетку этих препаратов. В то же время есть данные, что реакционная способность МКЦ при ее химической модификации (например, этерификации) гораздо выше, чем исходной целлюлозы, причем за короткое время удастся получить продукты с высокой степенью замещения, что видимо, связано с увеличением площади поверхности МКЦ способствующий повышению скорости гетерогенных реакций.

К сожалению, таких данных для выделенных целлюлозных НЧ пока нет. Очевидно, что модифицирующие реагенты в состоянии проникать в тонкую структуру МКЦ, разрывая внутри- и межмолекулярные водородные связи и взаимодействовать с гидроксильными группами. Очевидно также, что необходимы детальные исследования таких процессов в зависимости от структуры МКЦ и НЧ, типа целлюлозы из которой они выделены, их СК, сорбционных характеристик, молекулярной массы и т.д. и сопоставление полученных данных с соответствующими показателями и в первую очередь реакционной активностью исходных целлюлозных препаратов.

Нами проведены сравнительные исследования реакционной активности МКЦ и НКЦ при реакции карбоксиметилирования при следующих условиях: мерсеризация: C_{NaOH} - 210 г/л; модуль 1:2,4; t - 25°C, τ_m - 30 мин. Этерификация: C_i - 0.7 моль NaMXУК; t_j - 55°C, τ_j - 60 мин.

На сегодняшний день исследование реакционной активности целлюлозы при реакциях карбоксиметилирования имеет большое

значение. В мировой практике основным сырьем для производства КМЦ является древесная целлюлоза. В настоящее время относительная реакционная активность МКЦ с разными размерами частиц при карбоксиметилировании не исследована. За последние годы были предприняты попытки разработать технологию получения водорастворимой КМЦ из хлопковой целлюлозы [58]. С целью установления сравнительной реакционной активности нами проведены исследования процесса карбоксиметилирования образцов МКЦ и НКЦ в сравнении с КМЦ из хлопковой целлюлозы. Физико-химические свойства полученных образцов КМЦ представлены в табл. 1.17.

Таблица 1.17

Сравнительные характеристики образцов КМЦ из различных образцов МКЦ, полученных в одинаковых условиях.

Показатели	КМЦ из ХЦ	КМЦ из МКЦ	КМЦ из НКЦ
Влажность, в пересчете на абсол.сух.навеску, %	8,0	8,5	9,0
Средняя СЗ	0,35	0,47	0,52
Средняя СП	870	160	100
Содержание свободной NaOH, %	0,60	0,68	1,95
Содержание основного вещества, %	52	53	51
Содержание Na_2CO_3 , %	0,21	0,23	0,23
Растворимость в воде, %	23,1	83,6	99,7
pH 1%-ного водного раствора	9,0	9,0	9,2

Как видно из табл. 1.17, качественные характеристики - СЗ и растворимость, полученных образцов КМЦ из ХЦ и МКЦ отличаются. Образцы КМЦ, полученные из ХЦ, имеют низкую СЗ, равную 0,35, и частично растворимы в воде. КМЦ, полученная из МКЦ, имеет СЗ равную 0,47 и её растворимость в 2,5 раза выше, чем у КМЦ из хлопковой целлюлозы. КМЦ, полученная из НКЦ, имеет СЗ равную 0,52 и полностью растворяются в воде.

На основании результатов проведенных исследований установлено, что снижение СП целлюлозы посредством получения НКЦ способствует повышению реакционной активности последнего в реакции карбоксиметилирования.

Дополнительная обработка образцов МКЦ под воздействием физических факторов таких, как УЗ диспергирование, СВЧ облучение и последовательная УЗ и СВЧ обработка также способствует повышению реакционной способности МКЦ в реакции карбоксиметилирования. Повышение реакционной активности этих образцов может быть объяснено тем, что УЗ диспергирование способствует дополнительному дроблению образцов МКЦ на более мелкие частицы, при сохранении СП, что повышает реакционную способность. СВЧ облучение способствует появлению микротрещин на поверхности частиц МКЦ, которые при набухании также будут повышать реакционную активность последних за счет увеличения возможности контакта поверхности с алкилирующим агентом.

СЗ и СП сильно влияют на физико-химические свойства и растворимость образцов NaKMЦ. Уменьшение СП и увеличение СЗ способствует улучшению их растворимости в воде с одновременным снижением содержания гель-фракций.

Для установления влияния СЗ и СП на растворимость NaKMЦ были взяты образцы NaKMЦ из ХЦ и МКЦ с различными СЗ и проведена процесс карбоксиметилирования при следующих условиях: мерсеризация: C_{NaOH} - 210 г/л; модуль 1:2,4; t_m - 25°C, τ_m - 30 мин, этерификация: t_9 - 55°C, τ_9 - 60 мин).

Как видно из табл. 1.18, граница полной растворимости для КМЦ, полученной из ХЦ, устанавливается в среднем при СЗ=0,85, а для образцов КМЦ, полученной из МКЦ-1 при СЗ=0,65; МКЦ-2 при СЗ=0,58; МКЦ-3 при СЗ=0,48; МКЦ-4 при СЗ=0,39 и для МКЦ-5 при СЗ=0,33.

Таким образом, впервые показана возможность получения низковязких образцов NaKMЦ, хорошо растворимых в воде при низких значениях их СЗ. Известно, что образцы КМЦ, получаемые из древесной и хлопковой целлюлозы, полностью растворимы в воде, начиная с СЗ=0,85 и СП равной 670.

Разработанный нами способ получения водорастворимой NaKMЦ из МКЦ позволяет получить полностью растворимые в воде образцы в зависимости от СП КМЦ, с низкими значениями СЗ в пределах 0,33÷0,48.

Несмотря на высокую кристалличность МКЦ, на основании данных о дефектности кристаллитов и легкости распада МКЦ в жидких средах при предварительном СВЧ облучении на более

Раздел 1. О взаимосвязи свойств целлюлозы
от размерности ее частиц

мелкие структурные фрагменты, эти препараты будут проявлять высокую реакционную способность при различных химических воздействиях.

Таблица 1.18

Влияние СЗ и СП Na-КМЦ на растворимость образцов в воде

Образцы для карбоксиметилирования	NaMXУK, в молях на элем. звено	СЗ КМЦ	СП КМЦ	Растворимость в воде, %
ХЦ	1,6	0,85	670	99,9
	1,5	0,65	740	97,8
	1,2	0,45	840	42,9
	1,0	0,35	870	23,1
МКЦ-1	1,4	0,65	145	100
	1,2	0,56	150	96,2
	1,0	0,47	160	83
	0,7	0,37	180	76,1
МКЦ-2	0,5	0,30	190	72,0
	1,2	0,58	150	100
	0,8	0,41	160	89,7
	0,6	0,37	170	84,8
МКЦ-3	0,5	0,34	180	79,4
	1,0	0,48	130	100
	0,5	0,38	165	89,3
	0,4	0,34	180	80,7
МКЦ-4	0,5	0,39	150	100
	0,4	0,30	162	90,3
МКЦ-5	0,5	0,42	90	100
	0,4	0,33	100	99,8

Полученные низковязкие образцы представляют большой интерес при использовании в различных отраслях промышленности, в частности для медицинской, фармацевтической, горно-металлургической, пищевой промышленности и сельского хозяйства.

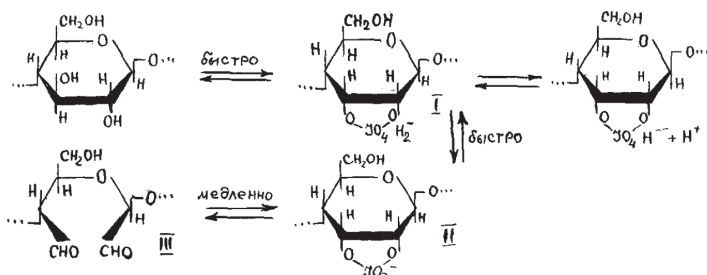
Также были проведены исследования по избирательному окислению целлюлозы и ее производных.

Целлюлоза и её производные легко подвержены окислению в той или иной степени всеми известными окислителями органических соединений.

Целлюлоза впервые была окислена йодной кислотой Джексоном Хадсоном [59]. По результатам титрования окисленной целлюлозы йодном показано, что каждое глюкопиранозное кольцо прев-

ращается в 2,3 диальдегидное звено. Предполагалось, что реакция протекает по обычному механизму окисления α -гликолей /60/. Полученный препарат представляет собой полуацеталь эритрозы и глиоксаля, условно названной З.А. Роговиным "диальдегидцеллюлозы" /61/. Условность названия диальдегидцеллюлозы / ДАЦ / заключается в том, что в макромолекуле полностью окисленной целлюлозы отсутствует глюкопиранозное кольцо, которое является одним из главных признаков, определяющих свойства макромолекулы целлюлозы.

Подтверждение протекания реакции по предложенной схеме /67/ получено изучением за скорости начальной стадии реакции периодатного окисления целлюлозы от температуры pH и ионной силы среды.



Целлюлоза иодной кислотой окисляется довольно медленно. При окислении первичные гидроксильные группы и гликозидные связи почти не затрагиваются. В продуктах окисления кетогруппы не были обнаружены /62, 63/, но были обнаружены карбоксильные /64/

Для подтверждения степени избирательности реакции и установления оптимальных условий получения оксидцеллюлозы с максимально-возможным содержанием альдегидных групп Димовым и Лалевой /65/ еще раз проверена справедливость представлений об избирательном характере периодатного окисления целлюлозы.

Исследованием функционального состава продуктов периодатного окисления целлюлозы в зависимости от концентрации окислителя и времени показано, что наибольшее увеличение характерно для альдегидных групп (в 130 раз по сравнению с их содержанием в исходной целлюлозе) и значительно меньше для карбоксильных (14 раз) и кетонных (10 раз) групп.

Несмотря на подученные исчерпывающе данные о функциональном составе продуктов окисления авторы не приводят кинетические характеристики периодатного окисления целлюлозы.

Предельная степень окисления целлюлозы, обработанной формальдегидом, значительно ниже, чем теоретически рассчитанное значение, которое учитывает количество гидроксильных групп, связанных с формальдегидом. Поэтому можно полагать, что не все гидроксилы в положении C_2 и C_3 доступны для периодатного окисления. Таким образом, на реакцию периодатного окисления существенное влияние оказывает структура исходной целлюлозы.

При окислении целлюлозы периодатом протекает, как указывают и предыдущие авторы, побочные реакции, ведущие к образованию муравьиной кислоты формальдегида и углекислого газа. Освещение, нагревание и избыток окислителя значительно ускоряют эти процессы. Выход муравьиной кислоты и формальдегида превышает то количество, которое должно получиться при окислении лишь концевых глюкозных остатков. Хед /66/ установил, что это связано с деструкцией диальдегидцеллюлозы.

Сравнительному изучению периодатного окисления микрокристаллической целлюлозы посвящена работа Котельниковой и Петропавловского. Они установили интересный факт, что скорость окисления микрокристаллической целлюлозы иодной кислотой гораздо больше по сравнению с хлопковой, а продукты реакции более растворимы.

Представляет большой практический интерес избирательное окисление целлюлозы и её производных специфическими окислителями, воздействующими на определенные функциональные группы ее элементарного звена. К таким окислителям относятся окислы азота, йодная кислота и тетраацетат свинца [67].

Известно, что окислы азота, в частности двуокись азота, избирательно окисляют гидроксильную группу у шестого атома углерода до карбоксильных групп с одновременным частичным окислением межмолекулярных ацетальных связей, способствующих снижению степени полимеризации продуктов окисления [68].

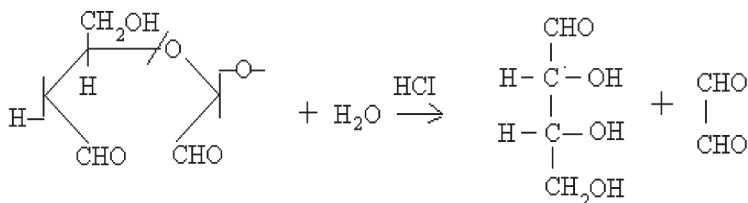
Йодная кислота, её соли, тетраацетат свинца являются избирательными окислителями органических молекул, содержащих гликолевые группы, в частности, при окислении целлюлозы и её производных водными растворами указанных окислителей. Окис-

лению подвержены незамещенные гидроксильные группы у второго и третьего углеродных атомов с разрывом глюкопиранозного кольца и образованием двух альдегидных групп. Образующиеся при этом соединения представляют большой интерес как реакционно-активные производные целлюлозы при синтезе ее новых соединений, обладающих ценными эксплуатационными свойствами.

Неспецифичный характер реакции большинства окислителей целлюлозы, ограниченность их действия только с аморфными участками ее структуры, не дают ценных результатов при исследовании оксиглюкозы. Поэтому наиболее важные результаты в этой области получены при применении двух окислителей йодной кислоты [69] и двуокиси хлора [70].

При действии йодной кислоты на полиспирты происходит расщепление углеродных связей и окисление двух гидроксильных групп, находящихся в соседнем положении до альдегидных групп. Данный механизм окисления гликолевых групп приемлем как для элементарных звеньев моносахаридов, так и для элементарных звеньев полисахаридов, в частности целлюлозы, крахмала и их производных, содержащих свободные гликолевые группы.

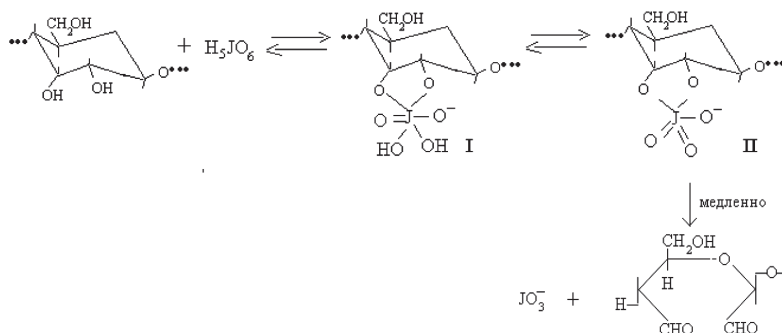
При окислении целлюлозы йодной кислотой образуются две альдегидные группы в положении C_2 и C_3 с разрывом глюкопиранозного кольца, что подтверждается образованием глиоксаля, идентифицированного в виде его бисфенилгидразона и D-эритрозы, идентифицированные окислением с бромной водой до D-эритриновой кислоты и выделением бруциновой соли, образующейся при гидролизе оксиглюкозы с минеральными кислотами по следующему уравнению:



Образование эритрозы и глиоксаля в продуктах кислого гидролиза диальдегидных производных целлюлозы нами так же подтверждено хроматомасспектроскопическими исследованиями.

Механизм окисления целлюлозы идентичен принятому для реакций окисления простых α -гликолей в растворах йодной кислоты.

Он заключается в быстром образовании сложного эфира в виде однозарядного аниона I, который легко дегидратируется в анион II. Структура II разлагается до конечных продуктов реакции III медленно и мономолекулярно, по электронному механизму, сходному с процессом, имеющим место при внутримолекулярных превращениях:

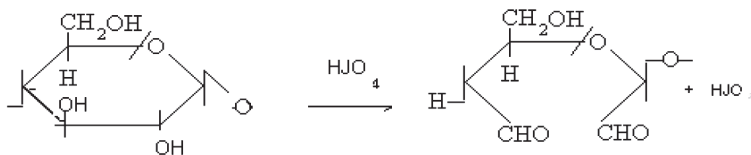


Такая схема реакции и её кинетика протекания подтверждена посредством измерения количества расхода йодной кислоты – HIO_4 и образования йодноватой кислоты – HIO_3 . Такой механизм так же подтверждается изучением влияния температуры, концентрации и изменения рН-среды на скорость начальных стадий реакции окисления целлюлозы.

Установлено, что при 20°C , скорость окисления на начальных стадиях имеет быстрый подъём, который объясняется образованием комплекса I или II, за которым следует реакция окисления протекающая с меньшей и постоянной скоростью до структуры III.

Представляет большой интерес выяснения механизма избирательного окисления НЦ в сравнении с МКЦ и целлюлозой с целью выяснения возможности получения реакционно-активных производных наноцеллюлозы.

Известно, что при периодатном окислении целлюлозы необратимо разрывается глюкопиранозное кольцо между атомами C_2 и C_3 с образованием диальдегидного звена по уровню



Скорость и степень окисления целлюлозы определяется структурой целлюлозы и условиями окисления.

Известно, что для полного окисления гликолевых групп целлюлозы необходимо 24-36 часов при условии расхода окислителя 1,0-1,2 моль на элементарное звено.

Нами проведены сравнительные исследования условий периодатного окисления МКЦ и НЧЦ в водных растворах йодной кислоты.

Для окисления выбраны 2-5 % водные растворы йодной кислоты. Модуль окисления составляла 1 : 5 – 1 : 10. Температура окисления 22 – 25°C. Установлено, что скорость окисления МКЦ значительно выше, чем у целлюлозы. Образцы МКЦ с СП=165-250 практически количественно подвержены периодатному окислению за 3-5 часов при 22-25°C.

В отличие от МКЦ образец НЧЦ подвержены количественному окислению в течении 0,5 – 0,75 часов.

Таблица 1.19

Свойства окисленных образцов МКЦ и НЧЦ, подвергнутых периодатному окислению

Образцы	Средний размер частиц	Время предельного окисления час	Степень окисления определенное	
			по йодному числу	по гидроксил амину
МКЦ	250 мкм	5	0,96	0,99
МКЦ	80 мкм	3	0,94	0,98
НЧЦ	200 нм	0,75	0,87	0,98
НЧЦ	40 нм	0,5	0,80	0,98

Различие скоростей периодатного окисления МКЦ и НЧЦ объясняются разницей их площади поверхности. Установлено, что расчетная площадь поверхности НЧЦ до 1000 раз больше чем то же количество образцов МКЦ. Разница площади поверхности за-

висит от среднего размера частиц МКЦ и НЧЦ. В табл.1.19 представлены свойства окисленных образцов подвергнутых периодатному окислению.

Как видно из табл. 1.19 скорость предельного значения периодатного окисления НЧЦ 7- 10 раз выше, чем МКЦ.

Установлено, что продукты окисления МКЦ находится в виде гидрогеля а образцы НЧЦ находится в виде растворов. Они могут быть выделены методом осаждения ацетоном и освобождены от избытка окислителя промывкой водно ацетоновыми растворами различного соотношения.

На основании результатов исследований получены образцы окисленной МКЦ в количестве 10 г со степенью окисления 0,95 и 2 г НЧЦ со степенью окисления 0,87.

Для выяснения механизма зависимости и избирательности реакции от ее параметров, сравнения реакционной способности гликолевых групп NaКМЦ с целлюлозой и для разработки способа получения ДАЦ с заданным значением η_0 в оптимальных условиях нами изучена кинетика этой реакции.

Реакцию изучали в водных растворах йодной кислоты при различных значениях pH среды. Нами исследовано влияние времени, температуры, концентрации и соотношения окислитель- гликолевая группа на степень превращения и избирательности реакции окисления.

Степень окисления контролировали как по расходу окислителя, так и по содержанию альдегидных групп. Продукты реакции промывали водой до отрицательной реакции на ионы JO_4^- и подвергали дальнейшим исследованиям.

Как видно на ИК- спектрах продуктов окисления целлюлозы (рис.1.19), полученных с увеличением концентрации до 0,2 моль/л и времени окисления до 5 часов не наблюдалось интенсивных полос в области $1650-1750 \text{ см}^{-1}$. С увеличением концентрации окислителя от 0,2 до 1,0 моль/л на ИК – спектрах появились полосы поглощения карбоксиметильных групп в области 1740 см^{-1} , интенсивность которых увеличивалась с увеличением времени окисления. Таким образом, можно предположить, что увеличение концентрации окислителя до 0,2 моль/л и времени реакции до 5 часов, заметно не влияют на избирательность реакции окисления.

Дальнейшее увеличение концентрации окислителя приводит к окислению части образующихся альдегидных групп до карбок-

сильных, но скорость данной реакции, видимо, намного ниже скорости образования альдегидных групп.

Таким образом, можно заключить, что избирательность реакции окисления целлюлозы йодной кислотой практически сохраняется, если ее проводить при концентрации окислителя до 0,2 моль/л в течение 5 часов с образованием промежуточных структур.

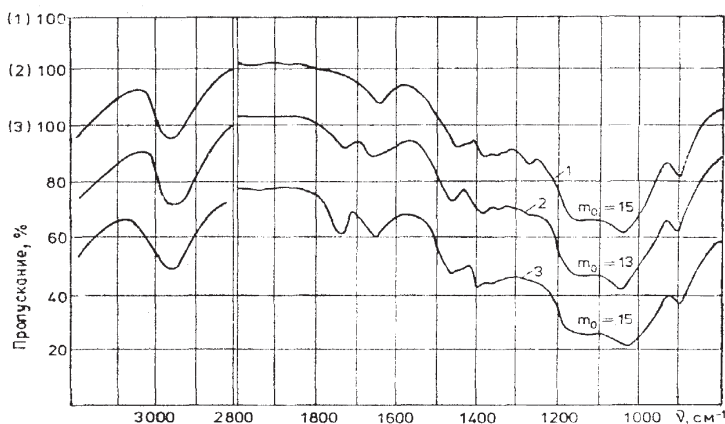


Рис.1.19. ИК спектры периодатно окисленных целлюлоз.
Условия реакции: $C_{JO_4^-} = 1-0,3$ м, 2-0,5м, 3-1,0м, pH = 4,3, $\tau = 6$ час, $T^0 = 25^\circ\text{C}$.

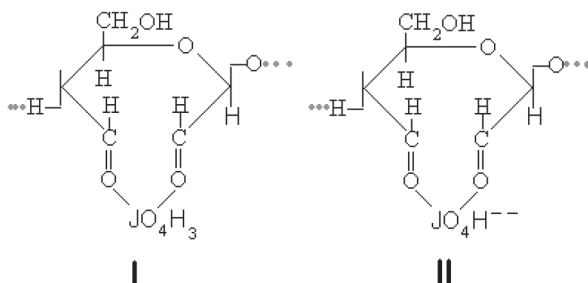


Рис.1.20. Промежуточные структуры, окисленных звеньев целлюлозы

На рис. 1.20 приведены промежуточные структуры окисленной целлюлозы, устойчивость зависит от значения pH среды растворов. Эти структуры легко разрушаются в кислых средах.

На основании вышеприведенных экспериментальных данных нами найдены оптимальные условия реакции количественного

преиодатного окисления целлюлозы протекающего без побочных реакций. Также установлено, что время предельного окисления снижается в ряду целлюлоза-МКЦ-НЦ.

1.6. Возможные области применения наноматериалов на основе целлюлозы и ее производных

Наряду с исследованиями по получению НЦ широко ведутся работы по выяснению возможности применения НЦ для улучшения эксплуатационных характеристик различных материалов.

Полимерные нанокомпозиты - одна из важных прикладных областей для нанотехнологии. Естественно полученные органические наноматериалы представляют большой интерес, если полимер является нанокомпозитом.

Одним из путей получения нанокомпозитов является механическое смешивание полимерного раствора и суспензии целлюлозы, с дальнейшим выпариванием растворителя в комнатной температуре /71/.

Авторами /40, 41/ методом экструдирования получены нанокомпозиты с использованием в качестве наполнителя наночастицы целлюлозы. Изучены структура, термические и механические свойства полученных нанокомпозитов. Найдено, что динамический модуль улучшается и термическая стабильность повышается от 117°C до 148°C.

Нанокомпозитные пленки на основе целлюлозы с различными соотношениями целлюлозы I и II были получены посредством частичного растворения микрокристаллической целлюлозы в литии хлорид/N, N-диметилацетамид с последующей отливкой пленки /72/. Механические и структурные свойства пленок были характеризованы, посредством измерения их прочности при растяжении и рентгенографическим методом. Пленки являются изотропными, прозрачными и содержат различные количества нерастворенной целлюлозы I кристаллитов в матрице восстановленной целлюлозы. Установлено, что изменяя соотношение целлюлозы I и II, можно варьировать прочность пленок в широком диапазоне. В зависимости от состава, предел прочности пленок доходит 240 МПа, модуль упругости 13.1 GPa. Кроме того, нанокомпозиты превосходят по механическим свойствам других целлюлозные пленки. Их самое

большое преимущество это высокая прочность и подверженность к биоразложению.

Микрофибриллы целлюлозы (МФЦ) представляют большой интерес для создания композиционных материалов из-за их относительно низкой плотности и высокой прочности. МФЦ готовят физической обработкой, например, высоким давлением гомогенизатора, или химическими обработками, например, кислотным гидролизом. В данном направлении сделаны попытки по получению МФЦ из регенерированных целлюлозных волокон. Геометрические характеристики МФЦ были исследованы, используя сканирующую электронную микроскопию (SEM) и электронную микроскопию (TEM) и рентгеноструктурный анализ (WAXD). Были получены наполненные нано-биокомпозиты, состоящие из разлагаемых микроорганизмами НЧ МФЦ, и их морфологические характеристики были исследованы с TEM и атомно-силовой микроскопией (AFM) /73/.

Микрофибриллы целлюлозы полученные кислотным гидролизом волокон целлюлозы добавлялась при низких концентрациях (2-10 % в.в.) к гелям полимера и пленок как наполнитель /74, 75/. Существенные изменения в механических свойствах, особенно по показателю предел прочности, были получены для фибрилл, полученных из нескольких целлюлозных источников, включая хлопок, древесину, и бактериальную целлюлозу. При добавлении экструдированные пластмассы хлопковых целлюлозных микрофибрилл в количестве 10.3% от в.в. установлено увеличение модуля Юнга в 5 раз относительно образца без наполнения НЧЦ. Предварительные данные показывают, что добавление нанофибрилл целлюлозы значительно улучшает предел прочности пластических масс. Наполнение микрофибриллами не всегда улучшает механические свойства в предсказуемом направлении. При наполнении крахмала и латекса нанофибриллами целлюлозы параметры прочности и модуля Юнга уменьшились.

Нано и микроразмерные кристаллы целлюлозы были получены и использовались как наполнитель полиуретана /76/. Нанокристаллы целлюлозы, полученные от микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) обрабатывались в полярном органическом растворителе, диметилформамиде (ДМФ), и ультразвуке, чтобы получить устойчивую суспензию. Суспензия была эффективным средством, чтобы

включить нанокристаллы целлюлозы в смесь полиизоцианата, используемого, для получения композитных пленок полиуретана. Использование ДМФ представляет интересную альтернативу для использования кристаллов целлюлозы как наполнитель широкого круга полимеров. Исследованием реологических свойств суспензий НЦ и анализом результатов установлено формирование структуры наполнителя, проникающей в жидкую суспензию. Были получены пленки отливкой и сушкой из устойчивых суспензий НЦ. Термомеханические и механические испытания показали, что сильное матричное взаимодействие с наполнителем происходит в результате химической реакции между кристаллитами НЦ и компонентом изоцианата.

Авторами /77/ получены нанокомпозитные материалы из полиоксиэтилена (ПОЭ) и устойчивой водной суспензии нанокристаллов целлюлозы, полученных из целлюлозы посредством кислотного гидролиза. После растворения ПОЭ в воде и смешивания с суспензией нанокристаллами целлюлозы, были получены твердые пленки. Полученные пленки были характеризованы, используя сканирующий электронный микроскопию, дифференциальную сканирующую калориметрию, термогравиметрический анализ и динамический механический анализ. Наличие взаимодействия между целлюлозой и ПОЭ доказано косвенно за счет уменьшения степени кристалличности матрицы.

В работе /78/ впервые были получены нанокомпозитные пленки изотактического полипропилена, наполненные игольчатой целлюлозой, с высоко дисперсной поверхностью. Пленки, полученные из раствора в толуоле были исследованы посредством рентгеноструктурного анализа, дифференциальной сканирующей калориметрией, физико-механическими методами. Оценка структуры кристаллов показала наличие двух прозрачных форм (α и β) в нанокомпозитах, как в случае с изотактическим полипропиленом.

Наносушки использовались как новый тип наполнителей для получения нанокомпозитов на основе поливинил ацетов (ПВА). Они представляли интерес из-за широкого их применения и низкой цены. Статистический анализ длины НЧ и диаметра показала что она находится в пределах 250 нм по длине и 4 нм по ширине, соответственно. Высокие значения дисперсности гарантируют однородность и высокие значения механической прочности и тепловой

стабильности. Наполнением ПВА наноцеллюлозой удалось стабилизировать их нанокомпозиты без изменения физико-химических и реологических свойств растворов /79/.

Посредством смешения водных суспензий латекса и микрофибриллами целлюлозы были получены новые композиционные материалы /80/. Эти микрофибриллы целлюлозы в форме усиков извлечены из морских водорослей и имели форму монокристаллов целлюлозы, с длиной приблизительно 100 нм и средним диаметром 20 нм. Найдено, что механические свойства (модуль упругости), увеличены в большей степени, чем в эластичном состоянии полимерной матрицы, когда содержание частиц было 6 % от в.в.. Этот эффект был объяснен на основе различных типов механических моделей, и заключался в формировании твердой сетки наносуиков целлюлозы и латекса посредством водородных связей. Формирование этой сетки объясняется механизмом перколяции.

Целью работы /81/ являлось сравнение механических, тепловых, и барьерных свойств двух различных типов биополимеров на основе нанокомпозитов. Были выбраны два нанонаполнителя бентонит (слоистый силикат) и микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ).

Используемая матрица полимера была полимолочная кислота (ПМК), коммерчески доступный биополимер. Нанокомпозиты были получены, с включением 5 % веса каждого нанонаполнителя в раствор ПМК. Бентонитные нанокомпозиты имели высокие значения и модуля растяжимости и силы, в то время как МКЦ нанокомпозит только улучшил силу. Эти два материала имели очень различные эффекты на удлинение при разрыве. МКЦ нанокомпозит показал более удовлетворительное поведение по сравнению с бентонитом, который способствовал уменьшению показателя удлинения при разрыве. На основании дифференциального термического анализа (ДТА) установлено улучшения показателя модуля хранения по полному температурному диапазону для обоих нанонаполнителей вместе с изменениями в δ -пиках для обоих нанонаполнителей к более высоким температурам. Испытание проходимости кислорода испытаны УФ-спектроскопически и установлена возможность получения проницаемых пленок для упаковки пищевых продуктов. Результаты исследований показали уменьшение проходимости кислорода для образцов нанокомпозита, содержа-

щий бентонит, но не для нанокompозитов из МКЦ. Количество света, проходящего через нанокompозиты были уменьшены по сравнению с чистой ПМК, указывающей, что оба нанонаполнителя не были полностью эксфолированы.

В работе /82/ исследованы, значения деформации гибких нановолокон наполненных полимерными соединениями в широком аспекте. Значения деформации испытаны при комнатной температуре в эластичном состоянии. Изучены два различных типа волокон, а именно нановолокон целлюлозы и нанотрубки углерода, с двумя отверстиями. Для целлюлозных нанонаполнителей, сильные водородные связи между волокнами ведут к захватывающему эффекту укрепления, объединенному с уменьшением сложного окончательного напряжения и необратимого повреждения сложных свойств после первой деформации (твердая сетка). Когда такие сильные взаимодействия между наполнителями ограничены (мягкая запутанная сетка или простые контакты между незапутанными волокнами), законченное укрепление менее важно, и никакое уменьшение деформации в перерыве не обнаружено. Для нанотрубок углерода наполнители, развитие сетки наполнителя в течение растяжимого испытания наконец выдвинуто на первый план на месте электрическими измерениями.

Целлюлозные пленки, полученные на монослое кремниевой подложки были исследованы используя атомно-силовую микроскопию (AFM) /83/. Метод подготовки образца заключался на покрытии триметилсилил целлюлозой (ТМСЦ) гидролизата кремния, используя паровую фазу.

АСМ показал, что поверхность состоит из наноразмеров целлюлозы, которые имеют размерность примерно 50-100 нм длины, 20 нм ширины и 1 нм высоты. Объем пачек целлюлозы был определен количественно. Экспертиза грубой секции пачек целлюлозы показала, что при увеличении боковых измерений наконечником АСМ является достаточно маленьким, чтобы объяснять ошибку % в определении количества объема. Экспериментальные данные показали, что объем целлюлозы был в значительной степени восстановлен в wetting/drying цикле, но морфология значительно изменился.

Из-за их небольшого размера, пачек целлюлозы обеспечивается новый подход для интерпретации на молекулярную архитектуру целлюлозы.

Были получены пленки смеси целлюлозы и хитозана при различных соотношениях (0-100%), с растворением полимеров в chloral/ДМФ, и отлитых на стеклянные пластины /84/. Методом рентгенографии установлен постепенный переход от частично кристаллической целлюлозы до некристаллического хитозана при увеличении содержания хитозана в смеси. Предел прочности и модуль Юнга пленок был больше чем рассчитанные. Максимумы в этих свойствах появились при содержании хитозана 10-20 %. Хитозан в пленках показал увеличенное сопротивление извлечению с ацетатным буфером (рН 4.5). Эти результаты показывают возникновение определенных взаимодействий между молекулами целлюлозы и хитозана, вероятно основанные на структурном подобии. Проходимость света в пленках была больше чем это для чистых пленок целлюлозы и хитозана.

Исследование /85/ основано на нано- или ультрафильтрации неорганических солей в присутствии полиэлектролита в насыщенном растворе. Мембраны ацетата целлюлозы отобраны с размером пор 10-20 нм. Мембраны исследованы используя атомную микроскопию. Мембрана полностью непроницаема для полиэлектролитов. Концентрации полиэлектролита взяты в диапазоне 0.5-1 г/л, чтобы избежать формирования слоя геля на мембранах. Обнаружено, что, при такой низкой концентрации полиэлектролита, концентрация неорганической соли в проникающем выше, чем в насыщенном растворе. Этот процесс отклоняется от обычных мембранных процессов разделения, где проникающая концентрация соли ниже или равна концентрации соли в насыщенном растворе. Показано, что в течение нано-или ультрафильтрации неорганических солей в присутствии полиэлектролита, отношение концентрации соли в проникающем насыщенному увеличивается, когда начальная концентрация соли в насыщенном растворе низкая. Поляризация концентрации имеет отрицательное воздействие на этот эффект концентрации. В случае этого исследования, KCl, KNO₃, K₂SO₄ взяты, поскольку неорганические соли, N, N-диметил-N-2-пропенил-2-пропен-1-амин хлорид гомополимер отобраны как полиэлектролит.

Использование устройств микроканала может радикально изменить и обработку и терпеливый комфорт и здоровье, обеспечивая диализ дома в течение ночи /86/. Однако, поток диализ мембраны

не оптимизирован для устройств микроканала, которые требуют жестких, плоских мембран. Включение НКЦ в неводных растворах полимеров без скопления было проблематично. Растворяющий обменный процесс был развит, что успешно перевел водную НКЦ дисперсию в органический растворитель N-метилпирролидон (N-МП), который является растворителем для полисульфона (ПС). Пленки были изготовлены из ПС в N-МП с рассеянным НКЦ процессом инверсии. Пленки были исследованы различными микроскопами и проверены на их транспортные и механические свойства. Взаимодействие между матрицей полимера и CNXL наполнителем было изучено посредством термогравиметрического анализа (ТГА), который показал близкое взаимодействие между полимером и наполнителем при 2%-ой погрузке наполнителя. Модуль эластичности (МЭ) и транспорта пара показал ясные пороги просачивания в ~ 1%-ом наполнителе. Скопление НКЦ имело место при содержании наполнителя > 2 %.

Синтез гидроксипропил целлюлозных (ГПЦ) волокон через электроспиннинг демонстрировался впервые в /87/. Раствор ГПЦ в двух различных растворителях, безводном этаноле и 2-пропаноле, использовалось с двумя различными расстояниями наконечника-сборщика (10 и 15 см) для того, чтобы синтезировать ГПЦ волокна, изменяя прикладное напряжение в пределах диапазона 10-30 кВ. Показано, что, нано (<100 нм) и субмикрон (> 100 нм) НРС волокна могут быть получены при условиях электроспиннинга. Средний диаметр волокна НРС, и его формировавшиеся бусинки, кажется, зависит от природы растворителя и приложенного напряжения. Характерные особенности электроспиннинга ГПЦ волокон находятся в гармонии с установленным механизмом формирования волокна полимера через электроспиннинг. Использование электроспиннинга и получение ГПЦ волокна показала возможность получения пористой наносетки и субмикронной окисью олова (SnO_2) волокна.

Нетканые циновки субмикронными размерами (250-750 нм в диаметре) волокон целлюлозы были получены электроспинговым методом растворов целлюлозы /88/. Целлюлоза непосредственно растворена в двух системах: (а) литий хлорид (LiCl)/N, N-диметил ацетамид (ДМА) и (b) окись N-метилморфолина (N-ММ)/вода, и исследовано влияние эффекта (I) растворяющих сис-

тем, (II) степень полимеризации целлюлозы, (III) условия спинирования, и (IV) обработки после спинирования типа коагуляции с водой на микроструктуру волокон. Сканирующей микроскопией волокон целлюлозы установлено, что применяя коагуляцию с водой возможность получения сухих и устойчивых волокон целлюлозы для обеих растворяющих систем. Изучения дифракции рентгена показало, что волокна целлюлозы, полученные из LiCl/ДМС являются главным образом аморфными, тогда как степень кристалличности волокон целлюлозы от N-ММ/вода может управляться различными условиями процесса, включая температуру, силу потока, и расстояние между носиком и сборщиком. Волокна целлюлозы окислены $\text{HNO}_3/\text{H}_3\text{PO}_4$ и NaNO_2 , и найдены условия деградации окисленных волокон целлюлозы при физиологических условиях.

Как видно из вышеизложенного, применение наноцеллюлозы при получении композиционных материалов улучшают их эксплуатационные свойства. Однако, для использования наноцеллюлозы в этих процессах требуют определенный подход, так как наноцеллюлоза при их концентрировании и сушке, вследствие действия когезионных сил, агрегируются в более крупные частицы. Агломератообразование является побочным эффектом, снижающим выход целевой фракции в результате укрупнения частиц НЦ. Скорость слипания обычно возрастает с уменьшением размеров частиц.

В связи с вышеизложенным, нами проведены исследования возможности предотвращения процесса агломерации частиц НЦ посредством получения их полимер-полимерных смесей. Получению высокодисперсных систем может препятствовать слипание частиц дисперсной фазы [89].

В гелях НЦ поверхность частиц должны иметь границу раздела двух фаз «вода - НЦ», где образуются адсорбционные слои. Эти слои могут быть образованы молекулами третьего компонента на поверхности частиц НКЦ. Но при этом большое значение имеет характер ориентации молекул третьего компонента в адсорбционном слое. Максимальная устойчивость системы достигается при образовании полного мономолекулярного слоя. Исходя из этих соображений, в качестве третьего растворимого компонента нами выбран полиэлектролит NaКМЦ, который наиболее близок по составу и структуре НЦ.

Растворы NaКМЦ являются термодинамически обратимыми гомогенными молекулярными системами, способными сохранять агрегативную устойчивость без стабилизатора в двухкомпонентном растворе.

Если к гелю НЦ добавить раствор NaКМЦ, карбоксиметильная группа прикрепляется к набухшим частицам НЦ и образует вокруг них защитную оболочку. Оболочка из гидратированных ионогенных групп диффузного слоя NaКМЦ вокруг коллоидной частицы НКЦ является средством защиты частиц НКЦ от слипания и причиной агрегативной устойчивости гидрогелей в целом [90].

На рис.1.21 схематически изображена предполагаемая структура образованная из частиц НЦ и макромолекул NaКМЦ.

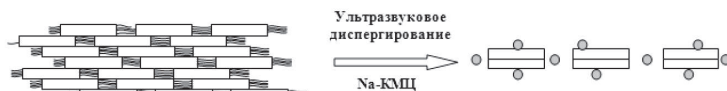


Рис.1.21. Предполагаемая схема стабилизации наноцеллюлозы

Исследование влияния концентрации водных растворов NaКМЦ на процесс агломерации частиц НЦ показало, что агломерацию можно предотвратить, добавляя в гидрогель НЦ раствор NaКМЦ с концентрацией $0,05 \div 0,01\%$ и со $CZ=0,80$ и $CP=650$. Экспериментально установлено, что образцы НКЦ, полученные в асептических условиях, не подвергались синерезису при их хранении от шести до восемнадцати месяцев, что объясняется, видимо, предотвращением процесса агломерации частиц НКЦ за счет образования мицеллярной оболочки вокруг каждой частицы из взаимоотталкивающихся отрицательно заряженных оболочек из макромолекул NaКМЦ.

Диспергированные частицы НЦ в растворе NaКМЦ различной концентрации были подвержены осаждению ацетоном и сушке при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$. При этом установлено, что в пределе концентраций растворов NaКМЦ $0,05 \div 0,01\%$ осажденные и высушенные образцы НЦ при повторном погружении в воду образуют устойчивые гидрогелевые композиции, не подверженные агломерации.

Увеличение концентрации раствора NaКМЦ более $0,05\%$ не способствует предотвращению процесса агломерации, что объясняется критической концентрацией мицеллообразования. С повышением концентрации NaКМЦ, начиная с критической концент-

рации мицеллообразования, растет мицеллярная концентрация, а число поверхностно-активного вещества в единице объема остается неизменным [91].

Снижение концентрации раствора NaКМЦ в гидрогелях НЦ менее 0.01% также не способствует предотвращению процесса агломерации. Это можно объяснить недостаточностью концентрации для образования мицеллярной оболочки вокруг частиц НКЦ [92].

Таким образом, установлено, что гель НЦ образуется с затратой работы, т.е. под воздействием УЗ обработки. В результате этого возникающая система НЦ-вода обладает избытком свободной поверхностной энергии. Отсюда следует термодинамическая неустойчивость коллоидов НЦ и воды.

Гели НЦ имеют мицеллярное строение, подразумевающее наличие кристаллического ядра НЦ в водной среде. Гели НЦ является агрегативно неустойчивой системой и не может без стабилизатора сохранять постоянство мицеллярной концентрации. Процесс слипания частиц является самопроизвольным необратимым процессом.

Найдены условия для предотвращения процесса слипания частиц НЦ при их выделении из водной среды, посредством получения полимер-полимерных смесей, что позволило получать устойчивые гидрогелевые системы, не подверженные процессу седиментации.

Уникальные свойства наноразмерных и наноструктурированных частиц металлов открывают широкие возможности для создания новых материалов для применения в различных отраслях, в частности в экологии, медицине, сельском хозяйстве и т.п. [93, 94]. Особый интерес представляет серебро, которое находит широкое применение как антимикробное средство.

В сравнении с водными растворами солей серебра значительно более эффективными являются системы на основе наночастиц серебра [95, 96]. Поэтому размеры, формы, способы получения и стабилизации наночастиц серебра вызывают особый интерес.

Успехи в научном исследовании и использовании наночастиц серебра в значительной мере зависят от возможностей методов синтеза – от того, позволяет ли выбранный метод получать частицы и структуры, удовлетворяющие требованиям данной научной или практической задачи.

Существуют несколько способов получения стабильных металлических наночастиц – химический, биохимический, физический и т.д. При получении наноразмерных частиц металлов независимо от способа формирования зародышей и их роста огромное значение приобретает стабилизация ультрадисперсного состояния. При этом в ряду стабилизаторов лидируют поверхностно-активные вещества и макромолекулы [97, 98, 99].

Нами проведены исследования по формированию наночастиц серебра в твердой фазе, где в качестве матрицы использован природный полимер – целлюлоза в форме нано и микрокристаллической целлюлозы.

Для получения композиций использованы раствор нитрата серебра (концентрация 0,01 – 0,1 М) и водная суспензия МКЦ и НЦ. Формирование наночастиц серебра в матрице осуществляли методом фотовосстановления катионов серебра на воздухе при комнатной температуре не фильтрованным светом ртутной лампы ДРШ-250. Ультрафиолетовый (УФ) свет восстанавливает ионы серебра до металлического серебра и позволяет контролировать форму и размер, наночастиц серебра в зависимости от концентрации реагентов и условий реакции восстановления что может вызвать их рост образованием кластеры.

Структурные исследования проводились методом просвечивающей электронной микроскопией на приборе ПЭМ-100.

При анализе структуры наноматериалов часто возникает вопрос терминологии: где заканчивается кластер и начинается нанокристаллит? В материаловедении термин «кластер», по-видимому, пришел из физики газа и плазмы, где его используют для обозначения частиц вещества, образующихся в газовом потоке еще до того, как произойдет контакт с поверхностью подложки. В то же время в ряде работ термин «кластер» используется для описания структуры твердого тела, включающей наночастицы размером несколько нанометров, причем отмечается, что ряд кластеров является совершенными монокристаллами [100]. Иногда термин «кластер» используется для описания участков зерен переменного состава [101] или для обозначения нанокристаллитов переменного состава [102].

Нанокристалл обладает трансляционной симметрией, а кластер не обладает, хотя бы в одном из трех направлений. Как только раз-

мер кристаллита становится настолько малым, что выполняется это условие, мы имеем дело с кластером.

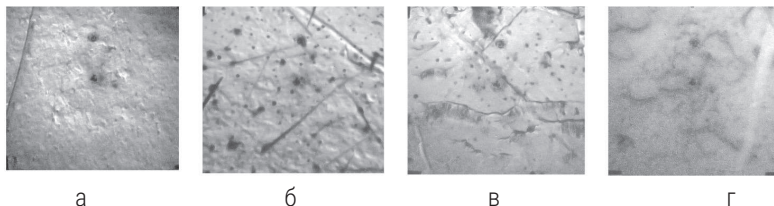


Рис.1.22. ПЭМ снимки, образцов нанокмпозитов, содержащих наночастицы серебра.

В рис. 1.22 представлены ПЭМ снимки, полученных образцов нанокмпозитов на основе наноцеллюлозы и азотнокислого серебра восстановленных под воздействием УФ – облучения.

Как видно из рис. 1.22 а при добавлении 0,01М раствора нитрата серебра в 1%-ную водную суспензию НЦ и обработкой УЗ и УФ-облучения получены образцы, содержащие наночастиц серебра размером 35-60 нм сферической формы.

В тех же условиях при концентрации нитрата серебра 0,1М наблюдается более четко выраженные кластеры серебра (рис. 1.22 б). В этом случае диапазон размера и форма частиц наносеребра очень велик. Наблюдаются сферические и линейные формы наночастиц серебра с различными размерами. Увеличение концентрации раствора нитрата серебра приводит к превращению агрегатов частиц в наностержени длиной до нескольких микрометров при ширине 40-50 нм.

Предельные размеры наночастиц определяются конкуренцией двух процессов: с одной стороны - самопроизвольной агломерацией частиц, приводящей к уменьшению удельной поверхности и, соответственно, к уменьшению значения поверхностной функции Гиббса и упругой силой сопротивления «стенок» свободного объема полимерной матрицы по мере роста наночастиц - с другой.

В случае изменения способа получения наночастиц серебра в целлюлозной матрице, также меняется общая картина ПЭМ снимков. При добавлении НЦ непосредственно в раствор нитрата серебра, без предварительного получения водной суспензии НЦ, образуются сферические аночастицы серебра (рис. 1.22 в) более однородные по размеру (35-45 нм).

Использование МКЦ в качестве матрицы привело образованию стержнеобразных агломератов серебра в микронных размерах по длине и нанометровых размерах по ширине (50-70 нм). Наночастицы сферической формы почти отсутствуют. Видимо, это связано низкими значениями упругого слоя матрицы на поверхностных слоях, что, определяет формирование в них наночастиц больших размеров.

Таким образом, показана возможность формирования наночастиц серебра в целлюлозной матрице в различных формах (сферический, стержневидный).

Также были проведены исследования по получению нанокomпозиционных пленок на основе наноцеллюлозы, используя их в качестве наполнителя, а в качестве матрицы использована натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы.

Нанокomпозитные пленки получали путем механического смешивания водного раствора КМЦ и водной суспензией наноцеллюлозы в различных соотношениях с дальнейшим ультразвуковым диспергированием и выпариванием растворителя при комнатной температуре. Для сравнения также были использованы частицы целлюлозы микронного размера (микrokристаллическая целлюлоза) в качестве наполнителя.

Оптическими исследованиями полученных пленок выявлено, что при использовании микrokристаллической целлюлозы наблюдаются частицы – агломераты целлюлозы микронного размера, которые не наблюдаются в случае использования наноцеллюлозы (рис.1.23 а и б).

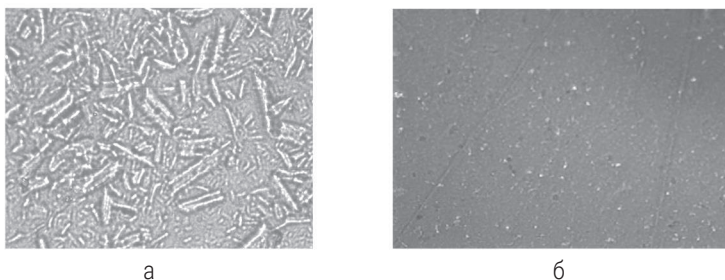


Рис.1.23. Оптические снимки (200 кратное увеличение) образцов пленок КМЦ, содержащих 10% МКЦ (а) и 10% НЦ (б)

РЭМ снимки поперечного сечения пленки показали более равномерное распределение частиц наноцеллюлозы в пленке, чем микрокристаллическая целлюлоза (рис.1.24).

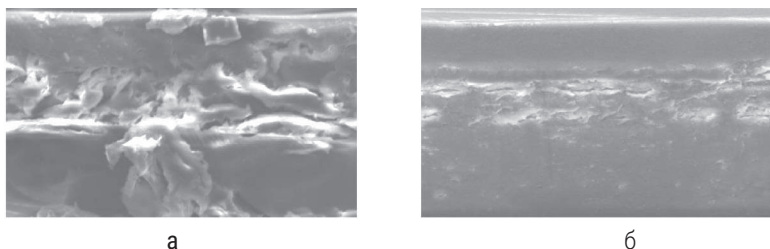


Рис.1.24. РЭМ снимки поперечного сечения образцов пленок КМЦ, содержащих 10% МКЦ (а) и 10% НЦ (б).

Исследования по изучению механических свойств (предел прочности при разрыве) пленок КМЦ, содержащих НЦ и МКЦ, показало, что, с увеличением содержания НЦ в пленке до 5%, показатель предела прочности при разрыве увеличивается до 30%, дальнейшее увеличение содержание НЦ отрицательно влияет на механические свойства пленок (рис.1.25). В случае с МКЦ даже при малых количествах содержания его в пленке механическая прочность уменьшается.

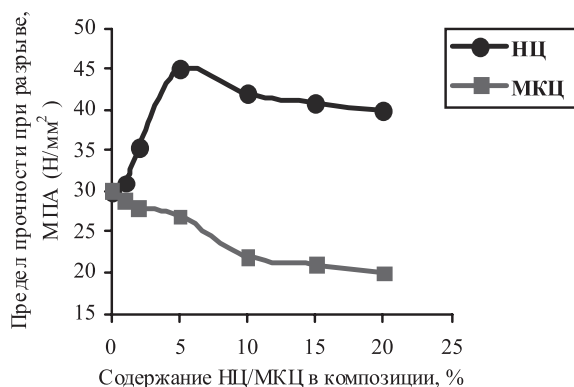


Рис.1.25. Влияние содержание наноцеллюлозы в пленках на механические свойства пленок

Увеличение прочности пленок КМЦ, содержащих НЦ, связано, во-первых, равномерным распределением частиц НЦ в полимерной матрице, что было доказано АСМ-исследованиями. Во-вторых, частицы НЦ образуют дополнительные межмолекулярные связи между молекулами КМЦ, образуя «мостик», что приводит к увеличению прочности пленок.

1.7. Разработка практических рекомендаций на создание нового поколения биологически активных препаратов на основе наночастиц целлюлозы и их функционализированных производных

Разработка способов получения НЦ и их функционализированных производных позволяет создать новое поколение биологически активных препаратов с новыми, уникальными свойствами, в частности биоразлагаемых полимерных лекарственных препаратов, направленные в органы-мишени, медицинских изделий с наноструктурой, обладающих заранее заданными эксплуатационными свойствами.

На основе наночастиц целлюлозы и их функционализированных производных, композиционных материалов на основе НЦ могут быть созданы препараты и изделия медицинского и фармацевтического назначения:

1. Наполнители-пролангаторы лекарственных препаратов.
2. Пролонгированные полимерные лекарственные средства.
3. Загустители мазевых композиций.
4. Гидрогелевые лекарственные средства.
5. Препараты направленные в «органы-мишени».
6. Антимикробные, бактерицидные, противовирусные, противогрибковые, противотуберкулезные полимерные лекарства.
7. Антимикробные санитарно-гигиенические изделия.
8. Новое поколение глазных лекарственных пленок.
9. Биоразлагаемые бактерицидные пленки для лечения ожогов и трофических язв.
10. Диагностические полимерные материалы и др.

При создании вышеуказанного перечня медицинских препаратов необходимо проведения следующего перечня научных изысканий:

- биodeградеability и сроки полного разложения или выделения из организма НЧЦ;
- выявление возможности накопления в органах больного принимающий полимерные формы лекарств, содержащих НЧЦ;
- выявление возможности проникновения наночастиц целлюлозы в клетки организма и их судьба.

При получении положительных заключений на поставленные вопросы на основе НЧЦ и их реакционно-активных производных могут быть созданы целый ряд лекарственных препаратов и медицинских изделий с уникальными медико-биологическими свойствами.

Список использованной литературы к Разделу 1

1. Ranby B. Weak Links in Polysaccharide Chains as Related to Modified Groups // J. Polymer Sci. – 1961. – 53. – №1. – P. 131-134.
2. Шарков В.И., Крупнова А.В. Термомеханический метод превращения целлюлозы в легкогидролизуемое состояние // Гидролизная и лесотехническая промышленность. – 1963. – №3. – С. 8-10.
3. Усманов Х.У. и др. Перспективы химической переработки отходов хлопководства – Ташкент: Наука, 1964. – 126 с.
4. Роговин З.А. Химия целлюлозы. – М: Химия, 1972. С.519.
5. Байклз Н., Сегал Л. Целлюлоза и ее производные. В 2-х т. - М.: Мир, 1974. Т.2. - С. 510-606.
6. Хакимова Ф.Х., Носкова О.А., Ковтун Т.Н. Разработка технологии получения порошковой целлюлозы на конверсионном предприятии // Химия в России. -2001. –№8. – С. 9-12.
7. Пат.2139399 США, МПК6 С 08 В 1/00. Redispersible microdenominated cellulose / Weibel Michael K (США). Заявлено30.12.1994; Опубли. 05.01.1999.
8. Лайша Г.М. Получение микрокристаллической целлюлозы с повышенной белизной // Целлюлоза, бумага и картон. – 1976. – №10. –11 с.
9. А.с. 2729160 Франция, МКИ6 D 21 H 11/180. Cellulose microdimensionnee dispersable /Michael K.Weibel; Заяв. 06.01.95; Опубли. 12.07.96.
10. Camacho F., Gonzalez-Tello P., Jurado E., Robles A. Microcrystalline-cellulose hydrolysis with concentrated sulphuric acid // J. Chem. Technol. and Biotechnol. – 1996. -67. -№4. – С. 350-356

11. А.с. 93009368 Россия, МПК6 С 08 В 11/45. Способ получения микрогранулированной целлюлозы, сорбенты на ее основе для выделения и очистки ферментных препаратов и способ очистки стрептокиназы / А.Г. Болдырев, П.И. Зайцев, В.В. Степанов, В.А. Молошников, Н.М. Федорова, В.Г. Калюшин, Г.С. Парт, В.А. Борисова, Т.В. Андреева (Россия). – 930909368/04; Заявлено 17.02.93; Опубл. 27.10.96, Бюл. 30.

12. Nakai Yoshinobu, Fukuoka Eihei, Nakajima Shinichiro, Hasegawa Jiro. Crystallinity and physical characteristics of microcrystalline cellulose // Chem. and Pharm. Bull. – 1977. – 25. - №1. –Р. 96-101. англ.

13. Шойкулов Б.Б. Разработка усовершенствованной технологии получения МКЦ различного назначения: Дисс. ... канд-та техн. наук. – Ташкент, 1999.

14. Katar J., Stlic M., Pentzien S., Kautek W. Near-UV, visible and IR pulsed laser light interaction with cellulose // Appl. Phys A.-2000.–71.-№1. –Р. 87-90.

15. Касымова Х.К., Шойкулов Б.Б., Набиев Д.С., Бурханова Н.Д., Сарымсаков А.А. Влияние сверх высокочастотного облучения на структурные и физико-химические характеристики микрокристаллической целлюлозы // Химия природных соединений. - 2001. Спец.Выпуск. -С. 49-50.

16. Ye Jun, Xiong Jian, Su Yingzhi. Карбоксиметилирование целлюлозы под действием микроволнового излучения. Carboxymethylation of cellulose by microwave irradiation / Chem. Res. Chin. Univ.-2001. – 17. - №3. – 127 p.

17. Xiong Jian, Ye Jun, Liang Wen-zhi, Fan Pei-ming. Влияние микроволн на ультраструктуру целлюлозы I / J. S. China Univ. Technol. Natur. Sci.-2000.- 28. - №3. –Р. 84-89. кит., рез. англ.

18. Сушкевич Т.И., Никонович Г.В., Лентьева С.А., Усманов Х.У. Структура и модификация хлопковой целлюлозы / - Ташкент: Фан, 1966. вып. 2.– 213 с.18

19. Долгин Г.Л., Аким Л.Е. Влияние воздействия продолжительных ультразвуковых колебаний на среднюю степень полимеризации древесной целлюлозы // Тр. ин-та. / Ленинградский технологический институт целлюлозно-бумажной пром-сти. – 1970. - вып. 27. – С. 42-45.

20. Петропавловский Г.А. Гидрофильные частично замещенные эфиры целлюлозы и их модификация путем химического сшивания. – Л.: Наука, 1988. – С. 20-27.

21. Милинчук В.К., Тарабан В.Б., Больбит Н.М., Клишпонт Э.Р., Шелухов И.Н. Радиационная стабильность ультрадисперсных полимерных систем // Деструкция и стабилизация полимеров. Тез. докл. 9-й конф. 16-20 апреля 2001 г. Москва, 2001. – 122 с.

22. Брыков А.С., Рикенглаз Л.Э., Целинский И.В., Астратьев А.А. Интенсификации твердофазных химических процессов в условиях микроволнового нагрева // Журн. П.Х. –1997.-Т.70. – В.11. – С. 1885-1860.

23. Сарымсаков А.А., Балтаева М.М., Ибрагимова М. Влияние микроволновой активации на физико-химические свойства микрокристаллической целлюлозы // Узбекский химический журнал. - 2005.- №1. - С 31-34.

24. Козулин Ю.В., Горбачев Л.А., Павлова Л.В., Вольман М.Н., Дробосюк В.М., Талмуд С.Л. Изменение свойств сульфитной целлюлозы под влиянием кавитации // Целлюлоза, бумага и картон. – 1976. - №24. – 8 с.

25. Козулин Ю.В., Горбачев Л.А., Пивоваров В.Г., Оспишева М.В., Макова Л.И., Павлова Л.В., Вольман М.Н. Гидродинамическая установка для кавитационной обработки целлюлозы // Целлюлоза, бумага и картон. – 1977. - №19. – 4 с.

26. Горбачев Л.А., Козулин Ю.В. Кавитационно-эрозионная обработка суспензий коротковолокнистых материалов // Целлюлоза, бумага и картон. – 1980. - №2. – 11 с.

27. Балтаева М.М., Сарымсаков А.А., Никонович Г.В., Рашидова С.Ш. Исследования возможности получения наноразмерных частиц из микрокристаллической целлюлозы // Междунар. конф. «Нанокиме: ўзига хос хусусиятли полимер тизимларини яратишга янгица ёндашувлар» Тез. докл. конф. 7-9 окт. 2003 г. – Ташкент, 2003. – С. 58-59.

28. Микроскоп биологический исследовательский МБИ-6 инструкция к использованию. Изд. ЛОМО. –1967.

29. Усманов Х.У., Никонович Г.В. Электронная микроскопия целлюлозы. ФАН., Ташкент. –1962. –264 с.

30. Иоелович М.Я., Верверис Г.П. Определение степени кристалличности целлюлозы рентгенографическими методами. Химия древесины. 1987, №5, с.72-80.

31. Мартынов М.А., Вылегжанина К.А. Рентгенография полимеров. М.: Химия. –1972. – 94 с.

32. Хехан И., Данц Р., Киммер В., Шмольке Р. Инфракрасная спектроскопия полимеров. М.: Химия. 1976, - 472 с.

33. Петрова В.В. Рентгенография целлюлоз: Петрозаводск, 1994. 38 с.
34. Вундерлих Б. Физика макромолекул. М., 1976. 503 с
35. Практикум по полимерному материаловедению под ред. П.Г.Бабаевского. М.: Химия, 1980. –528 с.
36. Wegner, Theodore H.; Jones, Philip E. Advancing cellulose-based nanotechnology. Cellulose, Volume 13, Number 2, April 2006, pp. 115-118(4).
37. D. Bondeson, A. Mathew, K. Oksman. Cellulose, 2006, 13(2), 171-180.
38. Arthur J. Ragauskas, Yunqiao Pu, Jianguo Zhang. A Nano Perspective of Cellulose.
39. K. Oksman, P. Syre and D. Bondeson. Patent appl. NO20065147 and US 10/560190/
40. D. Bondeson, P. Syre, K. Oksman. Journal of Biomaterials and Bioenergy in press.
41. Dong, X.M., Revol, J., Gray D.G. Cellulose, 1998, 5, 19-32.
42. Xingwu Wang, Naresh Devineni, Robert Clark, Orlando J. Rojas, Lucian A Lucia, and Dimitris S. Argyropoulos. Formation and study of cellulose nanocrystals from hydrochloric acid hydrolysis.
43. Bondeson, Daniel; Mathew, Aji; Oksman, Kristiina. Optimization of the isolation of nanocrystals from microcrystalline cellulose by acid hydrolysis. Cellulose, Volume 13, Number 2, April 2006, pp. 171-180(10).
44. X. F. Li, E. Y. Ding, G. K. Li. Chinese Journal of Polymer Science, 2001, 19 (3), 291.
45. G. K. Li, S. H. Pan. Chinese Pat., 1994, ZL9415873.X.
46. Guo Kang LI, Xiao Fang LI, Yong Jiang, Mei Zhen Zeng, En Yong Ding. Size Effects of Nano-crystalline Cellulose.
47. Majetich G., Hicks R. Charakterisiering effect of microwave heating // J. Microw. Power electromagn. Energy. -1995. –V.30. – 27p.
48. Петропавловский Г.А., Котельникова Н.Е. Химия древесины, 1979, №6, с. 3-21.
49. Котельникова Н.Е. Автореф.дисс.канд.хим.наук, Ленинград, 1978, 20 с.
50. M. Ioelovich and A. Leykin. Nanocellulose and its applications. J. “Scientific Israel – Technological Advantages”, Issues 3-4, v.6, 2004, p.17-25
51. Martin A Hubbe et al. Bioresources, 2008, 3 (3), p. 929-980
52. Януль Н.А., Кукушкина Ю.А., Соколов В.В., Кравчик А.Е., Кириш Ю.Э. Нанопористые углеродные материалы с различной пори-

стью и их особенности взаимодействия с водой // Журн. П.Х. – 1999. –Т. 72. –В.12. –С. 2037-2041

53. Родзивилова И.С., Овчинникова Г.П., Артеменко С.Е., Бух Н.Н., Дмитренко Т.Г. Изучение адсорбционных равновесий в системе полимер-растворитель-волокно // Журн. П.Х. – 1999. –Т. 72. –В.1. –С. 75-78.

54. Грег С., Синг К. Адсорбция, удельная поверхность, пористость. М. Мир, 1970.

55. Папков С.П., Файнберг Э.З. Взаимодействие целлюлозы и целлюлозных материалов с водой. М.,1976.

56. Pittman R. A., Tripp V.W. Research presence of the strongly connected water in cellulose// Polym. Sci.- 1970. -8. -969 p.

57. Lubas B., Wilczok T. Time of life of a molecule of water in the connected condition // Biochem. Biophys. Acta. – 1966. -120. -427 p.

58. Сайпиев Т.С. Разработка технологии получения водорастворимой карбоксиметилцеллюлозы из хлопкового линта и продуктов его переработки: Дисс. ... канд-та техн. наук. – Ташкент, 2005.

59. Дж.Хонимен. Успехи химии целлюлозы и крахмала Изд. ИЛ, 1962, М

60. L.Malaprade, Bull.Sos.Chim., France, 1970, 43, 683.

61. З.А.Роговин, Н.Н.Шорыгина, А.Г.Ящунская, М.Г.Трайвас, Ж.Прикл.хим., 1979, 22, 857.

62. Е.Д.Каверзнева, 1980, 68,865.

63. U.Strole Das Papier, 1977, II, 19-20,453.

64. F.N.Choudhury, M.N. Khundkar, Pakistan J.Sci.,1983, 5, I

65. К.Д.Димов, В.Н.Лалева, Высокомол.соед., 1987, А9, 8, 1646.

66. F. S. Head, S. H. Frank, J.Text. Inst. (Frans), 1973, 44, 5, 209- 223

67. Сарымсаков А.А., «Исследование химии диальдегидцеллюлозы и её простых эфиров» Диссер. Канд.хим. наук, Ташкент 1978 с 165.

68. Мирнигматова Ш.М., « Синтез и исследование физиологически активных полимеров на основе некоторых производных целлюлозы, Автореферат. Дис. канд. химических наук, Ташкент 1979 с 17.

69. Ш.Нажимутдинов, А.А. Сармысаков Х.У.Усманов.« Исследование некоторых закономерностей синтеза диальдегидов целлюлозы и её простых эфиров» Cellulose chemistry and Technology, 15,6, 613-628, 1981

70. Battista O.A, “Microcrystal polymer Science, New York e.a., Mc.Craw-Hill Book Company, 1975, 208 p, 1976

71. L. Peterson and K. Oksman. Composites Science and Technology.

72. W. Gindl and J. Keckes. All-cellulose nanocomposite.

73. Q.Cheng, S.Wang, S.H. Lee, and Timothy G. Rials. Composite Materials from microfibrils isolated from regenerated cellulose fibers.

74. Orts William; Shey Justin; Imam Syed; Glenn Gregory; Guttman Mara; Revol Jean-Francois. Application of Cellulose Microfibrils in Polymer Nanocomposites. Journal of Polymers and the Environment, Volume 13, Number 4, October 2005, pp. 301-306(6).

75. William J. Orts, Justin Shey, Syed H. Imam, Gregory M. Glenn, Mara E. Guttman and Jean-Francois Revol. Atomic force microscopy - Cellulose - Nanocrystals - Surface properties. Application of Cellulose Microfibrils in Polymer Nanocomposites.

76. N.E. Marcovich, N.E. Bellesi, M.I. Aranguren, M.L. Auad, S.R. Nutt. Cellulose micro/nanocrystals reinforced polyurethane.

77. My Ahmed Said Azizi Samir, Fannie Alloin, Jean-Yves Sanchez and Alain Dufresne,. Cellulose nanocrystals reinforced poly(oxyethylene).

78. N. Ljungberg, J.-Y. Cavaillé and L. Heux. Nanocomposites of isotactic polypropylene reinforced with rod-like cellulose whiskers.

79. Nancy Lis Garcia de Rodriguez, Wim Thielemans and Alain Dufresne. Sisal cellulose whiskers reinforced polyvinyl acetate nanocomposites.

80. V. Favier, G. R. Canova, J. Y. Cavaillé, H. Chanzy, A. Dufresne, C. Gauthier. Nanocomposite materials from latex and cellulose whiskers.

81. L. Petersson, K. Oksman. Biopolymer based nanocomposites: Comparing layered silicates and microcrystalline cellulose as nanoreinforcement.

82. Florent Dalmas, Laurent Chazeau, Catherine Gauthier, Jean-Yves Cavaillé and Rémy Dendievel. Large deformation mechanical behavior of flexible nanofiber filled polymer nanocomposites.

83. E. Kontturi, P.C. Thunee, A. Alexeev, J.W. Niemantsverdrieta. Introducing open films of nanosized cellulose—atomic force microscopy and quantification of morphology.

84. Makoto Hasegawa, Akira Isogai, Shigenori Kuga and Fumihiko Onabe. Preparation of cellulose-chitosan blend film using chloral/dimethylformamide.

85. P. Prokopovich, V. Starov, R. G. Holdich, and N. Hilal. Концентрация катионов калия в проникающем растворе в присутствии N, N-dimethyl-N2-propenyl-2-propen-1-аминий хлорид гомополимер использование Dead-end Nano- или ультрафильтрации.

86. J.Simonsen. Cellulose/Polysulfone Nanocomposites.

87. Satyajit Shukla, Erik Brinley, Hyoung J. Cho and Sudipta Seal. Electrospinning of hydroxypropyl cellulose fibers and their application in synthesis of nano and submicron tin oxide fibers.

88. Choo-Won Kim, Dae-Sik Kim, Seung-Yeon Kang, Manuel Marquez and Yong Lak Joo. Structural studies of electrospun cellulose nanofibers.

89. Заявка 2753994 Франция, МПК7 Д 21 Н 11/18. Добавка микрофибрилл целлюлозы к карбоксиметилцеллюлозе с высокой степенью замещения //Benchimol Joel, Guerin Gilles, Vincent Isabelle, Cantiani Robert, Senechal Alain (Франция). - 9611779; Заявлено 27.09.96; Опубл. 03.04.98.

90. Балтаева М.М., Сарымсаков А.А., Рашидова С.Ш. Микрокристаллическая целлюлоза и гидрогели на её основе.// Ёш олимлар илмий анжумани «Полимерлар хакидаги фаннинг долзарб муаммолари» Тез. докл. конф. 28 мая 2004 г. – Ташкент, 2004. – С. 30-31.

91. Захарченко В.Н. Коллоидная химия. М.: Высшая школа. 1989

92. Сарымсаков А.А., Балтаева М.М., Набиев Д.С., Рашидова С.Ш., Югай С.М. Диспергированная микрокристаллическая целлюлоза и гидрогели на ее основе // Химия растительного сырья. - 2004. - №2. - С. 11-16.

93. Gates, L. Guezi, H. Knosinger. Ed. by B.C. Metal clusters in catalysis. Amsterdam, 1986

94. Помогайло А.Д., Розенберг А.С., Уфлянд И.Е. Наночастицы металлов в полимерах. М., 2000.

95. Новые химические системы и процессы в медицине: материалы научно-практ. конф. с междунар. участием. - Новосибирск: СибУПК, 2002. - 276 с.

96. Применение препаратов серебра в медицине: Сборник трудов. - Новосибирск: ЗАО «Вектор-Бест». - 2002.-115 с.

97. Паписов И. М. // Высокомолекулярные соединения.1997. Т.39,№3,С.562.

98. Паписов И. М., Яблоков Ю. С., Прокофьев А. И., Литманович А. А. // Высокомолекулярные соединения. 1993. Т. 35. № 5. С. 515.

99. Сергеев Б.М., Кирюхин М.В., Бахов Ф.Н., Сергеев В.Г. Фотохимический синтез наночастиц серебра в водных растворах поликарбонновых кислот. Влияние полимерной матрицы на размер и форму частиц. // Вестник московского университета, серия 2, химия, 2001, т.42, №5, с.308-314.

100. Maurice J.-L., Briatico J., Carrey J. e. a. Ibid., 1999, v. 79, p. 2921

101. Shtansky D. V., Levashov E. A., Sheveiko A. N., Moore J. J. Metall. Mater. Trans. A, 1999, v. 30, p. 2439.

102. Mollart T. P., Gibson P.N., Baker M. A. J. Phys. D: Appl. Phys., 1997, v. 30. p. 1827.

Раздел 2

Наночастицы серебра в целлюлозе и ее производных: синтез, структура и медико-биологические свойства

- 2.1. Введение
- 2.2. Лекарственные полимеры
- 2.3. Полимерные покрытия с лечебным действием
- 2.4. Медико-биологические свойства серебра и его соединений
- 2.5. Нанотехнология и наночастицы в медицине
- 2.6. Получение и стабилизация наночастиц серебра полимерами
- 2.7. Формирование наночастиц серебра в структуре целлюлозы и её производных
- 2.8. Синтез и свойства бактерицидных хлопчатобумажных материалов
- 2.9. Полимерный дезинфицирующий раствор, содержащий наночастицы серебра
- 2.10. Получение и свойства полимерной формы дезинфицирующего раствора «Полиардез»

Раздел 2.

Наночастицы серебра в целлюлозе и ее производных: синтез, структура и медико-биологические свойства

2.1. Введение

Лечение болезней посредством лекарств сопровождало во все периоды цивилизации человека. Со времен Авиценны и до него в качестве лечебных средств использовались природные соединения, зачастую неизвестного состава и структуры, которые не подлежали стандартизации, как по составу, так и по назначению.

С развитием органической химии были получены соединения точно установленной структуры и состава, обладающие биологической активностью, что способствовало развитию фармацевтической индустрии в мире.

Созданием органических и неорганических низкомолекулярных соединений, обладающих биологической и лечебной активностью, за истекший период созданы сотни тысяч лекарственных препаратов для профилактики и лечения заболеваний различной этиологии, которые практически полностью вытеснили ранее известные лечебные средства природного происхождения.

Успехи лекарственной терапии были связаны с возможностями регулирования, в широком диапазоне, состава, структуры органических молекул, их функционализации, способствующие изменению их биологической активности и фармакологических свойств. С течением времени всё чаще стали выявляться, наряду с лечебным эффектом, негативные воздействия на организм лекарственных средств низкомолекулярного происхождения, таких как резистентность, снижение чувствительности организма к лекарством и побочные их действия на здоровые органы организма. Одновре-

менно с этим появилась острая необходимость создания конструкционных медицинских изделий, таких как искусственные органы, ткани, ортопедические средства созданию которым способствовала бурно развивающаяся полимерная индустрия.

Развитие полимерной науки так же способствовала созданию нового поколения полимерных форм лекарственных средств, кровезаменителей, дезинтоксикаторов и препаратов пролонгированного действия. Созданию таких медицинских изделий и препаратов способствовало появление малотоксичных, инертных во времени, биоразлагаемых, не антигенных полимеров синтетического и природного происхождения.

Впоследствии в практическую медицину начали внедряться, наряду с конструкционными медицинскими изделиями, из синтетических полимеров и лекарственные средства на основе природных полимеров и их производных.

Развитие научного направления физиологически активных полимеров не мыслимо без вклада академика Н. А. Платэ и созданных им научных школ в различных странах. Этими школами созданы и по сей день, они создают новое поколение полимерных препаратов и изделий медицинского назначения, что способствует нахождению данного направления науки на передовых рубежах.

Одним из достижений последних лет научного направления биологически активных полимеров является активное внедрение результатов нанотехнологии в создание полимерных форм препаратов медицинского назначения.

В данном направлении нами сделана попытка обобщения результатов исследований и представлены результаты наших исследований в разделе получения наноструктурированных биоразлагаемых, бактерицидных препаратов и медицинских изделий, содержащих наночастицы серебра.

В книге представлены результаты исследований в двух направлениях: «Лекарственные полимеры» и «Полимерные покрытия с лечебными свойствами», где рассмотрены в аннотационной форме основные пути получения, свойства, типы, виды, преимущества, недостатки полимерных лекарственных средств и полимерных покрытий с лечебными свойствами и результаты их медико-биологических испытаний.

Данные разделы полезны при рассмотрении результатов исследований полимерных форм наноструктурных лекарственных средств и бактерицидных биоразлагаемых покрытий.

2.2. Лекарственные полимеры

Формировавшаяся в середине 70-х годов прошлого века и бурно развивающаяся в настоящее время новая область науки, находящаяся на границе химии, биологии и медицины – химия биологически активных полимеров способствовала развитию, созданию и внедрению современных эффективных полимерных препаратов и материалов в практическую медицину.

На сегодня нет ни одной области практической медицины, где бы ни применялись полимеры, и разумное их применение не способствовало бы повышению эффективности лечебного воздействия или решению проблемы до сих пор не поддающиеся решению. В данном аспекте большая заслуга принадлежит школам академиков И. А. Платэ и В.А. Кабанова, их учеников занимавшихся и занимающихся по сей день созданием нового поколения полимерных форм конструкционных изделий и лекарственных препаратов медицинского назначения.

Создание лекарственных препаратов и лечение болезней с их помощью сопровождало человечество во все периоды его развития.

Первые лекарственные препараты были созданы, в основном, на основе соединений растительного и животного происхождения, методом проб и ошибок, состав которых не был точно установлен. Эти лекарственные соединения в основном имели сложный и точно не установленный состав.

С развитием органической химии в медицинскую практику начали внедряться индивидуальные синтетические препараты известной структуры, которые со временем практически полностью вытеснили лекарственные препараты на основе природных соединений. Успехи лекарственной терапии были связаны в действительности с внедрением в медицинскую практику синтетических лекарственных препаратов, имеющих установленную структуру и состав, позволяющих их стандартизацию. В настоящее время практически все, за редким исключением, известные и широко применяемые лекарства являются низкомолекулярными соединениями. В число известных низкомолекулярных лекарственных соединений в последние годы, всё чаще начали внедряться препараты, выделяемые из растительного и животного сырья, в то время

как большинство лекарств природного происхождения относятся к классу полимеров или олигомеров, такие как белки, пептиды, полисахариды и их производные.

С развитием фармацевтической индустрии и внедрением в медицинскую практику большого количества препаратов синтетического происхождения у больных все чаще начали встречаться резистентность и снижение чувствительности организма к этим препаратам, и повышение их отрицательного, побочного воздействия на здоровые органы больных.

Поэтому в последние годы ведутся интенсивные исследования по созданию нового поколения лекарственных средств из сырья растительного и животного происхождения, имеющих как низкомолекулярную, так и высокомолекулярную структуру.

Развитие химии полимеров способствовало широкому внедрению в медицинскую практику мягких и твердых конструкционных полимерных материалов (искусственные органы, пленки, покрытия, наполнители, клей и т.д.).

В фармацевтической промышленности водорастворимые, биоразлагаемые полимеры широко применяются в качестве носителей биологически активных соединений (БАС), пролонгаторов, наполнителей, загустителей и эмульгаторов при производстве лекарств – лекарственных полимеров (ЛП).

В соответствии составом, структурой, свойствами и принципами обуславливающих их биологическую активность полимеры условно делятся на две группы:

1) полимеры - носители 2) полимеры с собственной биологической активностью. Первая группа ЛП - это инертные по отношению органов организма или обладающие низкой токсичностью, в большей степени водорастворимые, биоразлагаемые или выводимые из организма естественными путями полимеры.

В данной группе полимеров биологическую активность проявляют, в основном низкомолекулярные БАС, а полимер-носитель выполняет функции носителя, наполнителя, загустителя, эмульгатора или пролонгатора.

Наличие в структуре лекарственных препаратов полимеров первой группы способствует значительному улучшению физико-химических и некоторых биологических свойств низкомолекулярных БАС.

При создании нового поколения лекарственных средств или модификации свойств известных лекарств необходимо учитывать их показатели, которые могут быть улучшены посредством выбора полимеров первой группы. Например, пролонгация действия БАС необходима для препаратов с достаточно большой частотой их приема длительное время, или для улучшения растворимости низкомолекулярных БАС посредством их химического связывания с полимерами носителями первой группы.

К ЛП второй группы относятся полимеры, обладающие собственной биологической активностью. Их активность связана со структурой, молекулярными параметрами, природой функциональных групп и др. Механизм действия ЛП данной группы практически не связан с их распадом в организме, а обусловлен свойствами макромолекул и кооперативными реакциями макромолекул ЛП с биополимерами организма. Такой механизм не подтвержден при взаимодействии мономерных звеньев ЛП с биополимерами организма.

ЛП с собственной биологической активностью так же многообразны как низкомолекулярные БАС. Эти ЛП условно можно разделить на четыре группы, к которым относятся нейтральные полимеры, поликатионы, полианионы и иные полимеры другой структуры. Эти классы ЛП достаточно давно и подробно были описаны в сообщениях Е.Ф. Разводовского [1].

На основании анализа результатов медико-биологических исследований указанных двух групп полимеров, нами сделано заключение, что при создании нового поколения ЛП предпочтительнее выбор полимеров растворимых в воде, полимеров подверженных биоразложению в организме, не образуя токсические низкомолекулярные фрагменты или биологически инертные полимеры, способные выводиться из организма полностью естественными путями. К таким полимерам относятся соединения с гетероцепной структурой.

В отличие от гетероцепных, карбоцепные полимеры при создании на их основе ЛП, зачастую не подвержены биоразложению под воздействием биополимеров организма, что может привести их кумуляции в органах, что недопустимо.

При правильном выборе полимера-носителя достигается снижение токсичности низкомолекулярного БАС и удлинение его срока действия и концентрации в плазме крови в свободном и связанном состоянии.

Проницаемость полимеров через биомембраны организма значительно меньше, по сравнению с низкомолекулярными БАС, в связи с чем происходит медленное и широкое распространение ЛП в организме и метаболизм низкомолекулярного БАС в ходе циркуляции замедляется, что позволяет посредством правильного выбора полимера-носителя управлять фармакокинетику ЛП.

Несмотря на достаточно длительную историю создания низкомолекулярных лекарственных веществ и на сегодняшний день не разработаны общие принципы создания пролонгированных их форм с избирательностью действия. В отличие от этого для ЛП достаточно давно разработаны основные принципы молекулярного конструирования систем полимер лекарственного вещества.

Однако, это не означает, что для любого лекарственного вещества с высокой точностью можно придать комплекс нужных свойств. Это обусловлено рядом ограничений при создании и применении ЛП которые представлены на рис. 2.1.



Рис.2.1. Ограничения при применении лекарственных полимеров в медицинской практике

При молекулярном конструировании ЛП состоящих из лекарственного вещества (ЛВ) и полимера-носителя, отнесенного к первой группе полимеров, в зависимости от конечных целей, исследования целесообразно начать с выбора ЛВ и полимера - носителя.

При создании ЛП не все ЛВ могут быть компонентами полимерных форм лекарств. Представляет интерес создания ЛП с использованием известных ЛВ, когда полимерная форма лекарственного вещества предназначена:

- для лечения хронических заболеваний, требующих частого приема ЛВ, в достаточно длительный период;
- для ЛВ с малой терапевтической шириной, включение которых в структуру полимера – носителя повысит их избирательность;
- для ЛВ обладающих свойствами биорегуляторов (гормоны, витамины и др.), которые необходимо вводить в организм постоянно и малыми дозами;
- для ЛВ местного действия, распространения которых по всему организму нежелательно, из-за возможности возникновения побочных эффектов;
- для неустойчивых ЛВ, таких как ферменты, биополимеры, которые не устойчивы в свободном состоянии и обладают высокой токсичностью при повышенных дозах.

Возможность присоединения ЛВ к полимер–носителю определяется наличием функциональных групп способных взаимодействовать с ЛВ в достаточно мягких условиях с образованием химических связей различной природы или молекулярных комплексов. При необходимости в структуру полимера–носителя могут быть включены реакционноактивные функциональные группы способные реагировать с активными центрами ЛВ.

Общие требования к полимерам–носителям представлены на рис. 2.2.

Идеального полимера – носителя, отвечающий всем перечисленным требованиям, пока нет и вряд ли будет создан.

По механизму действия ЛП можно условно подразделять на четыре группы:

1. ЛП, действующие вне клеток (антибиотики, ингибиторы ферментов, антикоагулянты и их нейтрализаторы и др.)

2. ЛП, действующие на поверхности клеток. Это группа ЛП взаимодействующие с рецепторами мембраны клеток (гормоны, катехол амины и др.)

3. ЛП, действующие внутри клеток (антибактериальные, противоопухолевые и др.)

4. ЛП, селективно действующие на одну или несколькими типам клеток.

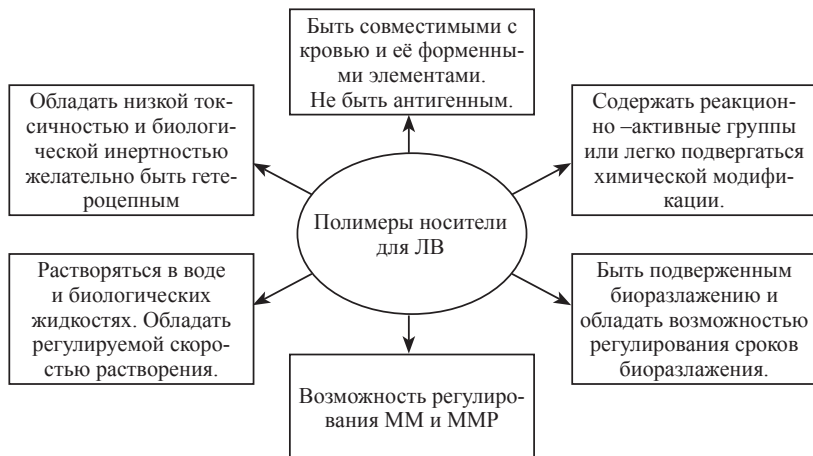


Рис.2.2. Требования, предъявляемые к полимерным носителям для лекарственных веществ

Вышеперечисленные подходы, требования к условным группам для ЛВ, ЛП и полимерам носителям имеют общий характер и при выборе стратегии синтеза ЛП необходимо исходить от конкретных поставленных задач.

Еще одной группой ЛП являются водонерастворимые, но подверженные к биоразложению соединения, содержащие ЛВ. Для характеристики данной группы ЛП используются термины «микрочастицы», «наночастицы», «микросферы». Известно, что некоторые нерастворимые в воде гетероцепные полимеры-носители, которые могут быть присоединены к ЛВ, в мягких условиях в организме способны биодegradироваться с образованием водорастворимых фрагментов. К ним относятся некоторые полисахариды и их производные (крахмал, производные целлюлозы, хитозан, сефадекс, агароза, стрептокиназа, альбумин и др.).

Мелкодисперсные ЛП – «наночастицы» и «нанокapsулы» размером 20-80 нм, содержащие ЛВ способны дать устойчивые коллоидные растворы.

Мелкодисперсные полиакриламидные «наночастицы» и «нанокапсулы» с размером 20-80 нм были получены из полимеризованных мицелл посредством замены внешней фазы [2]. Хотя полиакриламидные нанокапсулы представляют эндоцитируемые лизосомальные носители [3,4], они не способны к деградации лизосомальными ферментами.

В случае биodeградируемости, представляет большой интерес «наночастицы», содержащие соответствующие ЛВ, направленные на подавление опухолевых клеток, так как эти клетки обладают повышенной склонностью к эндоцитозу. По мнению А.Е. Васильева наночастицы, содержащие ЛВ должны содержать три вида компонентов: ЛВ, воздействующее на клетку, агенты, распознающие клетки нужного вида и факторы проникновения, обеспечивающие поступление ЛВ внутрь клетки [5].

Возможности селективного транспорта ЛП в органы «мишени», избирательность, возможность управления движением наночастиц *in vitro* под воздействием внешних факторов открывает большие возможности в направлении создания нового поколения перспективных, оригинальных полимерных форм лекарственных средств.

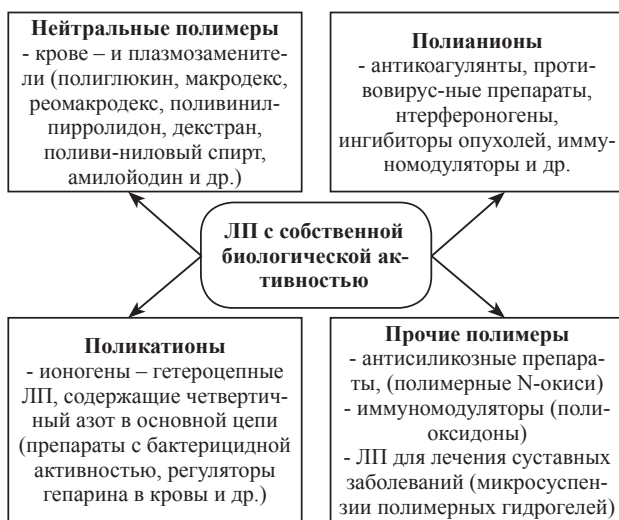


Рис.2.3. Типы лекарственных полимеров с собственной биологической активностью

Ко второй группе ЛП относится полимеры с собственной активностью. В медицинской практике достаточно давно и широко применяются ЛП с собственной биологической активностью. Данную группу ЛП условно можно разделить на четыре группы (рис. 2.3.)

На основании вышеизложенного установлено, что создание нового поколения оригинальных ЛП относится к развивающейся области химии полимеров и технологии ЛВ. Успехи в этой области, в первую очередь, видимо будут связаны целенаправленностью проводимых исследований, от правильного выбора подходов к их синтезу, выяснения механизмов действия ЛП и установления взаимосвязи между составом, тонкой молекулярной структурой и эффективностью их фармакологического действия.

Среди наиболее интересных направлений, в области создания ЛП, возникших за последнее время можно отметить создание, установление состава, структуры и фармакологических свойств наноструктурных ЛП и наночастиц, входящих в структуру полимеров.

Указанные нано ЛП представляют большой интерес в создании новых лекарств для целевого их транспорта в органы и клетки-мишени.

Из вышепредставленного по составу, структуре, свойствам, принципам их создания и биологическим эффектам наноструктурированные полимерные терапевтические системы представляют большой интерес для практической медицины. Исследования в данном направлении развиваются и практические возможности, предоставляемые ЛП, во многих случаях уникальны и не могут быть достигнуты при использовании низкомолекулярных лекарственных препаратов.

2.3. Полимерные покрытия с лечебным действием

Лечение ран и ожогов и в мирное время является одним из важных задач стоящих перед медиками, фармакологами и химиками. Распространенным методом лечения ран и ожогов является закрытый метод с использованием повязок различных природы. Повязка традиционно является основным элементом местного лечения ран и ожогов, обеспечивая изоляцию раневой поверхности от вредного

влияния окружающей среды, с одновременным оказанием лечебного действия. Лечебное воздействие повязки определяется структурой, составом и механизмом её воздействия на рану.

К защитным и лечебным функциям повязки должны быть присущи следующие свойства:

- повязки должны защитить раневую поверхность от внешней среды, от проникновения инфекции, от механического травмирования раны, включая предотвращение травмирования раны при их удалении;
- покрытия должны поглощать экссудат раны, предотвращать накопление экссудата под повязкой и снижать уровень испарения экссудата через покрытие;
- покрытие должен препятствовать развитию инфекции в ране, при необходимости обладать анестезирующим или кровеостанавливающим эффектом, предотвращать плазмопотерию, быть совместимыми с используемыми лекарственными препаратами, стимулировать заживление ран и способствовать отторжению некротических тканей;
- покрытия должны быть неантигенными, не должны раздражать прилегающие к ране живые ткани, обладать воздухопроницаемостью, они должны легко стерилизоваться и быть стерильными;
- покрытия должны быть относительно дешевыми и простыми по конструкции, легко должны обеспечить осуществление перевязки быстро и безболезненно;
- повязки должны изготавливаться из доступного местного сырья, при необходимости обладать рассасываемостью и легко удаляться с поверхности не травмируя рану.

Идеальные покрытия должны выполнять все вышеперечисленные функции и выполнять эти требования на любой стадии заживления ран и ожогов. Однако, такие покрытия пока ещё не разработаны и вряд-ли будут созданы в связи с взаимоисключающимися функциями повязок, используемых на различных стадиях заживления ран и ожогов. Учитывая вышеизложенное, в практической медицине в настоящее время используются покрытия и повязки различной природы, позволяющие врачам, в зависимости от характера раны и ожога, их состояния, размера и стадии лечения раневого процесса выбирать покрытия и повязки с необходимыми свойствами. Учитывая вышеизложенное, мы попытались обобщить и

классифицировать раневые покрытия и повязки в зависимости от их состава, структуры и лечебных свойств, с учетом перспективы создания их новых модификаций.

Широко применяемые в практической медицине повязки и покрытия относятся к типу абсорбирующих. Функциональной характеристикой таких покрытий является способность поглощать выделяющийся из раны экссудат.

Абсорбирующие покрытия - это покрытия и перевязочные материалы способные поглощать раневой экссудат при контакте с поверхностью раны и ожога. Абсорбирующая способность покрытий определяется количеством жидкости, задерживаемым 1 г. сухого абсорбента при его погружении в воду в отсутствие давления [6].

Факторы, определяющие абсорбирующую способность раневых покрытий представлены на рис. 2.4.

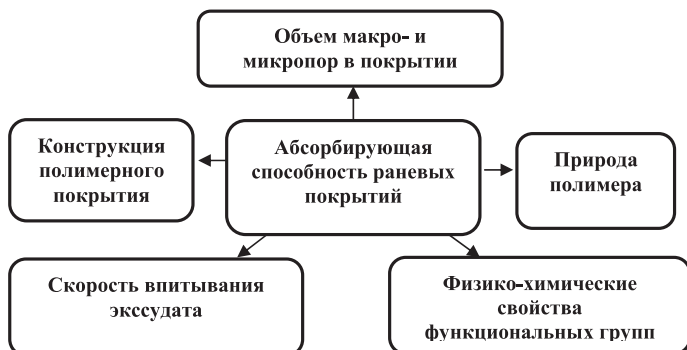


Рис.2.4. Факторы определяющие абсорбирующую способность раневых покрытий

Каждая из перечисленных факторов способствует повышению абсорбирующей способности раневых покрытий. Посредством сочетания указанных факторов возможно регулирование абсорбирующей способности покрытий в довольно широком диапазоне. Однако, на сегодняшний день не установлена единая, оптимальная стандартная единица сорбционной способности для раневых покрытий. Данная величина зависит от рода раны и ожога, времени, прошедшего с момента её лечения и др.

В зависимости от лечения раневого процесса необходимо использование раневых покрытий с той или иной поглотительной

способностью. В настоящее время для раневых покрытий относительно универсальной поглотительной способностью, по литературным данным [6], является гигроскопическая вата с поглотительной способностью – 2000-2500%.

Классическими абсорбентами широко применяемыми в медицинской практике является целлюлоза и её производные. Современные раневые покрытия создаются с использованием целлюлозы и её производных, позволяющие регулировать их поглотительную способность до 3500%.

Широкая распространенность ватно-марлевых раневых покрытий обусловлена их гигиеничностью, безвредностью, низкой стоимостью, легкой стерилизуемостью, хорошей воздухопроницаемостью [7-9].

В последнее время разработаны ряд раневых покрытий на основе синтетических гидрофильных и гидрофобных полимеров и сополимеров с размерами открытых пор от 0,2 до 2000 мкм [10-11]. Эти абсорбенты могут быть использованы самостоятельно или входить в состав композиций сложных абсорбирующих покрытий. Указанные выше раневые покрытия не исчерпывают всех примеров абсорбентов подобного типа.

Раневые покрытия наряду с регулируемой абсорбирующей способностью, должны предотвращать испарение экссудата с поверхности раны. Это обусловлено тем, что при испарении экссудата с поверхности ожоговой раны потеря тепла составляет 0,576 кал/мл [12] и чем больше площадь утраченного кожного покрова, тем больше значение потери тепла. Высокие значения теплопотери может привести к летальному исходу. Это обусловлено тем, что дефект кожного покрова означает разрушение барьера, предотвращающего испарение тканевых жидкостей, и если скорость испарения через нормальную кожу составляет 0,5-2,2 мг/см². час, то после разрушения кожного покрова она достигает 60-100 мг/см². час [13-15].

Учитывая вышеизложенное, при создании раневых покрытий в композицию необходимо включать полимерные пленки с контролируемой паропроницаемостью [16], которые могут быть изготовлены из силиконовых или натуральных каучуков поливинилхлорида, полиуретана, полиамидов, полиэтилена, полистирола, полипропилена или их сополимеров [17-18].

При этом скорость испарения жидкости через покрытие должна быть выше скорости испарения через нормальную кожу, но ниже скорости испарения через раневую струп.

При непосредственном накладывании гидрофильных покрытий на раны и ожоги они прилипают к ране, и их удаление усложняется настолько, что зачастую требуется хирургическое вмешательство. Поэтому смена повязки становится болезненной и главное при этом происходит травмирование прилегающих живых тканей, что впоследствии удлинит срок заживления раны.

Прочность прилипания покрытий к ране характеризуется её природой и характером раневой поверхности. Зачастую прилипание происходит за счет клеящей способности экссудата, который при высыхании образует струп. Прочность прилипания так же зависит от химической природы покрытия и её степени гидрофильности.

Установлено, что прочность прилипания покрытий велюровой природы возрастает в ряду ПТФЭ < ПП < ПЭТФ < полиамид < вискоза [19]. Так же установлено, что прочность прилипания пленки меньше, чем для губки или велюра, выполненных из одного и того же материала, так как при переходе из пленки на губку или велюр уменьшается площадь поверхности покрытия приходящейся на единицу площади их контакта.

Прилипание покрытия, к ране может быть обусловлено еще и тем, что на стадии заживления, формирующиеся грануляционные ткани прорастают в поры и пустоты покрытия, что усугубляет их удаление при повторных перевязках.

Принцип создания неприлипающих покрытий для ран и ожогов представлены на рис. 2.5.

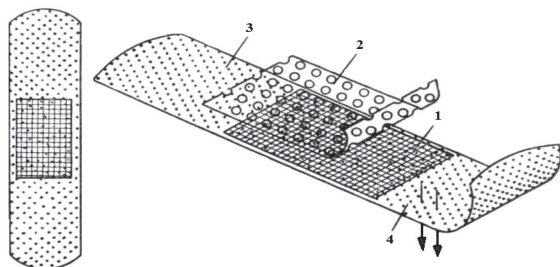


Рис.2.5. Конструкция неприлипающих покрытий

Сущность неприлипающих конструкционных покрытий заключается в том, что на липкую проницаемую пленку наносятся гидрофобная перфорированная пленка, которая пропускает экссудат. Можно использовать полиэтилен [20, 21, 22-25], полипропилен [20, 22-25], винилацетат и его сополимеры [20, 24], поливинилхлорид [20, 26, 27], полиамиды [20, 25], а гидрофильным абсорбентом в покрытиях может быть марля, гидрофильная вата и производные целлюлозы. Методом напыления на абсорбирующий слой лекарственных препаратов можно получить покрытия с лечебным эффектом и подавляющим рост бактерий на поверхности раны.

Существенным недостатком неприлипающих покрытий является то, что за счет гидрофобности их поверхности под покрытием накапливается экссудат, благоприятствующий развитию инфекции. Как было отмечено выше, прилипающие покрытия более совершенны, в этом отношении, однако их удаление болезненно, и они травмируют поверхность раны, и впоследствии удлиняется сроки полного их заживления.

Существует возможность создания раневых покрытий мишеных указанных недостатков на основе природных и синтетических полимеров. Такие покрытия легко удаляются с раны, путем их растворения водой или физиологическим раствором, или вовсе не требуется их удаление и они остаются на поверхности раны до полного их заживления и подвержены постепенному биоразложению.

Рассасывание таких покрытий может протекать за счет их биодеструкции в организме, либо вследствие медленного растворения полимера в плазме или экссудате.

В литературе имеется большое количество публикаций и патентов, посвященных способам получения рассасывающихся раневых покрытий на основе природных полимеров растительного и животного происхождения.

Рассасывающиеся раневые покрытия получены на основе производных целлюлозы, таких как Na-КМЦ и оксигеллюлоза [29,30,31-32], амилоза [33], декстран [33, 34] а так же на основе альгинатов [30, 35, 36].

Сроки биоразложения покрытий на основе производных полисахаридов могут быть регулированы посредством изменения их физической структуры, степени их замещения, химической природы, степени сшивки и др.

Общими свойствами указанных покрытий является степень гидрофильности, характеризующий их абсорбирующий способность, степень адгезии к ране, отсутствие побочных действий, токсичности и раздражающего действия и возможность придания им гемостатических свойств.

Из полимеров животного происхождения белковой природы представляет интерес коллаген, выделяемый из кожи и сухожилий рогатого скота без денатурации [37, 38]. Раневые покрытия из коллагена получают в виде губки [37], волокнистой массы или материалов типа фетра [39, 40]. Скорость рассасывания коллогеновых покрытий возможно посредством изменения их степени сшивки. Одним из существенных недостатков коллагеновых покрытия является их антигенность. Белок живого организма всегда пытается отторгнуть покрытие созданное из чужеродного белка. Антигенность коллогеновых покрытий может быть устранена путем его тщательной очистки от остатка олигопептидов или посредством их комплексообразования с полисахаридами, содержащими сульфогруппы.

В медицинской практике широко применяется коллагеновые покрытия «Комбутек» в виде губки с впитывающей способностью 7000%, «Комбутек» предназначенный для лечения ожогов II-III степени.

Аналогичными свойствами обладают покрытия на основе желатина простой структуры [41], получаемые вспениванием его водного раствора в присутствии ПАВ с последующим отверждением получаемой пены. Получаемые покрытия имеют поглотельную способность 4000-5000% и обладают гемостатическими свойствами. Желатиновые губки, содержащие полисахарид пектин предназначены для лечения ран и ожогов [42].

Рассасывающиеся раневые покрытия также могут быть полученные на основе синтетических полимеров, в частности подверженных к биодеструкции гетероцепных полимеров.

Такие синтетические покрытия могут быть получены в виде ткани, нетканых, вязанных или пористых материалов на основе полигликозидов, полилактидов, их сополимеров и рядом других сополимеров, а так же из поли (N-ацетил-Д-глюкоз-амин) [43, 44, 45]. Такие покрытия плотно прилипают ко дну раны, обладают гемостатическими свойствами и создают благоприятные условия

для роста грануляционной ткани. После их удаления оставшиеся частицы покрытия подвержены биоразложению. Сроки их биоразложения не превышают 90 дней [43, 44, 45].

Недостаткам перечисленных синтетических раневых покрытий на основе синтетических полимеров в мире развиваются быстрыми темпами из-за чрезвычайной их перспективности.

Еще одним интересным и перспективным классом раневых покрытий является неабсорбирующие, изолирующие покрытия на основе синтетических полимеров. Эти покрытия по природе являются пленками и условно подразделяются на две категории: покрытия, накладываемые на раны в виде аэрозольных композиций и гидрогелей.

Такие изолирующие рану покрытия относятся к самым ранним формам и обладают рядом недостатков, к которым относятся: плохая прилипаемость ко дну раны, что приводит к скоплению экссудата и созданию компрессионных условий на ране, способствующий развитию гнойных процессов и торможению заживления раны. Известны попытки усовершенствования свойств неабсорбирующих пленок созданием на их основе композиций в сочетании с абсорбирующим слоем, губкой или велюра из нейлона, полиуретана, хлопчатобумажной ткани [46, 47, 48] с названными «Эпигард» (США), «Сиспурдем» (Германия), «синкрит» (Чехия) и др. Созданы изолирующие раневые покрытия из пленок синтетических полимеров с регулируемым паро- и воздухопроницаемостью. К таким пленкам относится ультратонкие эластичные силиконовые и полиуретановые покрытия с размером пор от $2 \cdot 10^{-5}$ до $2 \cdot 10^{-4}$ мм, с паропроницаемостью 4-7 мг/см² г, что несколько превышает паропроницаемость здоровой кожи (1-2 мг/см² г).

Наиболее удобные изолирующие покрытия, образующиеся непосредственно на ране из аэрозолей сополимеров винилпирролидона [49-51], этилцеллюлозы, КМЦ [52] и декстрана [53].

Такие изолирующие покрытия при удалении с раневой поверхности путем смыывания водой или физиологическим раствором не травмируют рану. Для повышения пористости и регулирования размеров пор этих покрытий могут быть использованы инертные вспенивающие агенты.

Еще одну интересную группу раневых покрытий для лечения ран и ожогов составляют гидрогели синтетических и природных

полимеров. Гидрогели обладают хорошей изолирующей способностью, необходимой воздухо- и паропроницаемостью, регулируемой их структурой и толщиной слоя. Они предотвращают испарение экссудата, следовательно, приводят к предотвращению плазмо- и теплотерю [54-55]. Это покрытия легко удаляются с раны путем их смывания водой или физиологическим раствором.

Гелевые покрытия могут конкурировать с рассасывающимся повязками существенный недостаток, как низкая механическая прочность ограничивающая подвижность больных и в последствии требующий их стационарное лечение.

Известны гелевые раневые покрытия на основе синтетических полимеров, таких как полиэтиленоксид [56-57], его сополимер с пропиленоксидом [58], поливинилпирролидон, полиакриловая кислота, полиакрилат аммония, сополимер полиэтилена с малеиновым ангидридом, полиакриламид [55], сополимер малеинового ангидрида с эфиром поливинилового спирта [56].

К числу гидрогелей на основе природных полимеров относится агар-агар, карагинан, гуммиарабик и альгинаты [55]. Указанные гели на рану могут наноситься в сочетании с марлей, полимерной сеткой, полиуретановой губкой придающих механическую прочность покрытиям и предотвращающих их высыхание. Возможно нанесение гелей на рану в аэрозольном варианте [55].

В медицинской практике применяется гелевое покрытие «Хайдрон» (США), состоящая из нескольких поочередных слоев полиэтиленгликоля и поли-2-окси-этиленметакрилата.

В случаях обильного выделения экссудата в качестве покрытия могут быть использованы сферические пористые гранулы пространственно-сшитого декстрана - «дебризан» фирмы Фармация (Швеция). При нанесении сухих гранул на раны за счет абсорбции экссудата они набухают и превращаются в неприлипающий гель, недостаток «дебразана» - её низкая поглощательная способность (400%) и необходимость частой смены покрытия до пяти раз в сутки.

Рассмотренные выше основные типы раневых покрытий не охватывают все их разнообразия, разработанные по сей день, а охватывают основные направления их создания.

В настоящее время однозначно установлены возможности создания ассортимента раневых покрытий на основе синтетических

и природных полимеров и из их композиций, которые могут быть использованы на различных стадиях лечения ран и ожогов различной этиологии, которые по свойствам максимально приближены к общим требованиям, предъявляемым к раневым покрытиям, представленным выше.

В данном разделе нами были рассмотрены покрытия на раны и ожоги, обладающие в основном защитными и абсорбционными свойствами.

Защита раны или ожога от проникновения и развития инфекции, эффективное очищение раны от экссудата и струпа, снижение уровня плазмопотери и гипотермии так же способствуют ускорению процесса ранозаживления. Исключением является покрытия на основе некоторых природных полимеров с собственной биологической активностью и стимулирующим действием на процессы регенерации раны, таких как альгинаты, хитозан, коллаген и др.

Одним из основных и действенных путей усиления лечебного действия вышепредставленных раневых покрытий является введение в их состав низкомолекулярных, широко применяемых в медицинской практике при лечении ран и ожогов лекарственных препаратов и антибактериальных средств. Традиционно для борьбы с инфекцией в состав раневых покрытий возможно введение антисептиков, таких как фурацилин, нитрат или сульфодиазин серебра [52, 59], сульфониламиды [59], антибиотики [59], для уменьшения болевых ощущений – анестетики, для снижения уровня кровопотери-гемостатики, а также протеолитические ферменты [60], противовоспалительные агенты, местные стероиды [59], стимуляторы, коллаген, сок алоэ, облепиховое масло, сок каланхое [59, 61].

Необходимо отметить, что характер действия на раны покрытий, содержащих лекарственные препараты существенно отличаются от характера действия этих лекарств при воздействии на рану при традиционном способе их применения.

При взаимодействии этих лекарственных средств на рану в структуре полимерной матрицы физической структуре, физико-химических свойствах последнего существенно влияют на механизм выделения лекарственных веществ из матрицы полимера, определяя кинетику её поступления на рану. Учитывая эти различия, покрытия для ран и ожогов с низкомолекулярными лекарственными полимерами могут быть разделены на следующие основные виды:

Раздел 2. Наночастицы серебра в целлюлозе и ее производных: синтез, структура и медико-биологические свойства

113

- покрытия, выделяющие лекарственное вещество за счет его диффузии;
- покрытия, в которых выделение лекарственного вещества происходит в процессе растворения полимерной матрицы в экссудате или в процессе его биodeградации;
- покрытия, в которых лекарственное вещество в рану не выделяется, а воздействует совместно с фрагментом полимерной подложки, то есть лекарственное вещество связано с полимером посредством химических связей.

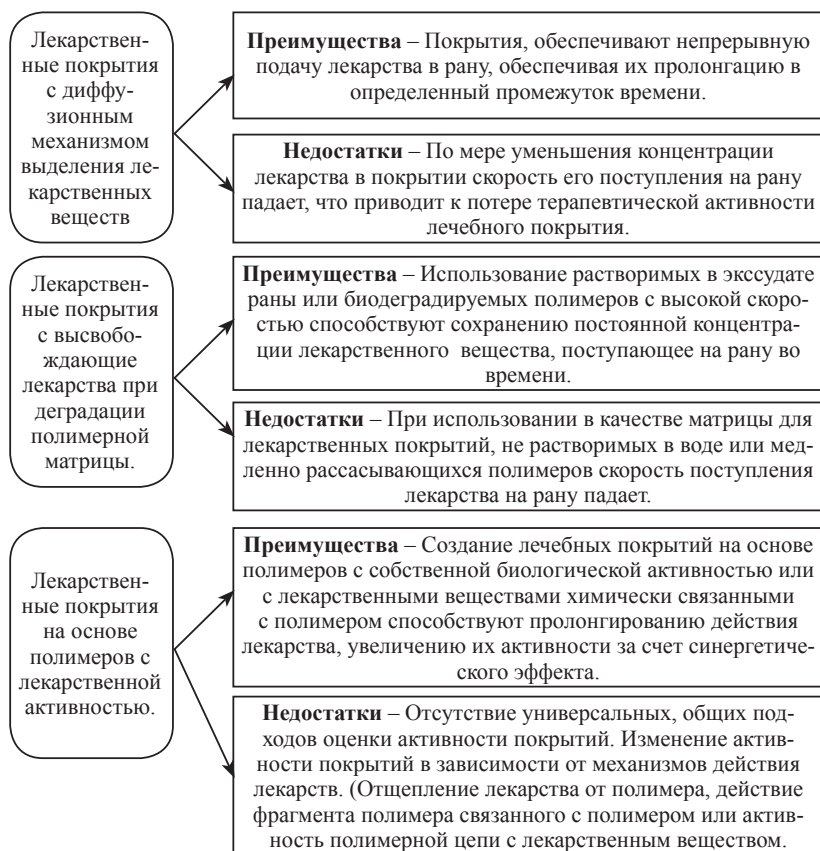


Рис.2.6. Преимущества и недостатки основных видов покрытий, содержащие лекарственные вещества.

На рис. 2.6 представлены основные преимущества и недостатки основных видов покрытий, содержащих в своем составе лекарственные вещества.

На основании краткого анализа состояния разработок покрытий для ран и ожогов, основных возможных направлений их создания, а также существующих их типов можно заключить, что эффективность полимерных покрытий для лечения ран и ожогов характеризуется тем насколько данное покрытие отвечает основным требованиям, предъявляемым к покрытиям на раны и ожоги в связи с их функциональной направленностью.

К основным требованиям предъявляемым покрытиям для ран и ожогов относятся:

- высокая и контролируемая абсорбирующая способность раневого экссудата;
- возможность, при необходимости, безболезненного удаления покрытия без травмирования окружающей живой ткани;
- способность стимулировать образование новой соединительной ткани.

Остальные функции, выполняемые покрытиями на раны и ожоги, такие как бактерицидность, гемостатичность, анестезирующие свойства, предотвращение испарения или накапливание экссудата под покрытием, предотвращение прилипания покрытия к ране и др. в достаточной мере присущи любым, покрытиям вышеописанным типам покрытий или могут быть приданы им посредством модификации полимеров и технологии производства покрытий.

Таким образом, среди рассмотренных видов и типов полимерных покрытий на раны и ожоги, рассасывающиеся покрытия с лечебными действиями в наибольшей степени отвечают требованиям практической медицины.

Рассасывающиеся абсорбирующие, прилипающие покрытия различной структуры могут быть основой для создания нового поколения оригинальных средств, предназначенных для лечения ран и ожогов различной этиологии специфических покрытий направленного физиологического действия.

Разработка биоразлагаемых, прилипающих полимерных покрытий с высокой биологической, бактерицидной активностью и абсорбирующей способностью с регулируемыми сроками рассасывания является актуальным направлением в создании нового поколения оригинальных покрытий на раны и ожоги.

При создании новых раневых покрытий необходимо систематически изучить механизмы действия покрытий на организм и выработать объективные научные критерии подбора полимерной подложки и лекарственного вещества на основе механизмов их действия на организм. Такие исследования целесообразно проводить в двух направлениях.

Первое, необходимо изучить влияние комплекса физико-химических и механических свойств полимеров и материалов на их основе на их клиническую эффективность, и второе – изучить состав, структуру свойства, как полимера–носителя, так как и лекарственного вещества, оказывающее лечебное действие и вводимого в состав полимера, а так же правильно выбрать способ их введения в структуру покрытия.

Таким образом, задачи при создании высокоэффективных лечебных полимерных раневых покрытий делятся на два этапа. Первый этап создание покрытий с необходимыми физико-химическими и физико-механическими свойствами и второй этап - создание на их основе покрытий с заданными медико-биологическими свойствами.

В настоящее время в данном аспекте представляет большой научный и практический интерес разработка и создание биоразлагаемых, рассасывающихся, бактерицидных покрытий для лечения ран и ожогов на основе производных природных полимеров и соединений серебра, в частности, наночастиц серебра.

Результаты этих исследований и перспективы создания таких раневых покрытий представлены в последующих разделах.

2.4. Медико-биологические свойства серебра и его соединений

Серебро - металл белого цвета, практически не изменяющийся под воздействием кислорода воздуха при комнатной температуре, однако из-за наличия в воздухе сероводорода со временем покрывается тёмным налётом сульфида серебра, который можно удалить механически, используя различные чистящие пасты или тонкий зубной порошок. Соляная, серная кислота и царская вода на серебро не действуют, поскольку на поверхности металла образуется защитная пленка хлорида серебра AgCl .

В земной коре содержится около сотысячной доли процента серебра. Основная его часть сосредоточена в минералах, где этот металл находится в комплексах с серой, селеном, теллуром или галогенами. Основную часть добываемого в мире серебра получают в результате комплексной переработки полиметаллических руд, содержащих свинец, медь и цинк.

На воздухе при 170°C серебро покрывается тонкой пленкой оксида (Ag_2O), а под действием озона образуются высшие оксиды - Ag_2O_2 и Ag_2O_3 .

Серебро легко растворяется в азотной и горячей концентрированной серной кислоте ($3\text{Ag} + 4\text{HNO}_3 = 3\text{AgNO}_3 + \text{NO} + 2\text{H}_2\text{O}$;

$2\text{Ag} + 2\text{H}_2\text{SO}_4 = \text{Ag}_2\text{SO}_4 + \text{SO}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$), а также в концентрированных йодо- и бромоводородной кислотах, в присутствии же кислорода и в хлороводородной (соляной) кислоте [62].

Таблица 2.1

Физико-химические свойства серебра

Свойство	Ag
Температура плавления, °C	961
Температура кипения, °C	2160
Энтальпия плавления, кДж/моль	11,3
Энтальпия испарения, кДж/моль	255,1
Энтальпия атомизации, кДж/моль	284,6
Энтальпия гидратации кДж/моль: M^+ M^{2+}	- 489,5
Плотность, г/см ³	10,50
Электрическое сопротивления, мкОм • см	1,59
Модуль Юнга, ГПа	82,7
Стандартный электродный потенциал E^0 (M^+/M^0), В	+ 0,799
Энергия перехода электрона (n-1) $d^{10}ns^1$ (n-1) d^9ns^2 , эВ	3,72
Кристаллическая решетка	Гранецентрированная кубическая

При действии на соли серебра аммиака или едких щелочей первые капли раствора дают беловатый осадок неустойчивого гидроксида, который сразу же превращается в бурый оксид:



Осадок количественно осаждается при pH 11.

Гидроксид серебра известен только в сильно разбавленных растворах, образующихся при оседании суспензии оксида Ag_2O в воде [63]:



Водная суспензия оксида серебра подобно едким щелочам поглощает из воздуха углекислый газ, превращаясь в карбонат Ag_2CO_3 . Все это свидетельствует о том, что неустойчивый гидроксид серебра является довольно сильным основанием.

Слабый амфотерный характер гидроксида серебра (I) проявляется в частичном растворении оксида Ag_2O в крепких щелочах (pH - 13) с образованием неустойчивых дигидроксоаргентат-ионов $[\text{Ag}(\text{OH})_2]^-$, известных лишь в растворах. Взаимодействием оксида серебра (I) с оксидами щелочных металлов получены аргентаты $\text{M}_4\text{Ag}_4\text{O}_4$, M_3AgO_2 . Они нацело гидролизуются водой.

Черный осадок AgO образуется при окислении солей серебра (I) в щелочной среде пероксодисульфатом калия или перманганатом калия, взятом в избытке



В конце XIX столетия швейцарский ботаник Карл Негель установил, что причиной гибели клеток микроорганизмов является воздействие на них ионов серебра. Ионы серебра выступают в роли защитников, уничтожая болезнетворные бактерии, вирусы, грибки. Их действие распространяется более чем на 650 видов бактерий (для сравнения – спектр действия любого антибиотика 5-10 видов бактерий). Интересно, что полезные бактерии при этом не погибают, а значит, не развивается дисбактериоз, столь частый спутник лечения антибиотиками.

При этом серебро не просто металл, способный убивать бактерии, но и микроэлемент, являющийся необходимой составной частью тканей любого живого организма. В суточном рационе человека должно содержаться в среднем 80 мкг серебра. При употреблении ионных растворов серебра не только уничтожаются болезнетворные бактерии и вирусы, но и активизируются обменные процессы в организме человека, повышается иммунитет.

В последние годы в научной литературе появились сведения о том, что серебро является мощным иммуномодулятором, сравнимым со стероидными гормонами. Установлено, что в зависимости от дозы, серебро может как стимулировать, так и подавлять фаго-

цитоз. Под влиянием серебра повышается количество иммуноглобулинов классов А, М, G, увеличивается процентное содержание абсолютного количества Т- лимфоцитов.

Таким образом, в свете современных представлений, серебро рассматривается как микроэлемент, необходимый для нормального функционирования внутренних органов и систем, а также как мощное средство, повышающее иммунитет и активно воздействующее на болезнетворные бактерии и вирусы. В концентрации 0,05-0,1 мг/л серебро оказывает омолаживающее воздействие на кровь и благотворно влияет на протекание физиологических процессов в организме.

Сегодня наукой доказано, что серебро в ионном виде обладает бактерицидным, противовирусным, выраженным противогрибковым и антисептическим действием и служит высокоэффективным обеззараживающим средством в отношении патогенных микроорганизмов, вызывающих острые инфекции.

Брызгунов В.С. с соавтором выявили, что серебро обладает более мощным антимикробным эффектом, чем пенициллин, биомитин и другие антибиотики, и оказывает губительное действие на антибиотикоустойчивые штаммы бактерий.

На золотистый стафилококк, вульгарный протей, синегнойную и кишечную палочки, представляющих особый интерес для клиницистов, ионы серебра оказывают различное противомикробное действие – от бактерицидного до бактериостатического. В отношении золотистого стафилококка и большинства кокков оно иногда значительно превосходит по своей выраженности действие антибиотиков.

Имеются данные, что чувствительность разных патогенных и непатогенных микроорганизмов к серебру неодинакова. Выявлено, что патогенная микрофлора намного более чувствительна к ионам серебра, чем непатогенная.

Основываясь на этом факте, Ю. П. Мироненко, еще в 1971 году, разработал способ лечения дисбактериоза различного происхождения ионным раствором серебра (концентрация 500 мкг/л) методом полостного электрофореза, достигая при этом стойкого терапевтического эффекта.

Рядом исследователей установлено, что ионы серебра обладают выраженной способностью инактивировать вирусы осповакци-

ны, гриппа штаммов А-1, В, некоторых энтеро- и аденовирусов, а также ингибировать вирус СПИДа и оказывают хороший терапевтический эффект при лечении вирусного заболевания Марбург, вирусного энтерита и чумы у собак. При этом выявлено большое преимущество терапии коллоидным серебром по сравнению со стандартной терапией. Однако в эксперименте Л.В. Григорьевой установлено, что для полной инактивации бактериофага кишечной палочки N163, вируса Коксаки серотипов А-5, А-7, А-14 необходима более высокая концентрация серебра (500-5000 мкг/л) нежели для эшерихий, сальмонелл, шигелл и других кишечных бактерий (100-200 мкг/л.).

Среди многочисленных теорий, объясняющих механизм действия серебра на микроорганизмы, наиболее распространенной является адсорбционная теория, согласно которой клетка теряет жизнеспособность в результате взаимодействия электростатических сил, возникающих между клетками бактерий, имеющих отрицательный заряд, и положительно заряженными ионами серебра при адсорбции последних бактериальной клеткой.

В общих чертах механизм борьбы серебра с одноклеточными (бактериями) и бесклеточными микроорганизмами (вирусами) представляет следующее: серебро реагирует с клеточной мембраной бактерии, которая представляет собой структуру из особых белков (пептидогликанов), соединенных аминокислотами для обеспечения механической прочности и стабильности.

Серебро взаимодействует с внешними пептидогликанами, блокируя их способность передавать кислород внутрь клетки бактерии, что приводит к «удушению» микроорганизма и его гибели.

Действие серебра специфично не по инфекции (как у антибиотиков), а по клеточной структуре. Любая клетка без химически устойчивой стенки, например, внеклеточные вирусы, подвержена воздействию серебра. Поскольку клетки млекопитающих имеют мембрану совершенно другого типа, серебро никаким образом не действует на них.

Некоторые исследователи, объясняя механизм воздействия серебра на клетку, особое значение придают физико-химическим процессам.

Имеются данные, свидетельствующие об образовании комплексов нуклеиновых кислот с тяжелыми металлами, вследствие чего

нарушается стабильность ДНК и, соответственно, жизнеспособность бактерий.

Также допускают, что одной из причин широкого противомикробного действия ионов серебра является ингибирование трансмембранного транспорта Na^+ и Ca^{++} , вызываемая серебром.

Таким образом, механизм действия серебра на микробную клетку в свете современных данных заключается в том, что ионы серебра сорбируются клеточной оболочкой, которая выполняет защитную функцию. Клетка остается жизнеспособной, но при этом нарушаются некоторые ее функции, например деление (бактериостатический эффект).

Как только на поверхности микробной клетки сорбируется серебро, оно проникает внутрь клетки и ингибирует ферменты дыхательной цепи, а также разобщает процессы окисления и окислительного фосфорилирования в микробных клетках, в результате чего клетка гибнет.

Серебро в форме внутривенного введения с успехом применялось при лечении септических артритов, ревматизма, ревматических эндокардитов, ревматоидного артрита, бронхиальной астмы, гриппа, острых респираторных заболеваний, бронхита, пневмоний, гнойных септических заболеваний, бруцеллеза, внутрь - при лечении гастритов, анастомозитов и гастродуоденальных язв, наружно - при лечении венерических заболеваний, гнойных ран и ожогов.

Широкий спектр противомикробного действия серебра, отсутствие устойчивости к нему у большинства патогенных микроорганизмов, низкая токсичность, отсутствие в литературе данных об аллергенных свойствах серебра, а также хорошая переносимость больными - способствовали повышенному интересу к серебру во многих странах мира.

С открытием антибиотиков и сульфаниламидов интерес к препаратам серебра несколько снизился. Но в последнее время противомикробные свойства серебра вновь стали привлекать к себе внимание. Это связано с ростом аллергических осложнений антибактериальной терапии, токсическим действием антибиотиков на внутренние органы и подавлением иммунитета, возникновением грибкового поражения дыхательных путей и дисбактериоза после длительной антибактериальной терапии, а также появлением

устойчивых штаммов возбудителей к используемым антибиотикам.

Повышенный интерес к серебру возник вновь в связи с выявленным его действием в организме как микроэлемент, необходимого для нормального функционирования органов и систем, иммунокорректирующими, а также мощными антибактериальными и противовирусными свойствами.

Для объяснения ингибирующего действия серебра было предложено три основных механизма: вмешательство в перенос электрона, связывание ДНК, и взаимодействие с мембраной клетки. Формирование комплексов с сульфогидрильными группами может инактивировать ферменты поверхности клетки, и изменять процессы дыхания в мембране клетки. Связанные с ДНК ионы серебра блокируют транскрипцию, а связанные с компонентами поверхности клетки прерывают дыхание бактерии и синтез АТФ (аденозинтрифосфата) [64]. У *Candida albicans* (но не у *Escherichia coli*) необратимое взаимодействие ионов серебра с цистеиновым остатком в изомеразе фосфоманнозы прерывает синтез стенок клетки, что в свою очередь ведет к потере незаменимых питательных веществ [65]. Ионы серебра подавляют усвоение фосфатов, угнетают функции ДНК, ингибируют трансмембранный транспорт органических и неорганических веществ [66, 67]. Действие иона серебра на микробную клетку происходит в две стадии: 1) адсорбция; 2) активный транспорт иона в клетку. До 90% поглощенных ионов серебра задерживаются в мембране, метаболизм микробной клетки нарушается в результате инактивации ферментов и белков-переносчиков (пермеаз).

С помощью электронной микроскопии показано, что под действием ионов серебра происходят морфологические изменения в бактериальных клетках [68]; сульфадiazин серебра также изменяет мембрану клетки бактерий *Pseudomonas aeruginosa* [69]. Обработанные клетки искажены по форме и имеют на поверхности пузырь. Штамм *P. aeruginosa*, стойкий к AgSD, не проявляет таких изменений. После обработки *P. aeruginosa* нитратом серебра, ни одно из этих изменений не фиксируется. Авторы предположили, что AgSD действует в зоне внешней мембраны клетки.

Помимо традиционных механизмов ингибирования патогенных микроорганизмов в ряде статей авторы отмечают специфические

явления, связанные с физическими свойствами самого элемента Ag.

Известно, например, что серебро является «фотоактивным» металлом. Еще Л.А. Кульский отмечал, что «ультрафиолетовые лучи также значительно усиливают антимикробное действие серебра»; совместное воздействие серебра и ультрафиолета более чем в два раза превосходило действие данных факторов по отдельности (на примере *Escherichia coli*) и позволяло получить надежный обеззараживающий эффект практически через 1-2 минуты. Авторы [70] также обнаружили синергический эффект между серебром и УФ-облучением для инактивации вирусов. При облучении 40 мДж/см² синергический эффект между серебром и ультрафиолетом наблюдался уже при концентрациях серебра 10 мкг/литр ($P < 0.0615$); в том же случае MS-2 инактивировался на 3.5 logs (99.97 %) при концентрации серебра 0.1 мг/литра, что значительно лучше ($P < 0.0001$), чем 1.8-log инактивации (на 98.42 %) MS-2 одним только облучением 40 мДж/см², в отсутствии серебра.

В работах того же Кульского показан синергизм антимикробного действия серебра и электромагнитного поля. Особенно интересно при этом совместное влияние поля и серебра на спорообразующие микроорганизмы. «Так, если серебро оказывает незначительное действие на споровые культуры даже в концентрации 0,5 мг/л, то наложение поля позволяет производить полное обеззараживание воды дозой серебра 0,05-0,1 мг/л при наличии в ней 10⁵ особ./л *Bacillus subtilis*» [71].

«Для того чтобы быть бактерицидом, серебро должно быть представлено в виде раствора и эффективность раствора зависит от концентрации ионов серебра в растворе серебро эффективно против широкого диапазона устойчивых к антибиотикам организмов» [72].

Исследования [73] подтверждают, что основной механизм антимикробной активности ионов серебра - взаимодействие с ДНК (при этом не опровергается и взаимодействие с тиоловыми группами в протеинах, что приводит к инактивации бактериальных белков). В одной из последних работ также показано [74], что активность серебра связана с «раскручиванием» ДНК клеток, а не с воздействием на дыхательные или мембранные функции. Авто-рами [74] исследована активность хелатов серебра с глютамино-

вой и янтарной кислотами против *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 15442). Ранее предполагалось, что на МИК соединений серебра не влияет природа аниона, а активность определяется только концентрацией катионов серебра. Исследования убедительно показали, что активный агент в терапевтических соединениях серебра – комплексы, а не ионы.

Ионы серебра можно получить за счет введения в раствор любых растворимых солей (комплексных соединений) или за счет электрохимического окисления серебряных электродов $\text{Ag}^0 - \bar{e} \rightarrow \text{Ag}^+$; так, для лечебных и профилактических целей в медицине длительное время применяется «серебряная вода» (ионные низкоконцентрированные растворы серебра, получаемые электрохимическим путем) [75]. Например, авторы [76] использовали водные растворы электрохимического серебра $24,5 \text{ мг/дм}^3$ (в виде высыхающих повязок) для лечения гнойных ран (202 пациента); показан существенный положительный эффект по сравнению с обработкой хлоргексидина биглюконатом. Сроки лечения при использовании растворов серебра по сравнению с группой сравнения (215 пациентов) сократились в среднем в 1,3-1,8 раза. В группе сравнения зарегистрировано 3 случая развития аллергического дерматита, у 8 пациентов на фоне замедленной регенерации кожи в ранах развились патологические гипергрануляции с исходом в ригидные рубцы, а также, наблюдалась низкая эффективность лечения. Бактериологические исследования показали, что микрофлора ран во многих случаях достаточно устойчива к хлоргексидину, но не к серебру.

Нитрат серебра, активно связываясь с тканевыми белками, создает защитный слой нерастворимых неактивных соединений в ранах. Последнее обусловлено способностью ионного серебра свертывать белки, превращая их в нерастворимые соединения. Обволакивая подобным образом нервные окончания, соединения металла предотвращают раздражающее действие воспалительного экссудата. Этим обусловлены его вяжущие и анальгезирующие свойства [77, 78].

В 30-х годах XX века П. Е. Ермолаев также показал отсутствие антимикробной активности у чистого металлического серебра (пластина серебра, обработанная аммиаком и отмытая дистиллированной водой, лишенная слоя окисей и солей серебра, *in vitro* не

проявляла бактерицидных свойств – наблюдается активный рост флоры *E. coli*) [77, 79] и предложил использовать аммиачное серебро ($[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$), поскольку в таком виде оно может свободно циркулировать в крови, обеспечивая терапевтический эффект. Максимальная доза «Аммаргена Ермолаева» составляет около 1 мг/кг живого веса при внутривенном вливании и хорошо переносится даже при длительном применении. В настоящее время подобный препарат все еще используется в клинической медицине [80].

Кроме этого препарата были рекомендованы цитрат серебра ($\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_7\text{Ag}_3\text{Na}$), тартат серебра ($\text{C}_4\text{H}_2\text{O}_6\text{Ag}_3\text{Na}$) и лактат серебра ($\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_3\text{AgNa}$). Показано [81], что ионный водорастворимый комплекс серебра с гистидином и пирролидонкарбоксикислотой демонстрирует высокую антибактериальную активность против бактерий, грибов и плесени, кроме *A. niger* и *A. terreus*. Вскоре после возобновления интереса к нитрату серебра показана активность *in vitro* аллантаината серебра [82], затем появился мафенид-ацетат и несколько лет спустя - сульфадиазин серебра. Таким образом, в короткий период времени на рынке появились три лекарства, которые определили радикальную перемену в поверхностной обработке и лечении ожогов.

В работе [83] серебро применяли против грибковых патогенов *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, и *Saccharomyces cerevisiae*. Авторы пишут, что «серебро, известный антибактериальный агент, используется в клинической практике больше столетия. В течение этого периода досконально установлена безопасность этого продукта. В дополнение к тому, что серебро эффективно против грибов, оно активно против широкого спектра бактерий, включая устойчивые к антибиотикам штаммы. Результаты текущего изучения, демонстрируют исключительно превосходство серебра против разнообразных обычных грибковых патогенов *in vitro*, особенно в наннокристаллической форме. Самый замечательный аспект данных фунгицидных экспериментов - то, что наннокристаллическое серебро эффективно против стойких спор, произведенных некоторыми из этих организмов».

Препараты серебра обладают значительным противовирусным действием. Еще Л.А. Кульский [75] отмечал, что «по данным Липпельта, 1 мг/л серебра в течение 30 с вызывает полную инак-

тивацию вирусов гриппа штаммов А1, В и Мистрис-штамма». В свое время значительные исследования в этом направлении выполнялись в Киевском институте общей и коммунальной гигиены (сегодня – институт гигиены и медицинской экологии) им. А. Н. Марзеева; Л. В. Григорьева [84] показала, что полная инаktivация бактериофага кишечной палочки №163, вирусов Коксаки серо типов А5, А7, А14 достигается концентрациями серебра 0,5-5,0 мг/л.

Цистеинат серебра предлагается для уничтожения вируса иммунодефицита [44]: «протеины со связью белок-металл - важные компоненты ретровирусов типа человеческого вируса иммунной недостаточности (ВИЧ). Поэтому, металлы могут быть использованы как противовирусные агенты. Однако, большинство металлов ядовито для людей за исключением серебра, которое является ядом только для прокариотических клеток и вирусов. Таким образом, можно использовать неядовитый цистеинат серебра как противовирусный препарат и источник цистеина серебро - очень активный бактерицидный металл с незначительной токсичностью для людей. Также показано, что серебро может быть мощным ингибитором протеазы ВИЧ серебро взаимодействует с белками ВИЧ (например, с поверхностными рецепторами, геном или клеточным биосинтезом вирусов) и прерывает, таким образом, клеточную репликацию ВИЧ на различных стадиях».

Данный факт подтверждает ряд российских патентов. Так, патент [85] описывает композицию для ректального лечения ВИЧ-инфицированных больных, содержащую предварительно активированную компоненту атомарного серебра, стабилизатор атомарного серебра, выбранного из ряда синтетических или природных полимеров медицинского назначения, а также димексид, перекись водорода и дистиллированную воду. Изобретение [86] описывает противовирусную композицию для лечения ВИЧ-инфицированных больных с высокой вирусной нагрузкой. Композиция содержит предварительно активированное высокодисперсное атомарное серебро Ag, стабилизатор из ряда нетоксичных полимерных соединений (как природных, так и синтетических), дистиллированную воду, димексид, N,N,N',N'-тетраметилтионина гидрохлорид и гель полиэтиленоксида (ПЭГ-1500). Коммерческий продукт гель «СОБИ» [87], также обладающий противовирусной активностью и трансдермальными свойствами для лечения ВИЧ-инфицирован-

ных больных, содержит сульфадиазин серебра, диметилсульфоксид и спиртовую настойку прополиса, а в качестве основы гель полиэтиленоксида ПЭГ-1500.

В работе [88] авторы подробно рассматривают достоинства и недостатки основных препаратов для лечения ожоговых инфекций. Основные недостатки традиционного 0,5% раствора нитрата серебра – гипотонический раствор крайне неустойчив, плохо проникает через некротическую ткань (струп) и быстро инактивируется выделениями раны, а также возникает опасность метгемоглобинемии (methaemoglobinaemia) из-за восстановления бактериями нитрата до нитрита. «Нежелательные побочные эффекты раствора нитрата серебра ограничивают его использование для лечения ожоговых инфекций большинством клиницистов в настоящее время - сообщают авторы в [89] - Мафенид ацетат, нитрофуразон или хлоргексидин имеют свои недостатки. Для лечения ожоговых инфекций наилучшим препаратом является сульфадиазин серебра (AgSD)».

В настоящее время для лечения ожоговых инфекций широко применяют комплексную соль серебра с сульфамидным соединением – сульфадиазин серебра. Особое внимание к сульфадиазину серебра при лечении ожоговых инфекций объясняется еще и тем фактом, что соединения серебра (как и ПВП-йод) проявляют высокую активность против грамм - отрицательных микроорганизмов. Известно, что после короткой фазы «стерильности», на ранней стадии (до 24 часов) в зоне ожога в основном преобладают грамположительные микроорганизмы, которые в течение 3-7 дней сменяются грам-отрицательными [88].

Действие сульфадиазина серебра было подробно изучено; «... для повышения ингибирования роста грамотрицательных бактерий у пациентов с ожогами, охватывающими более 50 % поверхности тела, Монаво ввел в сульфадиазин серебра нитрат церия. Несмотря на то, что предпринимались различные попытки создать более эффективные соединения серебра, до настоящего времени сульфадиазин серебра все еще остается наиболее широко используемым продуктом этого типа [89]».

Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) ионного серебра очень низки, но в присутствии различной среды типа среды культуры, сыворотки или компонентов раны, МИК и МБК намного

выше [90]; они уменьшают антибактериальную эффективность серебряных ионов на фактор 10 или больше. Белки и аминокислоты, особенно те, которые содержат группу -SH, прочно реагируют с серебром (так же, как и фосфаты, хлориды, и восстановители) и снижают их активность. Антибактериальная активность сульфадиазина серебра приблизительно в пять раз ниже, чем ионного серебра. «Сульфадиазин серебра медленно диссоциирует и выделяет ионы серебра и сульфадиазин в рану. При этом большая часть серебра связывается компонентами раны, а не микроорганизмами. При использовании на ране нитрата серебра, начальная высокая концентрация серебряных ионов быстро исчерпывается без дальнейшего пополнения. МИК самого сульфадиазина настолько высока, что количество сульфадиазина, выделившегося при диссоциации сульфадиазина серебра, не достигает эффективных антибактериальных уровней [91]».

В исследовании [91] Рассел отмечает: «В той или иной форме серебро и его соединения долгое время используются как антибактериальные средства. Самое важное из используемых в настоящее время соединений серебра - сульфадиазин серебра, хотя металлическое серебро, ацетат серебра, нитрат серебра, и «серебряный протеин» внесены в Дополнительный Фармакопейный Список «Martindale». В последние годы соединения серебра использовались в-основном для предотвращения ожоговых инфекций, инфекций глаз и уничтожения бородавок. Сульфадиазин серебра, по существу комбинация двух антибактериальных агентов, Ag^+ и сульфадиазина. Неоднократно обсуждался вопрос, возникает ли антибактериальный эффект как простая сумма эффектов слагающих его компонентов или через синергическое взаимодействие. AgSD имеет широкий спектр активности и, в отличие от нитрата серебра, разрушает поверхностные мембраны у восприимчивых к серебру (но не у стойких) бактерий. AgSD связывается с компонентами клетки, включая ДНК. Бактериальное ингибирование определяется главным образом взаимодействием с основными парами в спирали ДНК, что блокирует транскрипцию. Точно так же его антифаговые свойства объясняют тем, что сульфадиазин серебра связывает ДНК фага. Все же механизм действия серебра до конца не ясен». Впервые в клиническую практику сульфадиазин серебра ввел Фокс [92]. Последующие многочисленные исследования дан-

ного препарата подтвердили его антимикробную активность против широкого спектра патогенных организмов.

Например, в [93] изучали роль серебра и сульфадиазина в механизме действия сульфадиазина серебра на ожоговые инфекции. Показано, что сульфадиазин в низких концентрациях сам по себе не действовал как антибактериальный агент, но проявлял определенный синергизм в комбинации с МИК сульфадиазина серебра. С учетом того, что с бактерией связывается именно ион серебра, а не сульфадиазин, эффективность сульфадиазина серебра видимо определяется замедленной реакцией ионов серебра с сывороткой и другими жидкостями, содержащими хлорид натрия, что обеспечивает медленное, но стабильное высвобождение ионов серебра в обрабатываемую зону.

При обработке модельных ожоговых ран у свиней сульфадиазин серебра совместно с антибактериальной активностью повышает степень эпителизации на 28 % [94]. Авторы также утверждают, что в данной модели ран ПВП-йод вообще не влияет на степень заживления.

Показано [95], что вирусы, вызывающие офтальмологические инфекции - *Herpes simplex* (HSV) и *Vesicular stomatitis* (VSV) также являются чувствительными к действию сульфадиазина серебра: 1 мкг/мл подавляет рост HSV в клеточной культуре ткани. «Аналогичная концентрация сульфадиазина серебра полностью остановила инфекцию *Pseudomonas aeruginosa* в глазах кролика».

Вообще, со времени введения в терапевтическую практику сульфадиазина серебра за тридцать лет субстанция практически не претерпела никаких изменений. Так, авторы [96] предлагают использовать в креме, содержащем AgSD, вместо пропиленгликоля оксиэтилированный продукт Poloxamer 188. Данная замена позволяет получить водорастворимую формулу и улучшить процесс обработки раны. Или, чтобы избежать намазывания и болезненных перевязок, авторы [97] предлагают аэрозольную форму препарата – на примере *Pseudomonas aeruginosa* показано, что в аэрозольной форме сульфадиазин серебра не теряет своих физических характеристик и может быть нанесен на обрабатываемую поверхность раны более равномерно.

Сто лет клинических исследований, а также проявлений специфических и неспецифических эффектов, вызываемых серебром и

его солями, систематизированы, например, ATSDR («Агентство по Токсичным Веществам и Зарегистрированным Заболеваниям» [98]). В этом документе, в частности, приводится крайне любопытная информация: за всё время исследований и наблюдений не было зарегистрировано ни одного смертного случая, связанного с действием данного тяжелого металла или его соединений.

По данным справочника «Вредные вещества в промышленности» [99]: «При введении пыли Ag белым мышам в желудок в дозах до 5 г/кг и внутривентриально до 4 г/кг погибают только отдельные животные; ЛД₅₀ установить не удается. При введении пыли в легкие обнаруживаемые изменения соответствуют реакции ткани на инородное тело, что свидетельствует о ее малой токсичности. В хронических опытах на кроликах, получавших Ag⁺ в водном растворе в дозах 0,25 и 0,025 мг/кг, отмечены снижение иммунологической активности, изменения условнорефлекторной деятельности, патогистологические изменения сосудистой, нервной и глиозной тканей головного и спинного мозга. Дозы 0,0025 мг/кг и менее никаких эффектов не вызывают. При любых дозах не отмечено изменений гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитарной формулы, белковообразовательной функции печени и содержания SH-групп в крови.

Относительную безвредность невысоких доз серебра установили в опытах на животных авторы [100]. Так, у крыс, получавших больше года ежедневно с пищей 5-6 мг AgNO₃, не проявилось никаких функциональных расстройств и в почках не было обнаружено даже следов нефрита [101]. В [99] отмечается: что прием нитрата серебра в дозах от 10 мг до 100 мг через рот не вызывает никаких симптомов и проглатывание кусочков карандаша ляписа (нитрата серебра) до 2,5 грамм как правило безопасно, но большие количества причиняют острый гастрит. Доза от 2 до 30 грамм вызывает смерть в течение от нескольких часов до нескольких дней; 10 грамм вообще являются фатальными, но описан случай выживания животных при приеме с пищей 30 грамм нитрата серебра. Много лет соединения серебра считали самыми эффективными препаратами для предотвращения и лечения гонококковых инфекций. Протеинаты серебра, особенно типа Аргирола, экстенсивно использовали для лечения инфекций слизистых оболочек глаз, ушей, носа и горла. Таким образом, показано, что соединения се-

ребра - полезные гермициды и эффективные дозы являются безопасными».

Серебро (особенно в ионной водорастворимой форме) токсично для водных организмов (аквакультур) [102, 103]. В то же время «токсичность серебра по отношению к млекопитающим сравнительно низка. У человека в течение 24 часов может наблюдаться концентрация Ag в сыворотке крови до 600 мкг/л и в моче 1100 мкг/л без клинических последствий. Наиболее важным является тот факт, что нет сообщений ни о какой мутагенной или канцерогенной активности соединений серебра» [104].

ВОЗ определила для серебра максимальную дозу, которая не вызывает обнаруживаемого вредного воздействия на здоровье человека (уровень NOAEL - No Observable Adverse Effect Level) - 10 грамм. Таким образом, по методике ВОЗ человек, «съевший и выпивший» за свою жизнь (70 лет) суммарно 10 грамм серебра, гарантированно не должен иметь из-за этого никаких проблем со здоровьем. На основе этой величины и были сделаны рекомендации по толерантному (переносимому) содержанию серебра в питьевой воде - 100 мкг/л. Такая концентрация за 70 лет жизни даст половину уровня NOAEL, что заведомо безопасно для здоровья. По данным отечественных «Санитарных Норм и Правил» ПДК серебра в питьевой воде – 50 мкг/л. Аналогичный показатель принят как максимально допустимый уровень серебра в питьевой воде для многих штатов Америки [105]. Согласно рекомендации управления по охране окружающей среды (EPA), содержание серебра в дезинфицирующих препаратах для использования в больницах, других медицинских учреждениях, в быту и промышленности не должно превышать 32 мг/л.

В вышеупомянутой работе [106] исследованы многие вопросы применения препаратов серебра: история использования, химия, фармакология, клиническая токсикология, сообщения случаев неблагоприятных событий в литературе и пр., обсуждены другие источники поступления серебра в организм (включая экологический и диетический) и стандарты EPA (агентства по охране окружающей среды). В работах [107], [108] и [109] подробно рассматриваются токсические аспекты серебра. Полагается, что серебро в качестве яда представляет относительно низкую угрозу людям, потому что неумышленное получение больших доз благородного

металла весьма редко. Однако при намеренном использовании серебра в фармацевтических композициях необходимо исследовать более тонкие токсические эффекты серебра. Данные обзоры анализируют научную литературу последних 10 лет и различные типы токсичности серебра. Этот анализ базируется на данных *in vitro* и *in vivo*, описывающих иммунологические, мезенхимальные, нервные и паренхимальные типы клеток. Специфический акцент сделан на вопросах: использования серебра в наружных антибактериальных композициях (поскольку токсичность может проявляться как при поглощении металла через кожу и раны в систему кровообращения, так и при замедлении заживления раны), возможная местная токсичность серебра через ионофоретические устройства и текущие теории, касающиеся токсикологического механизма действия серебра. Ионное серебро не всасывается через неповрежденную кожу.

По современным представлениям серебро не является незаменимым элементом, однако исследования на наличие серебра в животных организмах показали его повышенное содержание в клетках мозга (0,008% в золе), в ядрах нервных клеток, в железах эндокринной системы и радужной оболочке глаз. Ещё в работах 70-х годов прошлого века приводятся сведения о содержании серебра в различных органах и тканях человека в норме [110] и при различных заболеваниях: туберкулезе [111], инфаркте миокарда [112], эпилепсии [113], раке [114, 115]. Наблюдаемые при этих заболеваниях изменения содержания серебра в крови и некоторых органах, по-видимому, связаны с перераспределением микроэлементов в организме человека в ответ на патологические изменения. По данным А.И. Войнара [116] серебро рассматривается как необходимый микроэлемент и суточная потребность человека оценивается в 88 мкг серебра. Долгое время серебро считали классическим ингибитором ферментативных систем. Однако в монографии Л. Узбба [117] показано, что в зависимости от концентрации серебро может и стимулировать активность ферментов. Шаппель и Гревиль [118] в опытах на митохондриях, полученных из клеток коры головного мозга кроликов, наблюдали значительное (до 200%) усиление дыхания дисперсий мозга при действии $5 \cdot 10^{-6}$ М AgNO_3 . Под влиянием серебра скорость освобождения фосфата в результате действия фермента аденозинтрифосфатазы увеличи-

лось в 2-3 раза. Все эти данные свидетельствуют, что серебро ведет себя как микроэлемент.

Препараты серебра в низких дозах стимулируют восстановительные процессы в тканях макроорганизма, улучшают энергетический обмен [66]. Ранее даже предлагали использовать соединения серебра для профилактики и лечения ишемических состояний [119]. Высокодисперсное металлическое серебро обладает иммуномодулирующим свойством, сравнимым со стероидными гормонами. Отмечено повышение макрофагальной активности, стимуляция гуморальных иммунных реакций и стволовых клеток. Серебро значительно повышает специфическую защиту организма, что особенно выражено при низкой иммунной реактивности [120]. Также отмечено и стимулирующее действие ионов серебра на кроветворные органы с усилением окислительных процессов головного мозга в два раза, что улучшает его функцию. Под влиянием серебра повышается количество иммуноглобулинов классов А, М, G, и увеличивается процентное содержание абсолютного количества Т-лимфоцитов. Следовательно, ионы серебра могут активно участвовать и в иммунной защите функции организма.

Одно из последних (2004 г.) исследований в области токсичности соединений серебра при наружном применении суммировано авторами [121]. Показано, что использование серебра при ожогах, хронических и диабетических язвах может вести к абсорбции серебра системой кровообращения и выделению на участках раны, в печени, почках и других органах. Несмотря на это, риск повреждения ткани или функциональных нарушений практически отсутствует.

Как правило, соли серебра более токсичны, чем электрохимическое Ag(e) или серебряные протеины, - но все же относительно неядовиты. С понижением растворимости солей в воде (нитрат > сульфат > хлорид > бромид > йодид) снижается и их токсичность, поэтому применение галогенидов серебра в качестве антисептических препаратов в токсикологическом плане имеет ряд существенных преимуществ перед водорастворимыми солями серебра. Если разовая доза для взрослого человека в 10 грамм AgNO_3 (6,35 г в пересчете на серебро) оценивается ВОЗ как летальная (для человека $\text{LDLO} = 29$ и $\text{LD}_{100} = 143$ мг/кг [122]), то для йодида серебра $\text{LD}_{50} > 10000$ мг/кг (крысы орально) и $\text{LD}_{50} > 1000$ мг/кг (мышы внутри-

брюшинно). У йодида серебра также отсутствует канцерогенное и мутагенное действие [123].

Значительно больше соединений серебра с полимерами, в основном это коллоидные системы металлического серебра (или низкомолекулярных нерастворимых солей и оксидов), стабилизированные высокомолекулярными продуктами. Соединения коллоидного (металлического) серебра с протеином - торговые марки «Argirol», «Протаргол», «Колларгол» и пр. Некоторые (например, Аргирил) получают взаимодействием оксида серебра с желатином или альбумином (содержание серебра 19-25%). Колларгол представляет собой зеленовато - или синевато - чёрные пластинки с металлическим блеском, 70-75% содержания серебра, растворимые в воде с образованием коллоидного раствора. Применяется наружно в виде 1-2% растворов и внутривенно в виде 2% раствора. Протаргол - коричневый аморфный порошок, легко растворимый в воде, содержит 7-8% серебра. Применяют наружно в виде 1-2 % растворов, как вяжущее, антисептическое, противовоспалительное средство в клинике уха, горла и носа; показана возможность применения этих соединений в качестве антигипоксантов [124]. В [125] показана низкая токсичность протеината серебра (крысы, перорально), однако отмечается возможность развития аргирии при чрезмерном использовании данных препаратов [106].

Комплексы коллоидного серебра с полисахаридами (крахмал, декстрин) заявляли в качестве антисептических средств задолго до появления на рынке сульфадиазина серебра [126]; дополнительно такие композиции могут содержать функциональные добавки - глицерин, нитраты меди, цинка, азотную кислоту и т.д.

Давно известно, что даже незначительные добавки ПВП существенно повышают устойчивость коллоидных растворов металлического серебра [127]. Сегодня подобные продукты коллоидного серебра патентуются: например, российский препарат «Арговит» выпускается в виде стабилизированного концентрированного раствора, из которого путем разведения дистиллированной водой готовят разбавленные рабочие растворы для применения. По внешнему виду - концентрированный раствор темно-коричневого цвета, разбавленные растворы - коричневого цвета различной интенсивности в зависимости от степени разбавления. Препараты «Витар» и «Аргогель» (совместная разработка ЗАО «Вектор-Бест»

и Института клинической и экспериментальной лимнологии СО РАМН) также представляют собой дисперсию комплекса серебра с поливинилпирролидоном («Аргогель» - раствор «Арговита» в полиэтиленоксиде). На рынке существуют и другие подобные препараты - например, коллоидная взвесь металлического серебра в ПВП «Повиаргол». Повиаргол в 4-6 раз менее токсичен, чем протаргол и колларгол (данное явление становится понятным, если принять во внимание, что ПВП является неспецифическим антитоксиком на серебро и другие тяжелые металлы), а по уровню антимикробной активности в 30 раз активнее колларгола, который содержит в 10 раз больше серебра (до 80%).

В изобретениях [128, 129] описывают водорастворимую бактериальную композицию, содержащую поли-N-винилпирролидон-2 с ММ $8 \cdot 10^3 \div 1,63 \cdot 10^6$ - 1 мас.ч. и высокодисперсное металлическое серебро 0,01-2,33 мас.ч.; металлическое серебро образуется при восстановлении нитрата серебра избытком ПВП в водно-спиртовом растворе. При взаимодействии данной композиции с перекисью водорода в растворе образуется повышенное количество поверхностно-окисленных частиц серебра, что увеличивает антимикробную активность композиции [130]. Ультразвук усиливает антимикробную активность повиаргола и перекиси водорода [131]. Мазь «Гидропент» (для лечения инфицированных ран, послеоперационных ран, а также застаревших, обильно обсемененных патогенной микрофлорой, трудно заживающих ран, переходящих в трофические) содержит коллоидное серебро и стабилизатор (ПВП), гель полиэтиленоксида-1500 в качестве основы, прополис, метронидазол и сорбент (алюмосиликат) [132]. Для препарата, ускоряющего заживление гнойных ран, флегмон, пролежней и других патологий, вызываемых размножением в ранах штаммов микроорганизмов, предложена композиция на основе коллоидного атомарного серебра (стабилизированного ПВП) и геля полиэтиленоксида [133], подобный препарат предложен для лечения колибактериоза телят [134].

В последнее время широкое распространение получают готовые перевязочные материалы, содержащие коллоидное (ультрадисперсное), серебро [135]; многочисленные исследования подтверждают хорошие антимикробные и ранозаживляющие свойства данных продуктов [136-140], однако различия в способах изготов-

ления, концентрациях, размерах частиц, природе материала-носителя и пр. затрудняют корректное сравнение продуктов. Несмотря на ряд нерешенных вопросов, подобные перевязочные материалы прошли успешные испытания в Германии [141, 142], Франции [143] и Италии [144]; Канадские исследователи [145] показали улучшенные клинические параметры и уменьшение поверхностной бионагрузкой раны, в то же время флора более глубоких тканей оставалась неизменной. Авторы [146] также утверждают, что современным материалам для перевязки ран недостаточно иметь только антибактериальную эффективность, требуются дополнительные свойства, ускоряющие заживление раны; например, описан материал, который удаляет из зоны обработки продукты метаболизма бактерий и связывает эндотоксины, образующиеся при гибели клеток [147].

Существуют полимерные препараты серебра, представляющие собой соли поликарбоновых кислот. Так, ученые Иркутского института химии им. А.Е.Фаворского СО РАН разработали препарат «Аргакрил», который представляет собой серебряную соль полиакриловой кислоты. Он отвечает общей формуле $(-\text{CH}_2-\text{CHCOOH})_n(\text{CH}_2\text{CHCOOAg})_m$, где $n=9000-40000$; $m=100-3000$, молекулярная масса (ММ) = 800000-3000000. Показано, что 1% раствор «Аргакрила», содержащего 4% серебра, полностью подавляет рост таких микроорганизмов, как *Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli* 25922, *Bacillus cereus*, *Proteus mirabilis*, *Staph. Epidermidis*. При увеличении содержания серебра его антимикробная активность возрастает - так, при 10% содержании серебра он полностью подавляет рост всех известных микроорганизмов. Данная композиция имеет существенный недостаток – ионы серебра легко окисляют полиакрилат и серебро выпадает в осадок в виде металла (оксида). Подобный процесс образования наночастиц серебра в водных растворах полиакриловой кислоты исследовали в [148].

Заявленная в американском патенте [149] антимикробная композиция представляет собой комплекс коллоидного хлорида серебра (около 15% серебра) и блок-сополимера полиэфира полиуретан-мочевины (CardioTech International, Inc). Конечный продукт, содержащий примерно 30% воды и 3,3% полимера, предназначен для образования антимикробного покрытия, например, на поверхности катеторов.

Для усиления антимикробного действия в качестве полимера предложено использовать бигуанидиновое производное [150, 151]. Если ввести коллоидный йодид серебра не в инертную матрицу, а в антисептический полимер на основе нерастворимого поперечносшитого полигексаметилен-бигуанидина (сшивающий агент N,N-бис-метилендиглицидиланилин), получится антимикробный лак с пролонгированным микробиоцидным действием. Несомненные достоинства данного продукта (торговая марка «Sufacine») показаны в [152].

Коллоидный галогенид серебра (аналогично наннокристаллическому серебру) наносят на готовый полимерный материал для получения антимикробной перевязочной ткани. Материал для обработки ран был получен полимеризацией акриламида и метиленабисакриламида [153] в виде нетканых листов, содержащих хлорид серебра. Дополнительно листы содержат глицерин и полисахарид (гуар); хлорид серебра получали осаждением из нитрата серебра и хлорида натрия в полимерную матрицу. Выделение активных ионов серебра из пластин в окружающую среду (рану) подтверждено антимикробной активностью против *Staph aureus*, *E. Coli*, *Candida albicans* и *Pseudomonas aeruginosa*, и оптическим «засвечиванием» пластин при ярком освещении. Использование в качестве полимерной матрицы гидрофобного материала (блок-сополимер полиэфирполиуретан-мочевины растворимый в смеси спирта и тетрагидрофурана, Tyndale Plains-Hunter Ltd.) позволяет вводить в композицию больше растворимых солей серебра [154]. Антимикробное покрытие также содержит галогенид (хлорид, йодид) серебра, но из общего количества серебра (15%) только половина представлена в виде нерастворимой соли, вторая половина остается в виде нитрата. При нанесении данной композиции на поверхность катетера свойства полимера обеспечивают быстрое (за счет нитрата серебра и водорастворимой составляющей) и пролонгированное (галогенид и нерастворимая часть) высвобождение ионов серебра в среду раны. Если на антимикробный перевязочный материал нанести хлорид серебра полученный испарением, материал при толщине покрытия $AgCl$ 1000 Å обеспечивает снижение титра *Staphylococcus aureus* на \log_{10} 3.77 2.95, (контрольный необработанный материал - 6.72) [155]. При таком способе нанесения эффективность различных солей серебра существенно различается;

если условно разделить активность покрытия в зависимости от остаточного количества колонообразующих единиц в миллилитре раствора для *S. aureus* (I – менее 10^3 , II - $10^4 \div 10^5$, III - $10^6 \div 10^7$, IV - 10^8 , эквивалентно контролю), соединения серебра по активности можно расположить следующим образом: I – AgCl , AgNO_3 , Ag_2SO_4 , AgOOCCH_3 (ацетат); II – AgF , AgBr , Ag -п-толуолсульфонат; III – Ag -сульфадiazин; IV – AgI , Ag_2S ; вообще неэффективны - Ag_2O и Ag_2CO_3 . Изучен [156] покрытый антисептическим составом перевязочный материал (на базе нейлона) против ран у лошадей, инфицированных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus equi* разновидностей *Zoonoepidemicus* и *Staphylococcus aureus*. В качестве антисептика авторы использовали хлорид серебра; во всех случаях наблюдалось снижение логарифма концентрации патогенов такое же, как и при постоянной экспозиции 6,45 мг/л ионов серебра.

Сегодня все большее число разнообразных бактерий, атакующих внешние покровы и внутренние среды организма человека, оказываются устойчивыми к действию антибиотических препаратов и химических антисептиков. Адаптивная резистентность, позволяющая бактериям прекрасно выживать и оказывать болезнетворное действие в условиях применения антибактериальных препаратов, привела к резкому снижению эффективности антибиотикотерапии. Более того, некоторые компоненты антибиотиков стали необходимым элементом жизнедеятельности отдельных бактерий и основным субстратом бактериальных ферментов (например, пенициллаза у ряда стафилококков). Однажды приобретя антибиотикоустойчивость, бактерии способны передавать это свойство не только своему прямому потомству, но и через плазмиды сообщать устойчивость другим типам микробов. В борьбе с инфекционными заболеваниями и их осложнениями назревает кризис, обусловленный неэффективностью применения существующих антибиотиков. Возрастающая резистентность бактерий к различным антибиотикам и антисептикам в последние годы заставляет исследователей и практиков снова обращать внимание на олигодинамические свойства серебра.

В литературе имеются сообщения, что бактерии, устойчивые к пенициллину и биомицину, не обладают устойчивостью к серебру и его препаратам. Как показали исследования, серебро имеет не-

сравненные преимущества перед всеми существующими антимикробными и противовирусными средствами.

Препараты серебра во многом лишены недостатков, связанных с проблемой резистентности к ним патогенных микроорганизмов [157]. На заре использования сульфадиазина серебра было показано, что 657 изолятов 22 бактериальных разновидностей были ингибированы практическими достижимыми уровнями концентрации AgSD (до 50 мг/л). «Проблема сопротивления AgSu еще не является актуальной, на настоящий момент имеется информация только об одном действительно стойком изолянте, выделенном от пациента, которому применяли AgSD совместно с пенициллином» [158]. Но уже в 1979 году авторы [159] сообщают: «В начале сульфадиазин серебра количественно излечивал сепсис, но через шесть лет его использования эти показатели значительно уменьшились». В [160] установлено, что выделены два штамма *Enterobacter cloacae*, устойчивых к сульфадиазину серебра. Бактерии были также устойчивы к бензоату серебра, но не нитрату серебра. О выделении AgSD-устойчивых псевдомонад и энтеробактерий сообщали также в [161, 162]. Авторы [163] в 1983 году исследовали девяносто пять клинических штаммов грам-отрицательных бактерий на устойчивость к соединениям ртути, серебра и другим дезинфицирующим средствам; при этом 41 % штаммов обладал устойчивостью к ртути и 21 % - к серебру.

«Серебро обладает более высоким антимикробным эффектом, чем пенициллин, биомицин и другие антибиотики, и оказывает губительное действие на антибиотикоустойчивые штаммы бактерий» [164]. Авторы [165], разрабатывая новую антимикробную серебросодержащую композицию, приводят любопытные данные о сравнительной бактерицидной активности традиционных антибиотиков и серебра (в таблице через дробь указано значение МИК/МБК, мг/л). Из табл. 2.2, видно, что если определенные антибиотики более эффективны в отношении определенных микроорганизмов, то общее неспецифическое антимикробное действие выше у серебра.

В обзоре [166] и в работе [167], посвященных композициям для обработки и лечения ожоговых и хронических ран, авторы сообщают, что и через тридцать лет после введения в медицинскую практику сульфадиазин серебра по-прежнему наиболее прием-

Раздел 2. Наночастицы серебра в целлюлозе и ее производных: синтез, структура и медико-биологические свойства

139

лем для лечения ожогов, тот же факт подтверждается [168] и для остальных соединений серебра. В другом обзоре [169] автор пишет, что «соединения серебра широко используются сегодня как эффективные антибактериальные агенты для борьбы с патогенами (бактерии, вирусы и эукариотные микроорганизмы) в клинике и для гигиены в быту. Катионы серебра (Ag^+) микробиоцидны при низких концентрациях и обычно используются для обработки ожоговых инфекций, ран и язв.

Таблица 2.2

Сравнительные антимикробные действия антибиотиков и серебра

Организм	Tetracycline	Ofloxacin	Penicillin G	Cefaperazone	Erythromycin	Серебро
<i>S. pyogenes</i>	0.625/>5	1.25/2.5	>5.0	0.313/1.25	0.003/0.019	2.5/5.0
<i>S. mutans</i>	0.625/>5	2.5/>5.0	0.521/>5	1.25/>5	0.009/0.019	2.5/10.0
<i>S. gordonii</i>	0.156/0.625	2.5/5.0	0.009/0.039	1.25/1.25	0.005/0.019	2.5/10.0
<i>S. pneumoniae</i>	0.078/0.625	2.5/2.5	0.019/0.019	0.313/0.313	0.002/0.004	2.5/2.5
<i>S. faecalis</i>	0.313/>5	1.25/5.0	5.0/>5.0	>5.0	0.009/1.25	10.0/10.0
<i>S. aureus</i>	0.313/>5	0.417/0.625	2.5/>5.0	5.0/5.0	0.039/>5.0	5.0/5.0
<i>P. aeruginosa</i>	0.078/5	0.156/0.313	0.13/>5.0	2.5/5.0	2.5/>5.0	1.67/5
<i>E. coli</i>	1.67/>5	0.104/0.156	>5.0	0.625/>5.0	5.0/>5.0	2.5/2.5
<i>E. aerogenes</i>	>5	0.078/0.156	>5.0	2.92/>5.0	>5.0	2.5/2.5
<i>E. cloacae</i>	1.67/>5	0.156/0.156	>5.0	>5.0	>5.0	2.5/5.0
<i>S. typhimurium</i>	1.25/>5	0.078/0.156	>5.0	1.25/2.5	5.0/>5.0	2.5/5.0
<i>S. Arizona</i>	0.625/>5	0.078/0.078	>5.0	0.833/>5.0	4.17/>5.0	2.5/5.0
<i>S. boydii</i>	1.25/>5	0.078/0.156	>5.0	0.625/0.625	5.0/>5.0	1.25/1.25
<i>K. pneumoniae</i>	2.5/>5	0.417/0.625	>5.0	>5.0	>5.0	2.5/2.5
<i>K. oxytoca</i>	1.25/>5	0.104/0.156	>5.0	1.25/>5.0	>5.0	1.25/1.25

В обзоре [169] автор пишет, что «соединения серебра широко используются сегодня как эффективные антибактериальные аген-

ты для борьбы с патогенами (бактерии, вирусы и эукариотные микроорганизмы) в клинике и для гигиены в быту. Катионы серебра (Ag^+) микробиоцидны при низких концентрациях обычно используются для обработки ожоговых инфекций, ран и язв. Ag используется для покрытия катетеров с целью предотвращения образования биологических пленок, в изделиях гигиены, включая кремы для лица и зубные пасты (цеолит, обработанный солями серебра - в том числе йодидом - используют как бактерицидный наполнитель в составе зубных паст [170]), как пищевая добавка «нетрадиционной медицины», в супермаркетах для мытья овощей, в фильтрах для очистки воды, воздуха (в Японии).

Серебро вообще практически «не имеет неблагоприятных эффектов для людей; аргирия (изменение окраски кожи из-за подкожного отложения металлического серебра) редка и повод главным образом для косметического беспокойства» - в одной из последних статей [171] однозначно показано, что *«...интерес к серебру как препарату для обработки и лечения ран испытывает Ренессанс»*.

Данное утверждение актуально еще и с точки зрения общих макроэкономических процессов: тенденция перехода ведущих производителей кинофотоаппаратуры и расходных материалов на цифровые технологии в ближайшее время полностью нивелирует такую важную область использования серебра, как обязательный элемент получения фотоизображения; высвободившиеся ресурсы вполне можно будет направить в более рациональное русло медицины и антисептики.

Таким образом, можно заключить, что с появлением отрицательных воздействий на организм антибиотиков, возрос интерес к соединениям серебра в связи с низкой токсичностью и высокой активностью по отношению бактериям и вирусам и грибкам с одной стороны, и отсутствием резистентности по отношению этим соединениям с другой стороны. Проблема заключается в выборе оптимальных форм соединений серебра для применения в медицинской практике.

2.5. Нанотехнология и наночастицы в медицине

На сегодняшний день создать новое лекарство намного проще, чем доставить его по назначению в места локализации болезни.

Если представить себе нанолечение будущего, то оно будет способно активно нацеливаться на мишень, проходить через все мембраны, в том числе внутрь клетки (по принципу эндоцитоза), и достигать в ней молекул-мишеней.

Специалистами ведущих мировых университетов и научно-исследовательских институтов в настоящее время проводятся исследования в направлении нанотехнологии, для применения наносоединений в диагностике и терапии социально-значимых заболеваний человека – таких как онкология, кардиология, инфекционные заболевания, диабет и др. Например, учеными из Гарвардского университета и Массачусетского технологического института разрабатывается специфический препарат для целенаправленной доставки онколекарств в пораженные клетки.

Ученные успешно направили на раковую клетку простаты химический реагент, используя наночастицы, имеющие специальную лиганд-молекулу (так называемый «аптамер»). «Аптамер» соединяется с химическим реагентом, и после того, как между ними произошло взаимодействие, препарат направляется точно в необходимое место. В результате раковые клетки под воздействием химических реагентов умирают, а здоровые клетки, не атакованные химическим реагентом остаются здоровыми. Ученными из Массачусетского технологического института были разработаны и испытаны на практике «наноснаряды», разрушающие раковые клетки. У раковых клеток диаметр пор составляет примерно 400-500 нанометров, что гораздо больше диаметра пор у здоровых клеток. Поэтому предлагаемые «наноснаряды» диаметром 200 нанометров не проходят в здоровые клетки, но зато легко проникают в поры раковых клеток и разрушают их изнутри. Опыты, проведенные на мышах, показали высокую эффективность такой нанохимиотерапии.

Таких сообщений в литературе достаточно много и они посвящены созданию нового поколения нанолечений различных типов и видов, предназначенных для избирательного лечения профилактики и диагностирования болезней различной этиологии.

Одним из достижений современных нанотехнологий является их активное внедрение в различные области биологии и медицины, приведшее к возникновению таких новых направлений в науке, как нанобиотехнология и наномедицина [172-175].

В области медицины возможности нанотехнологий нацелены на управление физическими, химическими и биологическими процессами, протекающими в живых организмах на молекулярном уровне, с помощью наноматериалов и наночастиц. Переход от макро- и микротехнологий к нанотехнологиям позволяет создавать лекарства нового поколения, существенно повышать чувствительность и точность диагностики, а также эффективность лечения [176].

Переход от «микро» к «нано»- это не количественный, а качественный переход от манипуляции веществом к контролируемой манипуляции атомами и молекулами. Благодаря своим размерам наночастицы приобретают новые физико-химические свойства и функции, существенно отличающиеся от тех, которыми обладают составляющие их молекулы и атомы веществ в частицах большего размера [177].

Медицинские приложения нанотехнологий (нанобиотехнологий) привели к появлению новой отрасли - наномедицины. Согласно определению R. Freitas, «наномедицина - это слежение, исправление, конструирование и контроль над биологическими системами человека на молекулярном уровне с использованием разработанных наноустройств и наноструктур» [175].

Национальный институт здоровья США наномедициной называет использование нанотехнологии для диагностики, мониторинга и лечения [178]. В области медицины возможности нанотехнологий весьма широки и прежде всего нацелены, как уже отмечалось, на управление с помощью наноматериалов и наночастиц физическими, химическими и биологическими процессами, протекающими в живых организмах на молекулярном уровне.

Обычно выделяют следующие направления развития нанотехнологий, связанных с наномедициной: неаналитическая геномика и протеомика в создании нанодиагностикомов; синтетический геном на основе ДНК, как самовоспроизводящейся системы; нанотехнологии в регенеративной медицине; нанороботы для медицины, имитирующие функции различных клеток; наночастицы в качестве контейнеров для доставки лекарств и наночастиц как лекарства [174]. Последние направления представляет самостоятельный интерес и ему будет посвящен отдельный раздел статьи.

Кратко охарактеризуем основные направления использования нанотехнологий в медицине.

Основная цель использования наночастиц и нанотехнологий в фармакологии заключается в уменьшении дозы лекарств при увеличении избирательности действия за счет изменения их фармакокинетических и фармакодинамических свойств [179]. Одним из путей достижения этой цели стало снабжение лекарств переносчиками – наночастицами, нанокapsулами, нанотрубками и другими наноносителями, обеспечивающими пролонгированное поступление лекарств в определенные органы, ткани и клетки-мишени, а также улучшение фармакокинетических параметров препаратов. В настоящее время уже сформулированы основные требования, которым должны удовлетворять нанопереносчики, используемые для транспорта лекарств в органы, ткани отдельные клетки через гистогематические и клеточные барьеры [180]:

- отсутствие токсичности, биосовместимость и способность к биodeградации;
- диаметр наночастиц не более 100 нм; физическая стабильность в крови (отсутствие агрегации);
- отсутствие опсонизации, пролонгированное время циркуляции в крови;
- опосредованный рецепторами транцитоз через эндотелиальные клетки капилляров;
- возможность переноса малых молекул, пептидов, белков и нуклеиновых кислот;
- минимальное влияние наночастиц на транспортируемое лекарство;
- возможность постепенного регулируемого высвобождения лекарства;
- невысокая стоимость их производства.

Кроме того, было показано, что у лекарственных молекул, доставляемых в организм с помощью наночастиц, меняется фармакокинетика. Если для препаратов, попадающих в организм перорально или в результате инъекции, концентрация во времени увеличивается экспоненциально, то в случае использования наночастиц наблюдается равномерное увеличение концентрации во времени [181].

Многих исследователей привлекает терапевтическая активность самих наночастиц. Лекарства в виде наночастиц обладают рядом преимуществ, основными из которых являются: повышен-

ная растворимость и высокая скорость растворения, повышенная биодоступность, быстрый терапевтический эффект, снижение рисков побочного действия [182].

Проблемы фармакологии, которые позволяют решать нанотехнологии, могут быть сведены к следующему [179]:

- микроколичественный анализ лекарств в биологических пробах с помощью биочипов;
- создание новых препаратов для повышения контрастности изображений, получаемых с помощью лучевых методов диагностики, в том числе с целью визуального контроля распределения в организме меченных контрастными наночастицами лекарств;
- векторная доставка лекарств и генов в нужное место организма при помощи нанотранспортных систем;
- улучшение фармакокинетических характеристик лекарств, повышение их растворимости и биодоступности, улучшение их проникновения через гистогематические барьеры и клеточные мембраны;
- создание альтернативных лекарственных форм, переход от инъекционных форм к энтеральным, назальным и трансдермальным;
- создание имплантируемых дозаторов лекарств и искусственных эндокринных желез.

Перспектива широкого применения наночастиц для разработки и производства лекарственных средств требует принципиально новых подходов к доклинической оценке безопасности (ДОБ) «нанолекарств». Существующая система ДОБ, ориентированная на оценку токсичности химических соединений, не удовлетворяет принципам оценки токсичности наночастиц [183]. Лекарственные субстанции и наночастицы, созданные на их основе, могут принципиально отличаться токсическими свойствами вследствие существенных различий в кинетике и биодоступности *in vitro*, а также, возможно, за счет интеграции токсических и фармакологических эффектов, присущих исходной химической субстанции и произведенных наночастицами [174, 184]. Говоря другими словами, токсичность наноматериалов не может быть выведена из токсичности тех же материалов в их обычном виде [179]. В ряде исследований сформулированы основные задачи, стоящие перед нанотоксикологией, и намечены пути оценки безопасности нанолекарств и других

нанопроизводных [183-185]. По-видимому, исследования в области нанотоксикологии, и в частности в токсикологии нанолечеств, имеют самостоятельную значимость и являются новым вектором развития в области общей и лекарственной токсикологии.

Таким образом, нанотехнология позволяет, создать новое направление в медицине, направленное изучению свойств нанолечеств нового поколения и их внедрению в медицинскую практику.

2.6. Получение и стабилизация наночастиц серебра полимерами

XXI столетие характеризуется активным развитием нанотехнологий и внедрением их результатов в различные отрасли деятельности человека.

Происходит поиск новых методов синтеза наноматериалов, их практического применения. При этом одним из приоритетных направлений являются наномедицина и нанофармакология, позволяющие влиять на молекулярный уровень организации живой ткани и осуществлять контроль над строением органов [186-191].

В последние годы в фокусе интересов многих исследователей находятся проблемы получения и стабилизации наночастиц различных материалов. На многих физических, химических и биологических объектах [192] продемонстрировано, что переход от макро- к микроразмерам и наноразмерам приводит к появлению качественных изменений в физико-химических и медико-биологических свойствах соответствующих соединений и получаемых на их основе систем.

Наночастицы в последние два десятилетия привлекают особое внимание исследователей благодаря своим уникальным физическим и химическим и биологическим свойствам, связанным со значительной величиной отношения площади их поверхности к объему, и другим размерным эффектам [193].

Синтез и изучение металлических наночастиц, стабилизированных в полимерных матрицах, представляют сегодня перспективное направление в химической науке. Металлы в ультрадисперсном состоянии обнаруживают необычные свойства, открывающие новые возможности их практического применения [194].

Ученые мира занимаются созданием новых материалов из наночастиц таких металлов, как серебро, медь, кремний, цирконий, алюминий, магний, цинк, титан и др. Особый интерес представляют разработки препаратов из наносеребра [195-198].

До начала 1980-х гг. научный и прикладной интерес к серебряным НЧ был обусловлен лишь возможностью их применения в качестве высокодисперсной подложки для усиления сигнала молекул органических соединений в спектроскопии КР [199-203].

Одно из важнейших свойств серебра - его бактерицидная, антигрибковая и противовирусная активность, которая существенно возрастает при использовании наночастиц вследствие резкого увеличения площади поверхности, и могут успешно применяться в медицине и сельском хозяйстве и других отраслях промышленности [204-206].

Методы синтеза наночастиц серебра можно разделить на несколько категорий. Основной метод - химическое восстановление ионов серебра в водной среде в условиях, благоприятствующих формированию малых металлических частиц. Из химических методов наибольшее распространение получило восстановление частиц серебра из водных растворов его солей в присутствии различных стабилизаторов [207, 208].

На рис. 2.7, приведены способы формирования наночастиц из серебра и её соединений.

В качестве восстановителей применяют водород и водородосодержащие соединения (тетрагидробораты [209] и цитраты щелочных металлов [210], гипофосфиты, спирты [211], металлоорганические соединения [212].

Восстановление наночастиц серебра может происходить, как на поверхности заранее синтезированных микросфер латексов в присутствии восстановителя, так и на стадии полимеризации мономеров.

К физическим методам относятся распыление или механическое измельчение массивного вещества [213, 214].

Суть химических методов заключается в восстановлении соединений металлов, как правило, из растворов с помощью сильных восстановителей. В качестве восстановителей для приготовления металлических коллоидов используют формальдегид, фосфор, гидразин и его производные, боргидриды щелочных металлов,

гидроксилламин, водород, гипофосфит натрия, соединения титана (III) и др. [215-217]. Все используемые восстановители имеют свои особенности и действуют различно в зависимости от условий проведения процесса. Среди обязательных требований к восстановителю – высокий восстановительный потенциал (превышающий потенциал восстановления соответствующего металла) и большая скорость восстановления. В наибольшей степени этим требованиям отвечают тетрагидроборат-ионы ($E_0 = 1,23 \text{ В}$) [218, 219].



Рис.2.7. Способы формирования наночастиц серебра

Химическое действие борогидрида представляет собой сложный многоступенчатый процесс. Образующиеся в результате восстановления низковалентные формы металла являются нестойкими и претерпевают самопроизвольный распад с выделением металла (Ag, Hg, Au, Pt, Rh, Os, Tl, Te) и боридов металлов (Co, Ni, Fe) или, как в случаях меди, – смеси металла и гидрида металла.

Преимуществами тетрагидроборатов как восстановителей являются возможность проведения процесса в широком интервале pH, хорошая растворимость в воде и неводных растворителях, а также возможность получения большого числа металлов, включая все благородные и многие неблагородные металлы [216].

Как правило, в химических методах используют максимально возможную концентрацию восстановителя, позволяющую создать в реакционной среде высокую концентрацию мелких зародышей металла. Для ускорения реакции и предотвращения окисления нестабильных зародышей часто используют повышенную температуру и предварительное дезаэрирование растворов инертным газом. В обзорной статье [220] на основе публикаций последних лет дана большая информация о химических методах получения металлических коллоидов.

В 1951 г. Туркевич с соавт. [221] изучал способ получения гидрофильных НЧ золота, который заключался в восстановлении золотохлороводородной кислоты цитратом натрия при кипячении в водном растворе. По данным просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ), полученные НЧ имели сферическую форму, узкое распределение по размерам и средний диаметр 20 ± 1.5 нм. В дальнейшем метод Туркевича был применен для получения НЧ серебра. Однако если Туркевичу удалось получить сферические НЧ золота с узким распределением по размерам, то в случае серебра диаметр агрегатов разной формы колебался в диапазоне 60-200 нм. Несмотря на значительные недостатки, цитратный метод широко используется для синтеза НЧ серебра [222-224].

В настоящее время способ восстановления солей серебра тетрагидридоборатом (боргидридом) натрия является наиболее распространенным в процессах синтеза НЧ серебра как в гомогенных, так и в гетерогенных системах. Это объясняется относительно высокой реакционной способностью боргидрида (по сравнению с цитратом и углеводами), удобством в использовании (преимущество перед газообразным водородом и физическими методами) и невысокой токсичностью (по сравнению с гидразином и гидроксиламином). Авторы работы [225] одними из первых сообщили о получении НЧ серебра боргидридным методом. Синтез состоял в восстановлении охлажденного до 0°C раствора AgNO_3 шестикратным молярным избытком раствора NaBH_4 при интенсивном перемешивании. Диаметр образующихся частиц находился в интервале 1-10 нм, а в спектре поглощения присутствовала полоса с $\lambda=400$ нм. В дальнейшем такой коллоидный раствор использовали для усиления сигнала КР пиридина, который предварительно хемосорбировали на поверхности НЧ серебра.

В работе [205] сообщается о синтезе НЧ серебра, стабилизированных поливиниловым спиртом (ПВС), для чего проводилось восстановление AgNO_3 в водном растворе 1.2-кратным избытком NaBH_4 в присутствии ПВС.

Реакция, приводящая к образованию твердых частиц, может начинаться сразу же после сливания растворов содержащих восстанавливаемые ионы и восстановитель. В процессе образования коллоидов восстанавливаемый металл расходуется преимущественно на формирование новых зародышей, в результате чего образуется множество мельчайших частиц металла. Стабильные золи металлов формируются только в среде, препятствующей их коагуляции и быстрому росту размеров частиц металла. Стабильные золи металлов формируются только в среде, препятствующей их коагуляции и быстрому росту размеров частиц металла. Стабильные золи металлов формируются только в среде, препятствующей их коагуляции и быстрому росту размеров частиц металла. Стабильность достигается путем введения в раствор защитных коллоидов, либо роль стабилизирующей добавки выполняют компоненты раствора [226]. На кинетику образования и роста частиц металлов, а следовательно и дисперсность, влияет природа и концентрация восстановителя. Уменьшению средних размеров частиц способствует уменьшение концентрации реагирующих веществ (восстанавливаемый ион, восстановитель), понижение температуры раствора, введение в него комплексообразующих реагентов или поверхностно активных веществ. Процесс формирования металлических коллоидов обычно проводится при предельно допустимой концентрации восстановителя, обеспечивающей большую скорость восстановления ионов металла, при которой не снижается агрегативная устойчивость образующихся коллоидных частиц.

В работе [227] проведено исследование влияния условий получения серебряных и золотых золей методом химического восстановления на дисперсионные характеристики наночастиц этих металлов и показана возможность подбора оптимальных условий синтеза для получения наночастиц металлов, удовлетворяющих требованиям конкретной научно-практической задачи.

Естественно, что для получения устойчивых в течение длительного времени НЧ серебра с требуемыми свойствами необходимо вводить в процессе их синтеза тот или иной стабилизатор. Ряд

основополагающих работ, касающихся координационной химии и стабилизации металлических кластеров, выполнен в России Губиным. Некоторые аспекты координационного взаимодействия НЧ с молекулами стабилизатора подробно рассмотрены в обзоре [228].

Один из немногих известных на сегодняшний день примеров получения устойчивых НЧ серебра с положительно заряженной поверхностью описан в работе [229], где в качестве стабилизатора использовался дибромид бис (11-триметил-аммонийундеканоиламиноэтил) дисульфида



При восстановлении боргидридом натрия в водной фазе дисульфид восстанавливается до тиола, который обладает повышенной реакционной способностью по отношению к поверхности металлических НЧ. Полученные НЧ были устойчивы в растворах при pH от 5 до 9, но полностью агрегировали при pH 1 и 14.

Существенным недостатком большинства методов синтеза в водных средах является невозможность достижения высоких концентраций НЧ серебра в конечных растворах (лишь $< 10^{-4}$ моль \cdot л $^{-1}$), что связано с их агрегативной неустойчивостью. В этом отношении представляет интерес подход, описанный в работе [230], который заключается в восстановлении концентрированных растворов нитрата серебра боргидридом натрия в присутствии синтетического неорганического материала лапонита. Механизм стабилизации состоит в адсорбции кластеров на поверхности лапонита, что делает невозможной их агрегацию. Единственным путем увеличения размеров частиц является рост за счет восстановления ионов серебра на поверхности адсорбированного кластера. Таким способом, удается получить золь с высоким содержанием серебра ($7.35 \cdot 10^{-2}$ моль \cdot л $^{-1}$) со средним размером частиц 7-10 нм.

В работе [231] описано получение устойчивых НЧ серебра, стабилизированных пептидом Cys-Ala-Leu-Asp-Asp и тиоалкилированным полиэтиленгликолем (ПЭГ- R) HS(CH $_2$) $_{11}$ (OCH $_2$ CH $_2$) $_4$ R (R = OH, NH $_2$).

Первоначально синтезировали стабилизированные цитратом НЧ по методу, описанному в работе [205]; затем их модифицировали реакцией лигандного обмена в буферном растворе. Образцы, стабилизированные пептидом, показали высокую устойчивость в 1 M NaCl в интервале pH от 4 до 12. Частицы, модифицированные

ПЭГ-ОН и ПЭГ-NH₂ проявили высокую стабильность в 2М NaCl в интервале pH от 1 до 14.

Авторы работы [232] сообщили о получении умеренно полидисперсных водорастворимых НЧ серебра (2.5-5нм), стабилизированных 2-меркаптоэтансульфокислотой. Очевидно, что устойчивость полученных таким образом водных коллоидов обусловлена электростатическим отталкиванием НЧ из-за отрицательного заряда их поверхности.

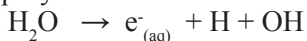
В статье [233] сообщается о простом и доступном механохимическом, так называемом «сверху вниз», методе получения НЧС, суть которого заключается в образовании НЧС за счет активации механической смеси поли-N-винилпирролидона (ПВП) и нитрата серебра на шаровой мельнице.

Показано, что методом механохимической обработки смеси ПВП и AgNO₃ при комнатной температуре возможно получение наночастиц серебра, стабилизированных макромолекулами ПВП, о чем свидетельствуют рентгеноструктурные данные и результаты по оптическому поглощению.

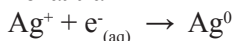
Установлено, что в использованном интервале молекулярные массы ПВП (24 и 40 КД) практически не влияют на размеры и морфологию НЧС. Проведение процесса механохимической обработки в течение 20 минут приводит к полному восстановлению серебра. Средние размеры частиц НЧС, определенные по данным рентгеноструктурного анализа составляют 14-20 нм.

Методы фотохимического восстановления в последнее время широко используют для получения наночастиц благородных металлов [234-237]. В основе данного метода лежит генерация сильных высокоактивных восстановителей типа электронов, радикалов, возбужденных частиц. Для фотолиза типична энергия меньше 60 эВ. К основным особенностям химических процессов под влиянием высоких энергий относятся неравновесность в распределении частиц по энергиям, перекрывание характерных времен физических и химических процессов, определяющее значение для химических превращений активных частиц, многоканальность и нестационарность процессов в реагирующих системах. Преимущество метода перед химическим восстановлением состоит в образовании наночастиц, отличающихся большей чистотой, из-за отсутствия примесей, сопутствующих процессам с использо-

ванием химическим восстановителей. При получении подобных частиц из соответствующих водных растворов солей в среде под воздействием света образуются активные частицы:



Сольватированный электрон взаимодействует с ионом серебра и восстанавливает его до металла



Фотостимулированная агрегация частиц серебра исследована во многих работах. Механизм агрегации связан с возникновением под влиянием света частиц, имеющих заряды разных знаков. Появление таких частиц вызвано обменом электрическими зарядами, возникающими в результате фотоэмиссии. Подобный обмен связан с зависимостью энергии Ферми от размера частиц, происходит через дисперсную фазу и приводит к выравниванию потенциала частиц, разных размеров. В результате обмена возникают дальнедействующие электрические силы, способствующие сближению частиц до расстояний, когда проявляются силы Ван-дер-Ваальса, ведущие к агрегации [238].

Успехи в научном исследовании и использовании наночастиц металлов в значительной мере зависят от возможностей методов синтеза – от того, позволяет ли выбранный метод получать частицы, удовлетворяющие требованиям данной научной или практической задачи. При этом одной из важнейших проблем является синтез достаточно стабильных наночастиц заданного размера, в течение длительного времени сохраняющих высокую химическую или биологическую активность.

Вероятно, любой из используемых процессов восстановления металлов в растворах проходит стадию образования коллоидной фазы. Проблема заключается в том, чтобы предотвратить самопроизвольную коагуляцию частиц и формирование кристаллической структуры массивного металла. Поэтому получение коллоидов в жидких средах требует присутствия стабилизаторов. В качестве последних используют три основные группы веществ: природные или синтетические полимеры, например желатин, агар-агар, крахмал, поливиниловый спирт, полиэтиленгликоли, поливинилпирролидон, высокомолекулярные органические кислоты или поверхностно-активные вещества, главным образом катионного типа, либо лиганды π -акцепторного типа [239].

Стабилизаторы не только увеличивают агрегативную устойчивость системы, но подавляют высокую реакционную способность коллоидных частиц, в частности, по отношению к кислороду и другим потенциальным окислителям. Катионные поверхностно-активные вещества и π - акцепторные лиганды, адсорбируясь на поверхности коллоидных частиц, снижает их высокий восстановительный потенциал (≤ -1 В).

Для ограничения роста и защиты частиц в последнее время активно используются способы выращивания металлических коллоидов непосредственно внутри синтетических мицелл или полостей цеолитов [240]. Недостатком всех перечисленных способов стабилизации является то, что полученные коллоиды постепенно в значительной степени теряют свои уникальные каталитические свойства.

Синтез кластеров и наночастиц металлов в растворах полимеров и полимерных матрицах является одним из интенсивно развивающихся направлений получения наноструктурированных металлсодержащих систем, обладающих комплексом необычных физико-химических свойств [241].

Исследования в этой области показывают, что макромолекулы не только стабилизируют дисперсные системы, но и принимают непосредственное участие в их формировании, контролируя размер и форму растущих наночастиц [242-249]. Особое место среди полимеров занимают полиэлектролиты, в частности, поликарбоновые кислоты акрилового ряда. Карбоксилатные группы поликислот способны образовывать комплексы с катионами металлов, например серебра [250-252], восстанавливать их под действием света [253-254], а также взаимодействовать с положительно заряженными кластерами и атомами поверхности наночастиц, обеспечивая их стабилизацию [255-257]. Это означает, что одним из факторов, определяющих дисперсный состав золей, образующихся в ходе фотохимического синтеза наночастиц, может быть содержание карбоксилатных групп и их взаимное расположение на полимерной цепи.

В последнее время предложен новый способ стабилизации наноразмерных частиц металлов [258-260]. Суть метода заключается в использовании мономеров, полимеризующихся при низких температурах. Обнаружено, что при совместной конденсации на

холодную поверхность паров металлов и паров *n*-ксилилена, получаемого пиролизом ди-*n*-ксилилена, и последующем нагревании соконденсата до 110-130К или его облучении ртутной лампой при 80К образуются полимерные пленки, содержащие агрегаты атомов металлов.

Полимер включает и стабилизирует кластеры металла. Пленки поли-пара-ксилилена с включенными частицами металла могут быть извлечены из реакционного сосуда для дальнейших исследований.

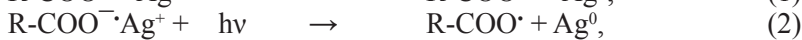
В сообщении [261] описаны способы получения и некоторые свойства высокодисперсных гидрогелевых микрогранул на основе акриламида и акриловой кислоты, которые могут использоваться в качестве нанореакторов для синтеза наночастиц различных химических веществ, представляющих интерес, прежде всего, с точки зрения использования в медицине. Это, в частности, наноразмерные благородные металлы, обладающие высокой бактерицидной активностью (например, серебро), магнетит, позволяющий осуществлять целенаправленный транспорт наполненных им микрогранул к органу-мишени, гидроксиапатит, перспективный с точки зрения формирования костной ткани, и ряд других.

Синтез микрогранул сополимерных гидрогелей на основе акриламида и акриловой кислоты осуществляли путем диспергирования водных растворов соответствующих мономеров, сшивающего агента и компонентов иницирующей смеси среде несмешивающегося органического растворителя.

Проведенные исследования позволили разработать методы синтеза и охарактеризовать гидрогелевые нанореакторы для получения наночастиц благородных металлов, магнетита и гидроксиапатита. Гидрогелевые нанореакторы могут использоваться в медицине для создания противоожоговых покрытий с повышенной бактерицидной активностью и магнитоуправляемых носителей лекарственных препаратов с их пролонгированным высвобождением, а также для заполнения дефектов костной ткани.

Поликарбоновые кислоты акрилового ряда благодаря наличию ионизированных карбоксилатных групп взаимодействуют с катионами металлов, в частности серебра, связывая их в прочный комплекс (1); восстанавливают их под действием света непосредственно в этом комплексе (2) и стабилизируют последовательно

образующиеся в ходе синтеза малые заряженные кластеры и наночастицы металла (3):



Таким образом, весь процесс формирования наночастиц от исходного катиона до конечной частицы протекает в непосредственном контакте с полимерной матрицей. Одним из основных факторов, определяющих данный процесс, является содержание в полимере ионизированных карбоксилатных групп, которое можно варьировать, меняя молекулярную массу (М) поликарбоновых кислот, степень их ионизации или используя сополимеры. Влияние этих факторов на основные стадии процесса формирования наночастиц серебра рассмотрено в работе [262].

Методом потенциометрического анализа было показано, что связывание катионов серебра полиакрилат-анионами (ПА) с молекулярной массой 450000 (PA_{450000}) и 1 250000 ($\text{PA}_{1250000}$) при степени их ионизации $\alpha = 1,0$ происходит кооперативно, т.е. с увеличением содержания серебра в растворе растет концентрация цепей, в предельной степени заполненных ионами Ag^+ . Облучение водного раствора комплекса $\text{Ag}^+ \cdot \text{ПА}$, полученного в этих условиях, полным светом ртутной лампы высокого давления вызывает фотовосстановление катионов Ag^+ . При этом вначале в спектре появляется полоса поглощения с максимумом при 700 нм и плечом в области 300 нм, которую можно отнести к поглощению малых заряженных кластеров серебра Ag_8^{2+} . В отсутствие УФ-света кластеры Ag_8^{2+} стабильны в течение нескольких недель. Дальнейшее облучение сопровождается исчезновением полос поглощения кластеров Ag_8^{2+} и образованием более крупных кластеров Ag_{14}^{2+} и наночастиц серебра, характеризующихся полосами поглощения при 370 и 460 нм соответственно.

Полученный коллоидный раствор стабилен в течение по меньшей мере нескольких недель. Увеличение общего содержания серебра во всей области кооперативного связывания вызывает пропорциональный рост концентрации кластеров и наночастиц, а динамика их формирования при этом не изменяется. Методом ПЭМ показано, что полученные наночастицы серебра имеют сфе-

рическую форму, а их средний размер не зависит от содержания серебра во всей области кооперативного связывания и составляет 1-2 нм в случае PA_{450000} и 4-5 нм в случае $PA_{1250000}$ [263].

Установлено влияние природы соли металла, растворителя, полимера и вязкости раствора на размер, форму и скорость образования НЧ серебра в растворах. Показано, что в ДМФА и ДМСО, в отличие от этанола, реакция проходит при комнатной температуре, что обуславливает формирование НЧ с меньшим средним диаметром и более узким распределением по размеру. Определено, что скорость образования НЧ серебра при использовании ацетатов выше по сравнению с другими солями.

Исследовано поведение сверхнабухающего гидрогеля на основе полиакрилата натрия, подшитого аллиловым эфирами карбоксиметилцеллюлозы, в растворах солей одновалентных металлов. Обнаружен эффект концентрирования солевого раствора вне набухшего образца гидрогеля. Предложенное теоретическое обоснование полученных результатов позволяет интерпретировать явление на микроскопическом уровне [264].

Объектом исследования был выбран гель на основе полиакрилата натрия. В качестве кросс-агента использовали водорастворимую аллилкарбоксиметилцеллюлозу, со степенью замещения по аллильным группам 0,40%. Гель использовали в высушенном измельченном состоянии. Размер частиц гидрогеля не превышал 63 мкм.

Разработана комплексная методика получения золото- и серебросодержащих нанокompозитных материалов на основе волокнисто-пористого политетрафторэтилена, полученного лазерной абляцией фторпласта-4 [265].

Все большее внимание исследователей привлекают композиты на основе полимерных гидрогелей, функциональность которых существенно расширяется при иммобилизации наночастиц (НЧ) металлов переходной группы. Наночастицы по своему размеру занимают промежуточное положение между материалами в объеме и атомно-молекулярными структурами, обуславливает существенное отличие ряда их физико-химических параметров от свойств цельного материала.

Прежде всего, это нелинейные оптические свойства, которые зависят от размера и формы наночастиц, магнитные свойства,

удельная теплоемкость, температура плавления, поверхностная и каталитическая активность, антибактериальные свойства.

Поэтому создание новых металл-содержащих полимерных наноматериалов имеет важное прикладное значение в материаловедении, так как открывает необычные синергические эффекты и свойства наноструктурированных металлов, а также широкие перспективы использования материалов на их основе в промышленности, медицине и сельском хозяйстве. Благодаря большой значимости наночастиц металлов в науке и промышленности представляется существенным понимание изменения их свойств от малых кластеров до состояния в объеме.

Разработаны новые способы формирования наночастиц металлического серебра, меди, кобальта и никеля в органических растворах полимеров, а также получение новых нанометалл-полимерных композиций на основе гидрогелей поли-N-изопропилакриламида, полидиметилакриамида и поли-N-винил-2-пирролидона линейного строения [266].

Новые нанометалл-полимерные композиции на основе гидрогелей поли-N-изопропилакриламида (ПНИПАА) и полидиметилакриламид (ПДМАА), а также их полувзаимопроникающих сеток с ПВП линейного строения были получены двумя путями: при одновременной трехмерной полимеризации мономеров в присутствии готовых НЧ серебра. Установлено, что набухание и выход гель-фракции металлсодержащих гидрогелей зависят от условий получения.

Установлено, что волокна фторполимера имеют близкое к исходному ПТФЭ химическое строение. Обработка волокнисто-пористого фторполимера в сверхкритическом диоксиде углерода методом импульсного модифицирования приводит к 8% увеличению удельной поверхности и образованию нанопор в приповерхностном слое. Пористая структура фтоматериалов после СК-СО₂ обработки эффективно стабилизирует частицы золота и серебра со средним размером 4 и 30 нм, полученные металло-паровым синтезом.

Среды основных методов получения нанокомпозитов можно выделить методы диспергирования твердых веществ и методы восстановления ионов металлов в полимерной матрице. В качестве полимерной матрицы в таких процессах используют соеди-

нения, в цепях которых находятся заместители, способные играть роль лигандов. К числу типичных макромолекулярных лигандов относятся полиэлектролиты, цепи которых несут карбоксилатные, фосфатные и аминогруппы. В подобных комплексных самоорганизующихся системах ионы металла кооперативно взаимодействуют с макромолекулами, образуя устойчивые комплексы с максимальным координационным числом. Это открывает возможности контролировать размеры и морфологию наночастиц металлов при последующем восстановлении ионов в таких комплексах [236].

Указанные возможности можно значительно повысить путем создания тройных комплексов типа полианион-металл-полиамин, в которых координационная сфера металла содержит разнородные лиганды, принадлежащие парам химически комплементарных макромолекул. Принципиальная возможность конструирования таких комплексов была продемонстрирована на примере комплексов двухвалентной меди Cu (II) с интерполиэлектролитным комплексом полиакриловой кислоты (ПАК) и линейного полиэтиленimina (лПЭИ) в работах [267-269].

Было установлено строение координационной сферы металлов в таких тройных полимер-металлических комплексах (ТПМК), а также в ТПМК, в которых роль полиаминa выполнял поли-4-винилпиридин. Была также продемонстрирована необычайно высокая устойчивость таких комплексов по отношению к действию простых солей и изменению величины рН среды.

Использование ТПМК в качестве матриц открывает новые перспективы для получения полимер-металлических композитов путем восстановления ионов металла.

В работе [270] проведены экспериментальные исследования в области полимерных нанокompозитов, где в качестве прекурсоров используются ТПМК. В работе изучены методы получения пленок ТПМК, их химического и радиационного восстановления с образованием полимерных пленок, наполненных наночастицами переходных металлов и их оксидов, а также строение и электрофизические и магнитные свойства таких нанокompозитов. Анализ экспериментального материала, полученного в данной работе, показал, что ограничено набухающие в водных средах пленки ИПЭК могут быть успешно использованы в качестве реакционной среды для восстановления ионов металлов.

В последующем макромолекулы, образующие ИПЭК, выступают в роли матрицы, стабилизирующей наночастицы металлов. Рассмотренные приемы синтеза нанокомпозитов достаточно просты и могут быть проведены в одну стадию. Форма конечного изделия определяется возможностью формования исходного ИПЭК, который может быть получен из кислых или щелочных водных растворов, а также из нейтральных водно-солевых растворов в виде пленок, волокон, покрытий на подложках различной природы. Включение ионов переходных (тяжелых) металлов также проводят из водных растворов солей соответствующих металлов без изменения формы образца. В принципе, металл может быть включен заранее в виде комплекса с одним из полиэлектролитов, составляющих ИПЭК, что может ускорить процесс приготовления изделий из ТПМК благодаря исключению стадии сорбции ионов металла изделиями из ИПЭК.

Комплексообразование и формирование металл-органических наноструктур изучено в пленочных сокондесатах паров металлического серебра и мезогенных цианобифенилов (CB): $C_nH_{2n+1}C_6H_5-CN$, где $n=5$ (5CB); 8(8CB) $C_nH_{2n+1}O-C_6H_5-CN$, где $n=8$ (8OCB) в температурном интервале 80-350 К. Существование при низких температурах сэндвичевых π -комплексов $Ag(CB)_2$ показано методами ИК-, УФ-видимой и ЭПР-спектроскопии в сочетании с результатами квантово-химических расчетов модельных структур. Термическая деградация комплексов при 200-300 К приводит к формированию наноразмерных (15-30 нм) кластеров серебра и их дальнейшей агрегации в мезофазе с образованием анизотропных частиц (с длиной более 200 нм), стабилизированных в матрице жидкого кристалла [271].

Получены металлсодержащие композиты на основе пористой ПП-матрицы с содержанием никеля до 15 об.%. Процесс химического восстановления никеля из его солей в полимерной матрице по методу противоточной диффузии протекает с минимальными количеством побочных продуктов. Состав композита, расположение слоя металла в полимерной матрице, его размеры и компактность можно регулировать, изменяя также параметры, как продолжительность реакции, величины и соотношения концентраций реагирующих веществ. Возможно, получение частиц металла и их агрегатов с довольно узким распределением по размерам [272].

Никель в полимерной матрице оказывается диспергированным на отдельные, как бы нанизанные на тяжи полимерного материала частички, форма которых близка к сферической. Обращает на себя внимание сравнительная узость распределения таких частиц по размерам. По данным электронной микроскопии их диаметр составляет 500–400 нм. В зависимости от условий получения композита (исходной концентрации реагентов и времени реакции) размер кристаллитов металла, вычисленный на основании данных рентгенографического анализа, колеблется в пределах 30–100 Å. Следовательно, частички, видимые на микрофотографиях, являются поликристаллическими образованиями, состоящими из нескольких десятков тысяч индивидуальных кристаллитов.

Фотохимическому образованию, как островковых пленок серебра, так и коллоидного серебра в полимерных матрицах предшествует фотогенерирование малоатомных кластеров состава Ag_2^+ , Ag_4^{2+} и Ag_9^+ , имеющих максимумы поглощения при 270, 320 и 345 нм соответственно. Образующиеся кластеры имеют неметаллическую природу, что определяется поглощением в более коротковолновой области спектра по сравнению с поглощением островковых пленок серебра (420 нм) [273].

Методами абсорбционной спектроскопии и атомно-силовой микроскопии исследовано образование наноразмерных частиц золота в твердой полиметилметакрилатной матрице, допированной золотохлористоводородной кислоты (HAuCl_4). Установлено, что рост числа частиц происходит и после прекращения ультрафиолетового облучения. Средний размер наночастиц в объеме образца составляет примерно 100 нм. Полученный нанокмпозиционный материал характеризуется появлением поглощения в видимой области спектра, типичным для наночастиц золота с максимумом при длине волны 550 нм [274].

На основании вышеизложенного можно заключить, что:

- получение НЧС в чистом виде осложнен тем, что со снижением размеров их частиц и увеличением их концентрации возрастает вероятность их агломерации;
- добавление стабилизаторов в процессе формирования НЧС, посредством химических методов, могут повысить стабильность формирующихся НЧ однако, при этом конечные продукты будут загрязнены продуктами окисления восстановителя и стабилизатора;

- наличие в составе НЧС примесей восстановителя и продуктов их превращения, а так же стабилизатора снижают активность, в том числе биологическую активность НЧС.
- правильный выбор стабилизаторов НЧС, не оказывающих отрицательное влияние на их активность являющиеся необходимым компонентом на стадии применения НЧС, а так же использование физических методов восстановления ионов серебра до наночастиц способствуют получению продуктов с высокой биологической активностью.

Таким образом, одним из перспективных методов формирования стабилизированных наночастиц серебра является синтез наночастиц серебра в структуре растворов полимеров, являющиеся стабилизаторами, а в качестве агентов – восстановителей выступают физические факторы воздействия, позволяющие сразу получить чистые наночастицы, не загрязненные примесями восстановителей.

С развитием нанотехнологии ученые пришли к заключению о возможности внедрения в медицинскую практику препаратов наносеребра. Получение наночастиц в конце XX столетия позволило сделать препараты на основе наносеребра относительно безопасными для человека, а передовые нанотехнологические разработки нейтрализовали барьер высокой стоимости таких медикаментов и сделали их доступными для лечения различных заболеваний. Наночастицы серебра благодаря малому размеру чрезвычайно активны и могут вызывать гибель бактерий, вирусов, грибов. Они имеют большую удельную поверхность, что увеличивает область контакта серебра с бактериями или вирусами, значительно повышая его бактерицидные свойства.

Таким образом, применение серебра в виде наночастиц позволяет в сотни раз снизить концентрацию металла при сохранении всех его бактерицидных свойств [275].

В исследовании немецких ученых продемонстрирована выраженная антибактериальная активность наночастиц серебра относительно микроорганизмов, стойких к антибиотикам (*St. epidermidis*, метицилинстойкий *S. epidermidis* и метицилинстойкий *St. aureus*) при добавлении в костный цемент [276]. Комплекс наносеребра с имидазол циклофосфаном имеет такую же противомикробную активность, как и 0,5% раствор нитрата серебра в от-

ношении *S. aureus*, а также *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *A. niger* и *S. cerevisiae*. Острая токсичность (ЛД₅₀) данного комплекса при внутривенном введении крысам составила 100 мг/кг [277].

Наносеребро реагирует с клеточной мембраной возбудителей инфекционных заболеваний, представляющей собой структуру из особых белков (пептидогликанов), блокируя их свойство передавать кислород внутрь клетки бактерии, что приводит к гибели микроорганизма. При этом действие серебра специфично не по инфекции (как у антибиотика), а по клеточной структуре. Это связано с тем, что клетки высших организмов имеют мембраны совершенно другого типа (не содержащую пептидогликанов). Поэтому частицы наносеребра не имеют точки приложения своего действия на клетки таких организмов, в том числе и человека [278-280].

В научной литературе появляются сообщения о необходимости более углубленного изучения токсикологических аспектов нанопрепаратов в том числе и наносеребра. D. Chen et al. изучали влияние нано- и микрочастиц серебра при имплантации их в мышцы спины крыс. Положительный биологический эффект при применении нано- и микрочастиц серебра был получен на 7-й и 14-й день наблюдения. На 30-й день наблюдения отметили воспалительный эффект при применении обоих препаратов серебра [281].

Изучению влияния НЧ серебра на жизнедеятельность грамотрицательных микроорганизмов *E. coli*, *V. cholera*, *P. aeruginosa* и *S. typhus* в логарифмической фазе роста современными высокоточными методами посвящено исследование [282]. При этом *V. cholera* и *P. aeruginosa* отличались большей устойчивостью, чем *E. coli* и *S. typhus*, однако при содержании серебра 75 мкг·мл⁻¹ прекращение роста отмечалось во всех образцах. Методом электронной микроскопии было установлено, что НЧ серебра не только закреплены на клеточной мембране, но способны также проникать сквозь нее и распределяться внутри бактерий. Такой способностью обладали только индивидуальные НЧ, но не их агрегаты. Кроме того, размеры НЧ, как правило, не превышали размеров частиц, находящихся внутри клетки. На этом основании был сделан вывод, что только кластеры, способные к взаимодействию с клеточной оболочкой, могут внедряться в цитоплазматическое пространство.

Вычисление распределения по размерам НЧ, находящихся внутри бактерий и на их мембранах, показало, что их диаметр состав-

ляет -5 ± 2 нм. Таким образом, становится очевидным то обстоятельство, что бактерицидный эффект НЧ сильно зависит от их размера и возрастает с его уменьшением. Только НЧ диаметром меньше 10 нм способны к непосредственному взаимодействию с бактерией. Статистические исследования показали, что в интервале 1-10 нм $\sim 98\%$ НЧ представляют собой декаэдры и икосаэдры, которые образованы, как отмечалось выше, тетраэдрическими кластерами, соединенными гранями [283-285]. Кроме того, уменьшение размера НЧ сказывается на увеличение удельной поверхности бактерицидного образца и, как следствие, его суммарной активности. Этими обстоятельствами, возможно, обусловлена высокая биологическая активность частиц диаметром <10 нм.

Механизм, по которому НЧ проникает внутрь клетки, до конца не ясен. Сообщалось [286] о сильных изменениях в мембранной структуре бактерии *E. coli*, увеличении ее проницаемости и гибели микроорганизма при взаимодействии с НЧ серебра. Бактериальная стенка содержит большое количество серо- и фосфорсодержащих молекул, взаимодействующих с НЧ и теряющих свою активность. Внутри бактерии НЧ могут взаимодействовать с ДНК, которая при этом утрачивает способность к репликации, [286] что также вызывает ее гибель.

Та же группа исследователей изучала влияние НЧ серебра на активность вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) [287]. Для этого тестировались образцы НЧ, стабилизированных пеноуглеродом, поли(N-винил-2-пирролидоном) и бычьим сывороточным альбумином.

По данным электронной микроскопии были сделаны два основных вывода. Во-первых, оказалось, что все НЧ, закрепленные на вирусной оболочке, во всех экспериментах имели размеры от 1 до 10 нм. Это подтверждает заключение о ярко выраженной размерной зависимости биологической активности кластеров, сделанное в работе [282]. Во-вторых, обнаружено упорядоченное пространственное распределение (это видно из фотографии) НЧ, связанных с вирусной оболочкой и находящихся на расстоянии ~ 28 нм друг от друга.

Авторами работы [288] предложен ответ на фундаментальный вопрос о том, какими именно поверхностными физико-химическими свойствами НЧ серебра обусловлено их сильное антибактериальное действие.

В экспериментах со штаммами *E. coli* (116S, J53) изучали [288] влияние состояния поверхности НЧ серебра на их бактерицидную активность.

По мнению авторов, решающий вклад в антибактериальную активность НЧ серебра вносят не нейтральные атомы металла, а ионы Ag^+ , адсорбированные на поверхности НЧ. Для выяснения влияния размеров окисленных НЧ на бактерицидное действие их дисперсий были синтезированы крупные НЧ серебра (62 ± 18 нм). Выяснилось, что при одинаковом содержании металла дисперсии НЧ со средним диаметром 9,8 нм проявляли биологическую активность, в 10 раз превышающую активность дисперсий крупных серебряных кластеров. Результаты исследований, посвященных изучению бактерицидной активности крупных НЧ серебра (от 25 нм и больше), можно найти в работе [289]. При изучении влияния НЧ на штаммы бактерий, устойчивых к действию нитрата серебра (мутанты *E. coli* - штаммы [290] AgNO_3 R и J53(pMG101)), выяснилось, что эти микроорганизмы сохраняют способность к размножению при максимально возможных в условиях эксперимента концентрациях НЧ. Данный факт косвенно свидетельствует о том, что хемосорбированные ионы оказывают решающее влияние на биоцидные свойства частиц. Подробнее о резистентных к серебру бактериях можно прочитать в обзорах [291, 292] и статьях [293-295].

Изучение фундаментальных вопросов, касающихся механизмов антибактериального действия НЧ серебра, в настоящее время находится на начальном этапе. Тем не менее, появляется все больше публикаций, в которых описано использование бактерицидных свойств наночастиц серебра для решения прикладных медицинских и промышленных задач. Так, сообщалось [296] о положительном синергическом эффекте наносеребра и различных антибиотиков в борьбе с *S. aureus* и *E. coli*. Простая и дешевая процедура создания биосовместимого полиэлектролитного слоя на основе аминированной пленки полиэтилентерефталата, содержащего серебряные кластеры и обладающего высокой антикоагуляционной и бактерицидной активностью, описана в работе [297]. По мнению авторов, такие пленки могут иметь потенциальные применения в поверхностном модифицировании различных медицинских устройств, особенно сердечнососудистых имплантатов. Авторы

исследования [298] получили и описали свойства пищевых упаковочных материалов на основе природных полимеров, способных к биodeградации и обладающих анти-бактериальными свойствами благодаря серебросодержащему нанокомпозиту. Большое число работ посвящено пропитке текстильных изделий растворами НЧ серебра с целью придания им антибактериальных свойств [299-301]. Разработан [302] простой и эффективный промышленный метод пропитки тканых и нетканых волокон наночастицами серебра (~2-3 нм).

Показано, что при пропитке волокна 2·10⁻⁵%-ным раствором НЧ его полная бактериостатическая активность по отношению к грамположительным микроорганизмам *S. aureus* ATCC 6538 и грамотрицательным микроорганизмам *E. coli* ATCC 25922 не исчезала даже после более десяти влажных обработок с применением моющих средств. Кроме того, испытания материала на животных обнаружили его полную безопасность для кожных покровов.

В работе [303] синтезированы новые водорастворимые нанокомпозиты на основе металлического серебра и поли-1-винил-1,2,4-триазола, изучены их физико-химические свойства, а также влияние закономерностей формирования наночастиц серебра на антимикробную активность композитов.

Установлено, что синтезированные нанокомпозиты с наночастицами серебра, стабилизированными поли-1-винил-1,2,4-триазолом, проявляют антимикробный эффект, который возрастает с увеличением содержания серебра. Более высокой антимикробной активностью обладает нанокомпозит НК-3 (7,8% Ag). Водные растворы этого композита (0,5-3,0%) активны в отношении грамотрицательных музейных и госпитальных штаммов, оксацилин/метициллин-чувствительных стафилококков, микрококков, пневмококков, стрептококков.

Современный период характеризуется ростом числа микробных инфекций, в том числе хирургических и послеоперационных во всех странах мира, независимо от их экономического развития.

Получен ряд водорастворимых металлосодержащих нанокомпозитов, включающих в свой состав наночастицы серебра [304-306], стабилизированные природными полисахаридами: арабиногалактаном, его функционализированными производными и гепарином. Были разработаны и оптимизированы параметры син-

теза неорганно-органических нанокмползтов серебра, сохранияющих физико-химические свойства биогенной матрицы.

Полученные наночастицы представлены в виде однородных образований со средними размерами 4–30 нм, форма которых имеет регулярный характер и близка к овальной. Распределение частиц по размерам оказалось очень узким, например, образец аргентоарабиногалактан является узкодисперсным: доля частиц с размерами в интервале 6–12 нм составляет 80%. Водный раствор полисахаридов является средой, активно влияющей на размеры формирующихся в результате химической конденсации частиц новой фазы и придающей ей гидрофильные свойства. В подобных системах полимер действует как защитная оболочка и соответственно значительно увеличивает общий размер получаемых композитов, средняя величина которых составляет 0,4–0,5 мкм.

Синтезированные серебросодержащие нанокмползиты обладают высокой антимикробной активностью в отношении грамотрицательных энтеробактерий и грамположительных кокков и грибов. Установлено, что минимальная бактерицидная концентрация аргентоарабиногалактана и аргентогепарина варьируется в интервале от 1 до 100 мкг/мл в отношении основных представителей хирургических инфектов, включая *Staphylococcus aureus* [307].

В работе [308] предложен синтез устойчивых, концентрированных (до 3г/л) и высокодисперсных аквазолей серебра, стабилизированных бромидом цетилтриметиламмония. Рассмотрена возможность модифицирования наночастицами серебра полиэтилентерефталата, предварительно деформированного по механизму крейзинга. В результате микробиологических тестов с использованием бактерий *Pseudomonas aeruginosa* установлено, что полученные нанокмползиты обладают ярко выраженным биоцидным действием.

В статье [309] представлены результаты изучения антимикробной активности ультраколлоидных растворов наноразмерного серебра, полученных химическим методом, суспензии высокодисперсного кремнезема, на поверхности которого адсорбированы кластеры наночастиц серебра. Выявлена высокая дрожжецидная и бактерицидная активность растворов наночастиц серебра в концентрации 0,0004% и композита Ag/SiO₂ с концентрацией наносеребра 0,0016% по отношению к *C.albicans*, *E.Coli* и *S.Aureus*. Коэффициент редукции микроорганизмов составлял более 4 и 5 lg.

В последнее время широкое распространение получают готовые перевязочные материалы, содержащие коллоидное (ультрадисперсное, нанокристаллическое) серебро [310]; многочисленные исследования подтверждают хорошие антимикробные и ранозаживляющие свойства данных продуктов [311-315], однако различия в способах изготовления, концентрациях, размерах частиц, природе материала-носителя и пр. затрудняют корректное сравнение продуктов. Несмотря на ряд нерешенных вопросов, подобные перевязочные материалы прошли успешные испытания в Германии [316, 317], Франции [318] и Италии [319]; Канадские исследования [320] показали улучшенные клинические параметры и уменьшение поверхностной бионагрузки раны, в то же время флора более глубоких тканей оставалась неизменной. Авторы [321] также утверждают, что современным материалам для перевязки ран недостаточно иметь только антибактериальную эффективность, требуются дополнительные свойства, ускоряющие заживление раны; например, описан материал, который удаляет из зоны обработки продукты метаболизма бактерий и связывает эндотоксины, образующиеся при гибели клеток [322].

Предложены гидрогелевые перевязочные материалы, на основе хитозана, включающие в себя наночастицы серебра. Проведено комплексное исследование бактерицидных свойств, токсикологии, безопасности, санитарно-химических свойств и ранозаживляющего действия нового материала [323].

Исследованы условия получения наночастиц серебра в хитозановом геле, и формирования на его основе перевязочного материала со стабильными свойствами в течение 3 лет. Исследована бактерицидная активность. Установлен синергизм совместного бактерицидного действия хитозана и кластерного серебра в отношении микроорганизмов. Включение в состав гидрогеля кластерного серебра в концентрациях 0,1-0,05 мМоль приводило к полному подавлению жизнеспособности тест культур *Escherichia coli* M-17 и №1337.1, *Staphylococcus aureus* ATCC-№25923 и №1169.2 и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-№27853, №1321 и др. в разведениях 10^3 - 10^7 КОЕ/мл через 18 часов инкубирования.

Хитозановые гидрогелевые перевязочные материалы с кластерами серебра были использованы при местном лечении пациентов с трофическими язвами конечностей и для лечения ожогов

II, III-a и III-b степеней. На основании полученных результатов сделан вывод о высокой эффективности раневого покрытия. Это медицинское изделие может широко применяться в амбулаторной и клинической практике. Перевязочный материал обеспечивает благоприятное течение раневого процесса, способствует регенерации тканей, приводит к сокращению сроков лечения. Хитозановые гидрогелевые перевязочные материалы, содержащие нанокластеры серебра перспективны для использования в хирургической практике [323].

Синтезированы производные хитозана, содержащие ионы и наночастицы таких металлов, как кобальт [324], никель, медь и цинк. Получены металлокомплексы и нанометаллокомплексы хитозана растворимые в воде [325, 326] для применения в медицинской практике и сельском хозяйстве, изучены их физико-химические, медико-биологические свойства и структурные особенности.

Контактное антисептическое действие нанокристаллического серебра достаточно для придания бактерицидных свойств твердым поверхностям хозяйственных товаров и бытовых приборов; сегодня многие компании используют ультраколлоидное серебро для повышения потребительских характеристик бытовой техники (например, кондиционеры LG, холодильники SIEMENS с технологией «silver nano»). Еще одна новая технология «AntiBacteria» использует полимерное покрытие фирмы DuPont с ультрадисперсным наполнителем (катионообменный цеолит, содержащий ионы серебра) AgION™. По информации производителя, «...в течение 2002 года почти весь ассортимент холодильников Bosch переведен на модели с внутренним антибактериальным покрытием AgION. Ионы серебра постепенно высвобождаются из покрытия и переходят в поверхностную пленку влаги, в которой находятся микроорганизмы. В режиме турбоохлаждения бактерии, вирусы, плесень, грибки перемещаются с зараженных продуктов, оседают на стенках, где и погибают. AgION воздействует на них тремя разными способами: нарушает оболочку клеток, блокирует их дыхание и связывает ДНК клеток, чем препятствует их размножению. В лаборатории AgION Technologies LLC, в японских лабораториях и лабораториях других стран протестированы десятки видов микроорганизмов на воздействие покрытия AgION. Экспериментально подтверждено, что оно уничтожает таких опасных возбудителей

болезней, как сальмонеллы, золотистый стафилококк и другие виды стафилококков, стрептококки, туберкулезную палочку, легионеллу и многое другое, не говоря о разных видах плесени и болезнетворных грибах. Тестирование продолжается, и этот список будет значительно расширен» [327].

На основании анализа литературных данных можно однозначно заключить, что наночастицы серебра представляют большой интерес для различных отраслей, в частности, для фармацевтической промышленности при создании нового поколения лекарственных препаратов и медицинской техники полимерной природы. Учитывая вышеизложенное, далее в следующих разделах монографии представлены результаты исследований авторов, полученных в направлении создания полимерных форм лекарственных соединений и медицинских изделий на основе наночастиц серебра обладающих бактерицидными, противовирусными и противогрибковыми свойствами.

2.7. Формирование наночастиц серебра в структуре целлюлозы и её производных

Большинство полимерных покрытий на раны и ожоги по своим физико-химическим свойствам относятся к типу абсорбирующих материалов. Основной функциональной характеристикой таких покрытий является способность поглощать выделяющиеся из раны экссудат. Зачастую им не присущи, в зависимости от характера раны и ожога, такие свойства как кровоостанавливающие, анальгезирующие, бактерицидные, бактериостатические, противовирусные, противогрибковые и другие свойства.

Классическим, широко применяемым в медицинской практике абсорбирующим перевязочным средствам относится целлюлоза (ватно-марлиевые повязки) и её производные. Их низкая стоимость, хорошая воздухопроницаемость, простота стерилизации и другие преимущества обуславливают широкое распространение целлюлозных перевязочных материалов, которые относятся к классу нерассасывающихся раневых покрытий.

К классу рассасывающихся раневых покрытий относятся такие полисахариды и их производные как Na-КМЦ, оксиалкилцеллюлоза, амилоза, декстран и альгинаты. В основе способности этих ма-

териалов к рассасыванию лежит их водо- и плазморастворимость и биodeградебельность. Сроки рассасывания из указанных полисахаридов определяется химической природой, количеством заместителей, структурой и могут быть регулированы в зависимости от назначения покрытия. Например, сроки рассасывания покрытий из Na-КМЦ и оксиалкилцеллюлозы могут быть регулированы за счет изменения степени замещения функциональных групп и плотности материала, а также изменением степени их сшивки или посредством их обработки дубящими агентами.

На основе указанных полисахаридов могут быть получены рассасывающиеся раневые покрытия различной структуры, такие как губки, отверженных пен, в виде ваты, марли и пленки.

Однако, среди указанных нерассасывающихся и рассасывающихся полисахаридных покрытий практически отсутствуют материалы, обладающие бактерицидными, бактериостатическими свойствами и широко применяющиеся в медицинской практике.

Бактерицидные и бактериостатические свойства указанным раневым покрытиям могут быть преданы посредством их обработки или химического связывания антисептиков, сульфониамидов, антибиотиков, которые будут усиливать лечебное действие покрытий при борьбе с инфекциями, и особенно, с грамотрицательной микрофлорой.

Как было отмечено в предыдущих разделах книги серебра, соединения серебра и особенно их наночастицы обладают высокой бактерицидной активностью. Однако, основным недостаткам наночастиц серебра, включенных в структуру указанных раневых покрытий относится их нестабильность и подверженность к самоагрегации, приводящий падению их биологической активности.

Учитывая вышеизложенное, нами были проведены исследования возможности формирования стабилизированных наночастиц серебра в структуре гидрогелей Na-КМЦ результаты, которых представлены ниже.

2.7.1. Баксегель-полимерный гидрогель с наночастицами серебра

Металлополимерные гидрогели на основе полиэлектролитов, содержащие металлические наночастицы серебра, являются перспективными с точки зрения их возможности применения в пра-

тической медицине в качестве бактерицидных и бактериостатических мягких покрытий при лечении ран и ожогов различной этиологии [328].

Металлополимерные гидрогели медицинского назначения по эксплуатационным свойствам должны соответствовать следующим требованиям: гидрогели должны разрабатываться из малотоксичных полимеров, обладающих пролонгирующим эффектом, они должны обладать хорошими изолирующим и антимикробным действиями, достаточной воздухо- и паропроницаемостью и в тоже время предотвращать испарение жидкости с раны и ожога и связанную с этим плазмо- и теплопотерю; гидрогели должны быть прозрачными, позволяющими контролировать процесс заживления без снятия покрытия; они должны плотно прилегать к поверхности раны или ожога, что будет препятствовать скоплению экссудата; гидрогели должны легко удаляться с поверхности, безболезненно смываться водой; они должны содержать в структуре тиксотропные агенты, предохраняющие их от высыхания; гидрогели должны быть биоразлагаемыми, сроки полного рассасывания должны быть соизмеримы со сроками заживления раны; они должны обладать ограниченной абсорбирующей способностью без нарушения структуры и способствовать образованию нового эпителия [329-330].

Однако, гидрогели отвечающие всем вышеперечисленным требованиям, отсутствуют и вряд ли будут созданы. Это обусловлено тем, что многие перечисленные требования являются взаимоисключающими и не могут быть воплощены в одном гидрогеле. Учитывая вышеизложенное, в каждом конкретном случае, в зависимости от характера раны и ожога гелевые повязки должны отвечать тем или другим перечисленным требованиям.

Растворимость и степень чистоты являются одним из важнейших физико-химических параметров Na-КМЦ, определяющих возможность их переработки в продукты и изделия.

Нами исследован состав растворимых и нерастворимых фракций, очищенных по разработанной нами методике образцов Na-КМЦ различной СЗ и СП в воде.

Как видно из табл. 2.7.1.1, с увеличением СЗ доля растворимой фракции Na-КМЦ в воде увеличивается, а содержание нерастворимой гелевой фракции уменьшается. С увеличением СЗ доля геле-

вой фракции Na-КМЦ в воде уменьшается. Это видимо объясняется тем, что с увеличением СЗ интенсивность водородных связей между макромолекулами Na-КМЦ уменьшается. Кроме того, состав и свойства гелевой фракции Na-КМЦ зависит от типа целлюлозного сырья и способа получения КМЦ. Установлено, что в образцах Na-КМЦ из хлопковой целлюлозы, во всем интервале СП и СЗ содержание гелевой фракции больше чем в образце, полученной из древесной целлюлозы, что объясняется различием морфологических структур хлопковых и древесных целлюлоз и меньшей реакционной активностью хлопковой целлюлозы, подвергнутой реакции карбоксиметилирования.

Таблица 2.3

Влияние СЗ и СП Na-КМЦ на количество и состав их растворимых и нерастворимых фракций в воде

№	Показатели очищенных образцов Na-КМЦ			Показатели образцов Na-КМЦ после центрифугирования					
	Образец	СЗ	СП	Растворимая фракция, %	СЗ	СП	Гелевая фракция, %	СЗ	СП
1	Na-КМЦ из ХЦ	0,62	210	70,8	0,65	200	29,2	0,11	230
2	Na-КМЦ из ХЦ	0,67	320	75,3	0,69	300	24,7	0,12	380
3	Na-КМЦ из ХЦ	0,82	520	96,5	0,85	510	3,5	0,15	600
4	Na-КМЦ из ДЦ	0,82	610	98,5	0,85	600	1,5	0,17	700

Растворимость Na-КМЦ в воде и водных растворах щелочей определяется природой и структурой исходного целлюлозного сырья, взятого для карбоксиметилирования, способом карбоксиметилирования (классический твердофазный, полунепрерывный, непрерывный, обратный и суспензионные способы), условиями щелочной обработки и этерификации щелочной целлюлозы. В

зависимости типа целлюлозного сырья и её структуры и условий этерификации полученные образцы различаются средней степенью замещения, степенью полимеризации и однородностью распределения карбоксиметильных групп вдоль макроцепи целлюлозы.

При получении гидрогелей Na-КМЦ, содержащих ионы и наночастицы серебра, особое значение имеет степень замещения, степень полимеризации и реологические свойства их водных растворов.

Нами экспериментально установлено, что степень замещения определяет значения содержания ионносвязанного серебра, а реологические свойства растворов Na-КМЦ определяет однородность распределения ионов серебра.

Для получения производных Na-КМЦ, содержащих наночастицы серебра с узким диапазоном распределения наночастиц по размерам, необходима была разработка методики приготовления растворов Na-КМЦ, не содержащих макрогельчастицы.

Для этого были приготовлены водные растворы из образцов очищенной Na-КМЦ в диапазоне $СЗ=0,65-0,85$ и $СП=120-750$, которые подвергались фильтрации через пятислойные хлопчатобумажные фильтр материалы и центрифугированию в течении 20-30 минут при скорости 10000 об/мин. Оценку качества растворов Na-КМЦ на содержание макрогельчастиц производили при помощи оптического микроскопа.

Выше описанные исследования явились основой для получения гидрогеля КМЦ, содержащих ионы и наночастицы серебра, используемых в качестве полимерной подложки.

Нами проведены исследования условий синтеза гидрогелей КМЦ содержащих ионы серебра. Реакция замещения иона натрия в макромолекулах КМЦ на ионы серебра протекает по уравнению:
 $[C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(OCH_2COONa)]_n + Ag^+ \rightarrow [C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(OCH_2COOAg)]_n + Na^+ \downarrow$

В отличие от других солей КМЦ, содержащих ионы одновалентных щелочных металлов и аммония, соли серебра полностью нерастворимы в воде и образуют гидрогели [131], что видимо, может быть объяснено разницей их ионных радиусов и возможностью образования межмолекулярных координационных связей, так как ион серебра может иметь координационные числа равные 2,3,4,6 [332].

Несмотря на значительное количество публикаций, в последние годы, посвященных изучению физико-химических и медико-биологических свойств ионов, оксидов и наночастиц серебра, в настоящее время в литературе имеются отрывочные сведения о соединениях серебра в матрицах водорастворимых, биоразлагаемых полимеров.

Нами исследовано влияние соотношения компонентов и условий реакции на процесс получения $\text{Ag}^+\text{КМЦ}^-$ при взаимодействии растворов Na-КМЦ с ионами серебра.

В качестве объектов исследований выбраны очищенные образцы Na-КМЦ с $\text{СЗ} = 0,65\text{-}0,85$ и $\text{СП} = 260\text{-}650$.

В растворы Na-КМЦ , не содержащих гелевых фракций, при ультразвуком диспергировании добавлялись $0,001 - 0,5$ моль/л водные растворы азотнокислого серебра в различных количествах по отношению к карбоксиметильным группам Na-КМЦ .

Известно, что для Na-КМЦ , с $\text{СЗ} = 0,5\text{-}0,8$, соответствует $\text{pK COOH } 4,0\text{-}4,4$. Точкой эквивалентности для разбавленных растворов КМЦ является $\text{pH} = 8,25$. При $\text{pH} = 7$ около 90 %, а при $\text{pH} = 5$ около 10 % карбоксильных групп находятся в солевой форме [333, 334].

Взаимодействие растворов Na-КМЦ с катионами серебра различной концентрации исследовали потенциометрическим способом, посредством измерения значений pH растворов при 25°C .

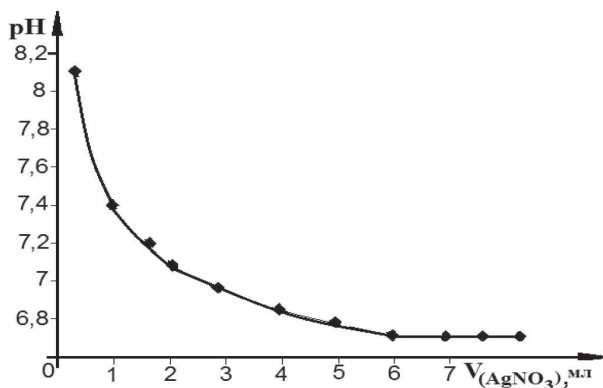


Рис.2.8. Влияние концентрации иона серебра на pH раствора КМЦ

Как видно из рисунка 2.8, при титровании раствора, содержащего $0,08$ моль КМЦ с раствором, содержащим $0,00003$ моль азот-

нокислого серебра наблюдается резкое снижение pH раствора от 8,25 до 7,20, что объясняется полным замещением диссоциированных анионов Na-КМЦ на катионы Ag^+ . При дальнейшем добавлении раствора азотнокислого серебра наблюдалось дальнейшее монотонное снижение pH исходного раствора КМЦ до pH раствора азотнокислого серебра.

Далее были проведены исследования по формированию и стабилизации ионов и наночастиц серебра в полимерных подложках КМЦ, и изучены их свойства.

Водные растворы Na-КМЦ проявляют свойства полиэлектролитов. Производные КМЦ с ионами одновалентных щелочных металлов, таких как Na^+ , K^+ , NH_4^+ , хорошо растворимы в воде [335].

Соединения Na-КМЦ с поливалентными металлами, такими как кальций, магний, медь, свинец, цирконий нерастворимы в воде из-за межмолекулярного сшивания. В воде они образуют гидрогели. Добавление ионов алюминия или железа вызывает образование плотного осадка [333].

В табл. 2.4, представлены характеристики образцов Na-КМЦ различной СЗ и СП, содержащих различные количества ионов серебра.

Нами изучены условия и глубина замещения катионов натрия на катионы серебра в растворах Na-КМЦ.

Экспериментально установлено, что в случае КМЦ со СЗ-0,65; 0,69; 0,85, при замещении 0,35; 0,4; 0,5 моль % ионов Na^+ на Ag^+ образуется $\text{Ag}^+\text{КМЦ}$ в виде формоустойчивого гидрогеля, который плохо растворяется в воде, в отличие от солей щелочных металлов КМЦ, что видимо, объясняется комплексообразующей способностью ионов серебра [336].

Как видно из таблицы 2.7.1.2, границы образования гидрогелей $\text{Ag}^+\text{КМЦ}$ определяется как содержанием ионов серебра, так и молекулярными параметрами самой КМЦ.

С увеличением СЗ КМЦ возрастает концентрация ионов серебра, необходимая для образования плохо растворимых в воде гидрогелей.

Многочисленные исследования подтверждают хорошие антимикробные и ранозаживляющие свойства систем, содержащие наночастицы серебра [327].

Таблица 2.4

Физико-химические характеристики Na-КМЦ, содержащих ионы серебра

Образцы Na-КМЦ	Характеристика Na-КМЦ		Содержание ионов серебра, мольные доли	Растворимость в воде, %	Относительная вязкость $[\eta]_{\text{отн}}$
	СП	СЗ			
1	0,65	200	-	70,8	1,223
	0,65	200	0,05	63,6	1,721
	0,65	200	0,10	44,2	2,342
	0,65	200	0,25	29,7	2,983
	0,65	200	0,35	18,1	Гидро гель
2	0,69	300	-	75,3	1,470
	0,69	300	0,05	69,8	1,841
	0,69	300	0,10	58,5	2,985
	0,69	300	0,30	34,7	3,543
	0,69	300	0,40	26,2	Гидро гель
3	0,85	510	-	98,5	2,128
	0,85	510	0,10	89,3	2,651
	0,85	510	0,20	56,0	3,426
	0,85	510	0,40	30,8	4,576
	0,85	510	0,50	14,9	Гидро гель
4	0,85	600	-	96,5	1,894
	0,85	600	0,10	92,0	1,912
	0,85	600	0,20	64,7	2,732
	0,85	600	0,40	27,5	3,871
	0,85	600	0,50	19,0	Гидро гель

Поэтому, нами исследованы условия получения гидрогелей КМЦ:Ag⁺, содержащие стабилизированные наночастицы серебра, с помощью фотохимических методов [337].

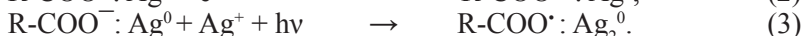
Сравнение различных методов восстановления ионов серебра до металлического состояния показало, что фотохимический метод является наиболее эффективным и продукты восстановления не загрязнены продуктами превращения восстановителя и отвечают предъявляемым требованиям медицины [338]. Синтезированные фотохимическим методом стабильные наночастицы по сравнению с коллоидными системами, полученными традиционными способом, в водной среде (химическое восстановление, высокочастотный электрический разряд, ультразвуковое диспергирование,

конденсация паров металла), видимо должны отличаться узким распределением по размеру частиц и высокой стабильностью при использовании в качестве матрицы растворов ионогенных полимеров, которые одновременно выполняют функцию стабилизаторов формирующихся наночастиц.

По сравнению с химическими методами, использующими термодинамически и кинетически нестабильные системы, фотохимический способ позволяет контролировать ход процесса во времени и пространстве [338].

Известно, что в основе фотографического процесса в галогенидах серебра лежит образование коллоидных частиц серебра при длительном облучении фотонами выше запрещенной зоны. Этот электронно-стимулированный процесс образования коллоидных частиц был объяснен на основе теории Мотта-Герни [339], суть которого состоит в следующем. В процессе фотохимического восстановления оптически генерированный электрон мигрирует и захватывается в электронную ловушку на границах раздела и около поверхности. Отрицательный заряд притягивает одну из междоузельных ионов Ag^+ , присутствующих в термодинамическом равновесии, которые двигаются к захваченному электрону. Это первый шаг в последовательности, в который электроны и междоузельные атомы захватываются, таким образом, образуя наночастицы и кластеры серебра, составляющих основу латентных изображений.

Анализируя спектроскопические данные нанокмппозитов на основе наночастиц серебра и Na-КМЦ, можно предположить, что отрицательный ион в карбоксиметильной группе является ловушкой для положительно заряженного иона серебра [339]. Тогда, последовательность реакции по механизму Мотта-Герни будет следующей:



Таким образом, фотостимулированное образование наночастиц серебра в $\text{Ag}^+\text{КМЦ}^-$ можно рассматривать как электронно-стимулированный атомный процесс, и его механизм можно представить на основе подхода Мотта-Герни к фотографическому процессу.

Для подтверждения выдвигаемых предположений были проведены электроно-микроскопические исследования образцов металлокомплексов КМЦ, содержащих наночастицы серебра (рис.2.9).

Из микрофотографий видно, что при низких концентрациях $0,025\%$ AgNO_3 образуются сферические наночастицы серебра (рис. 2.9) с размерами $0,65\text{-}8\text{ нм}$ (рис. 2.9, б) и $2\text{-}30\text{ нм}$ (рис. 2.9, в). С увеличением концентрации AgNO_3 до $2,5\%$, наночастицы приобретают стержневидную форму с размерами по длине $40\text{-}80\text{ нм}$ и ширине $5\text{-}10\text{ нм}$ (г). Экспериментально установлено, что при низких концентрациях ионов серебра в полимерной матрице, распределение наночастиц серебра по размерам монодисперсно, а при увеличении концентрации ионов серебра распределение частиц по размерам становится полидисперсным.

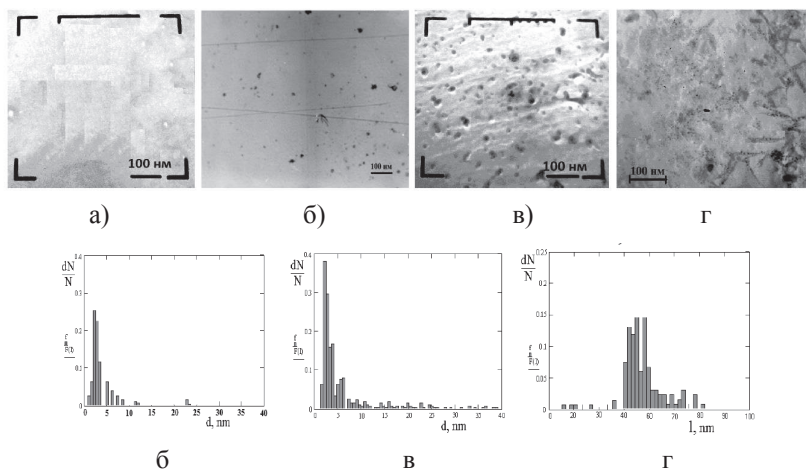


Рис.2.9. Микрофотографии гидрогелей КМЦ, содержащие наночастицы серебра. а - раствор чистой Na-KMC ; б - $\text{KMC} : \text{AgNO}_3$ ($0,08 : 3 \cdot 10^{-6}$ моль) $0,025\%$ AgNO_3 ; в - $\text{KMC} : \text{AgNO}_3$ ($0,08 : 3 \cdot 10^{-5}$ моль) $0,25\%$ AgNO_3 с сферической структурой наночастиц серебра; г - $\text{KMC} : \text{AgNO}_3$ ($0,08 : 3 \cdot 10^{-4}$ моль) $2,5\%$ AgNO_3 , содержащий стержневидные наночастицы серебра

Данный факт может быть объяснен тем, что при увеличении концентрации ионов серебра в составе КМЦ одновременному восстановлению подвергаются ионы серебра, как связанные с карбоксилат анионом КМЦ (нанореактор) [235], так и несвязанные с

КМЦ катионы серебра. Эти процессы протекают с различной скоростью, что видимо, приводит к повышению полидисперсности формирующихся наночастиц.

При УФ-облучении гидрогелей $\text{Ag}^+\text{КМЦ}^-$, образовались довольно устойчивые коллоидные системы бледно - желтого цвета, содержащие, судя по наличию и положению максимума около 400 нм в оптических спектрах поглощения, наночастицы серебра сферической формы [340], которые не наблюдаются в случае чистого раствора Na-КМЦ и $\text{Ag}^+\text{КМЦ}^-$ рис. 2.10 (кривые 2-3).

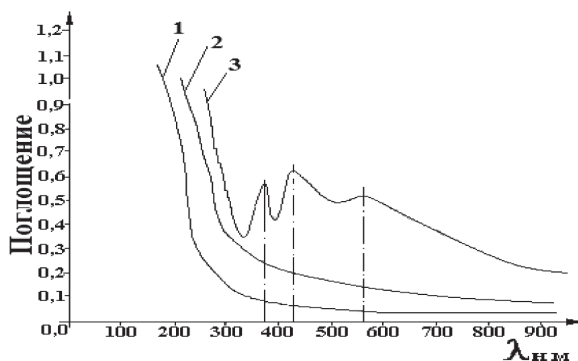


Рис.2.10. Спектры поглощения фотохимически восстановленных образцов $\text{КМЦ} \cdot \text{Ag}^+$. Время УФ облучения 30 мин. $[\text{Na-КМЦ}] = 2\%$ (0,08 моль); $[\text{AgNO}_3] = 0,0003$ моль. Na-КМЦ 2) $\text{Ag}^+\text{КМЦ}^-$ 3) $\text{КМЦ} \cdot \text{Ag}^0$

Оптические спектры поглощения снимались на приборе Spescord M 210 в диапазоне длин волн от 200 до 900 нм. Как видно из спектров поглощения гидрогелей $\text{Ag}^+\text{КМЦ}^-$, максимум оптической плотности, в зависимости от глубины восстановления серебра, находится в области $\lambda = 375\text{-}425$ нм.

Вследствие укрупнения частиц при коагуляции, максимум плазменного резонанса смещается в красную область спектра. Смещение в красную область плазменного резонанса с увеличением размера наночастиц является общей закономерностью [341].

При изучении влияния концентрации исходного раствора AgNO_3 в интервале $0,000003 \div 0,0003$ моль установлено, что с ростом концентрации ионов серебра в гидрогелях КМЦ, происходит увеличение оптической плотности и максимума поглощения при $\lambda = 425$ нм (рис. 2.10).

Окраска раствора при этом изменяется от бледно-желтой до коричневой. Такие изменения, вероятно, связаны как с увеличением количества образующихся наночастиц серебра, так и изменением их размерности.

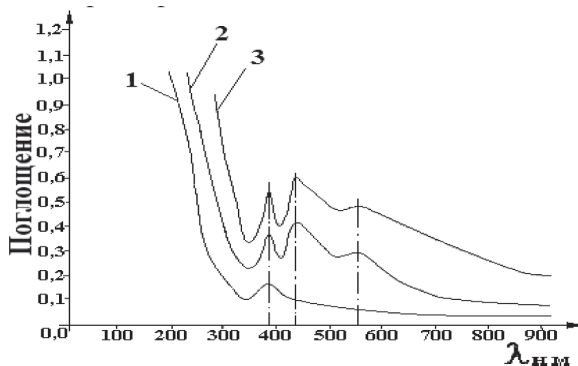


Рис.2.11. Спектры поглощения фотохимически восстановленных образцов $\text{Ag}^+\text{КМЦ}$. Время УФ облучения 30 мин. $[\text{Na-КМЦ}]=2\%$ раствор, содержащий 0,08 моль КМЦ; 1) $[\text{AgNO}_3] =$ раствор, содержащий 0,000003 моль AgNO_3 . 2) $[\text{AgNO}_3] =$ раствор, содержащий 0,00003 моль AgNO_3 . 3) $[\text{AgNO}_3] =$ раствор, содержащий 0,0003 моль AgNO_3

С ростом концентрации ионов серебра в полимерных системах, подвергнутых фотохимическому восстановлению, также наблюдается увеличение интенсивности поглощения в области $\lambda=550\text{--}600$ нм. Такие изменения в спектрах объясняются образованием стержневидных частиц в результате агрегации наночастиц серебра [342].

Увеличение размера частиц, их агрегация и отклонение формы от сферических говорят о том, что формируемая макромолекулами оболочка с уменьшением концентрации комплексов $\text{Ag}^+\text{КМЦ}^-$, являющихся по существу центрами фотовосстановления и последующего роста наночастиц, становится менее плотной, что не исключает рост, коагуляцию и возможно, коалесценцию частиц. Детальный механизм возникновения в этих условиях стержневидных частиц остается пока неясным.

Таким образом, размер и форма наночастиц серебра, образующихся при фотохимическом восстановлении катионов серебра в гидрогелях $\text{Ag}^+\text{КМЦ}^-$, зависят от СЗ и концентрации раствора

КМЦ, концентрации Ag^+ и времени фотохимического облучения. В присутствии макроанионов КМЦ, эффективно связывающих катионы Ag^+ , УФ восстановление приводит к последовательному формированию кластеров и наночастиц серебра в зависимости от концентрации катионов серебра.

Уменьшение относительного содержания карбоксиметильных анионов, создаваемых за счет понижения величины рН реакционной среды, вызывает резкое снижение эффективности связывания катионов серебра, а при их УФ - облучении - происходит их агрегация с образованием наностержней серебра.

Однородность формирующихся наночастиц по размерам, достигается благодаря тому, что макромолекулы КМЦ, обволакивая наночастицы серебра, создают вокруг них заряженную оболочку, препятствующую их агрегации. Повышение локальной концентрации КМЦ вблизи наночастиц серебра, с одной стороны, обеспечивает электростатическую и стерическую стабилизацию, а с другой – создает условия, в которых нельзя полностью исключить взаимодействие радикалов, образующихся при УФ - фотолизе КМЦ. Для оценки стабильности, формирующихся наночастиц серебра в полимерных подложках из Na-КМЦ, были сняты УФ-спектры гидрогелей КМЦ, содержащие наночастицы серебра (рис. 2.12, б), хранившиеся в течении различного времени.

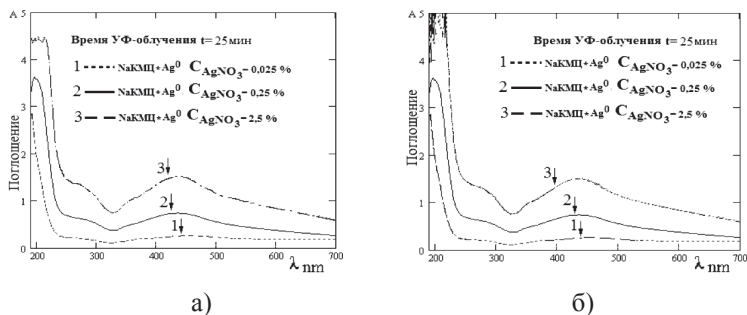


Рис.2.12. УФ-спектры поглощения при фотохимическом восстановлении катионов серебра различной концентрации в гидрогелях КМЦ. а) Спектры поглощения, снятых после одного месяца хранения гидрогелей; б) Спектры поглощения гидрогелей после шести месяцев хранения

Как видно из рис. 2.12, (б) форма и содержание наночастиц серебра в гидрогелях КМЦ при длительном хранении в комнатных

условиях остаются практически без изменений. На основании результатов экспериментальных исследований можно заключить, что в зависимости от молекулярной массы, степени замещения и соотношения компонентов КМЦ и AgNO_3 , а также условий реакции можно регулировать размер и форму наночастиц серебра, формирующихся в гидрогелях КМЦ при фотохимическом восстановлении.

На основании результатов исследований выбраны следующие условия формирования однородных по размерам наночастиц серебра. Время УФ-облучения 30 минут, содержание КМЦ с СЗ-0,85 и СП-600 в растворе 0,08 моль, содержание AgNO_3 в растворе $3 \cdot 10^{-5}$ моль. В выбранных условиях формируются сферические наночастицы серебра с размером 2-30 нм.

Сохранение формы и размеров наночастиц серебра в структуре КМЦ при длительном хранении подтверждает стабилизирующую роль выбранной полимерной матрицы.

С целью определения биологической активности наночастиц серебра, сформированных на гидрогелях КМЦ, были исследованы их микробиологические свойства на штаммах *Staphylococcus epidermidis* и грибах *Candida albicans*. В качестве объектов испытаний были выбраны 2%-раствор КМЦ в качестве контроля, водный раствор азотнокислого серебра, 2%-гидрогель $\text{Ag}^+\text{КМЦ}$ и гидрогели КМЦ, содержащие наночастицы серебра.

Микробиологические исследования вышеперечисленных образцов проводились по методике [343].

Результаты исследований представлены в табл. 2.5.

Таблица 2.5

Сравнительные результаты бактерицидной активности ионов и наночастиц серебра в гидрогелях КМЦ

№	Образец	Штамм	
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Candida albicans</i>
1	Контроль	1000 КОЕ/мл	1000 КОЕ/мл
2	Водный раствор 0,1М AgNO_3	6 КОЕ/мл	Сплошной рост
3	Гель $\text{Ag}^+\text{КМЦ}$	4 КОЕ/мл	Сплошной рост
4	Гель КМЦ• Ag^0	2 КОЕ/мл	Отсутствует

Примечание. КОЕ/мл - единица измерения, обозначает количество колониеобразующих единиц в одном миллилитре жидкости.

Как видно из табл. 2.5, в контрольных образцах из 2% – раствора КМЦ наблюдается сплошной рост как штаммов *Staphylococcus epidermidis*, так и грибов *Candida albicans*, что свидетельствует об отсутствии бактерицидной активности полимерной матрицы. При исследовании водных растворов AgNO_3 было установлено, что они проявляют бактерицидную активность против грибов *Staphylococcus epidermidis*, но не проявляют активность против грибов *Candida albicans*, о чем свидетельствует сплошной их рост в питательной среде.

При исследовании гидрогелей КМЦ, содержащих ионы серебра установлено, что они проявляют бактерицидную активность против *Staphylococcus epidermidis* на 30% выше, чем в случае азотнокислого серебра аналогичной концентрации, а в случае грибов *Candida albicans* не проявляют бактерицидную активность. Относительно высокая активность ионов серебра в структуре КМЦ по отношению ионам азотнокислого серебра объясняется тем, что ионы азотнокислого серебра из-за высокой их подвижности в водных растворах быстро соединяются с функциональными группами поверхности штаммов как *Staphylococcus epidermidis* и грибов *Candida albicans*. В случае, когда ионы серебра находятся в структуре гидрогеля КМЦ их подвижность ограничена, и они сохраняют биологическую активность в течение достаточно длительного времени.

При исследовании гидрогелей КМЦ, содержащих наночастицы серебра установлено, что они проявляют активность против штаммов *Staphylococcus epidermidis* в три раза выше, чем в случае водного раствора азотнокислого серебра и проявляют высокую активность против грибов *Candida albicans*, о чем свидетельствует отсутствие в питательной среде роста грибов.

Относительно высокая активность наночастиц серебра по отношению к ионам серебра видимо, связана с тем что:

- наночастицы серебра не могут образовать химическую связь с функциональными группами [344] поверхности штаммов *Staphylococcus epidermidis* и грибов *Candida albicans*, и вероятно видимо, способны проникать в ядра их клеток и подавлять их рост и активность;
- снижение размеров наночастиц серебра способствует повышению суммарной площади их поверхности и ускорению их способности проникать в ядра клеток вышеуказанных штаммов;

• увеличение размеров наночастиц и изменение их форм от сферической до стержневидной, с одной стороны, приводит к резкому снижению суммарной площади, их поверхности и с другой стороны, приводит к ограничению их возможности проникновения в ядра клеток штаммов *Staphylococcus epidermidis* и грибов *Candida albicans*.

Сопоставительная активность наночастиц серебра различной размерности и формы представлена в табл. 2.6.

Как видно из таблицы, наиболее активным по отношению штамма *Staphylococcus epidermidis* и грибов *Candida albicans* являются гидрогели КМЦ, содержащие наночастицы серебра сферической структуры и размером 2-30 нм, что объясняется высокими значениями их площади поверхности и способностью проникать в ядра бактерий [345].

Гидрогели КМЦ, содержащие стержневидные наночастицы с размером по длине 40-80 нм и ширине 5-10 нм, менее активны по сравнению с гидрогелями, содержащими наночастицы серебра сферической структуры, но они более активны по отношению к гидрогелям, содержащим связанные ионы серебра.

Низкие значения активности ионов серебра, связанных с КМЦ, видимо, объясняются тем, что в данном случае при контакте ионов серебра, связанных с поверхностью указанных штаммов образуются координационные связи с функциональными группами, находящимися на поверхности штаммов, это приводит к быстрой инактивации ионов серебра [346].

Таким образом, установлены оптимальные условия формирования гидрогелей $\text{Ag}^+\text{КМЦ}^-$ из растворимых в воде фракций КМЦ различной СЗ и СП.

Установлены, условия формирования наночастиц серебра различной формы и размеров посредством фотооблучения гидрогелей. Разработанный способ исключает дополнительную очистку гидрогелей от сопутствующих продуктов восстановителей.

Посредством варьирования соотношений компонентов и условий реакции показана возможность формирования стабилизированных наночастиц серебра от сферической до стержневидной структуры.

Проведены медико-биологические испытания гидрогелей КМЦ, содержащих как ионы, так и наночастицы серебра различ-

Раздел 2. Наночастицы серебра в целлюлозе и ее производных:
синтез, структура и медико-биологические свойства

185

ной формы и размеров при взаимодействии с различными штаммами микобактерий и грибов.

Таблица 2.6

Сравнительные результаты бактерицидной активности гидрогелей КМЦ, содержащих ионы и наночастицы серебра различной формы и размерности

№	Образец	Размеры наночастиц серебра	Штамм	
			<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Candida albicans</i>
1	Контроль		$5 \cdot 10^{12}$ КОЕ/мл	$1 \cdot 10^7$ КОЕ/мл
2	Гель КМЦ•Ag ⁰ С% _{AgNO₃} -0,025	0,65-8 нм	$1 \cdot 10^{10}$ КОЕ/мл	$1 \cdot 10^5$ КОЕ/мл
3	Гель КМЦ•Ag ⁰ С% _{AgNO₃} -0,25	(сферические) 2-30 нм	$1 \cdot 10^7$ КОЕ/мл	Отсутствует
4	Гель КМЦ•Ag ⁰ С% _{AgNO₃} -2,5	(стержневидные) l ₁ =40-80 нм l ₂ =5-10 нм	$2 \cdot 10^8$ КОЕ/мл	$1 \cdot 10^4$ КОЕ/мл

Найдены оптимальные условия формирования наночастиц серебра в структуре макромолекул КМЦ, которые эффективно подавляют рост и развитие различных штаммов микобактерий и грибов, что представляет практический интерес для разработки на их основе мягких покрытий, предназначенных для лечения инфицированных ран и ожогов.

На основании результатов физико-химических и медико-биологических испытаний гидрогелей Na-КМЦ, содержащих стабилизированные наночастицы серебра, разработан лабораторный регламент и временная фармакопейная статья на производство и оценку качества гидрогеля «Баксергель», предназначенный для лечения ран, ожогов и патологии шейки матки больных.

Были получены экспериментальные партии гидрогеля под названием «Баксергель», которые подвергнуты физико-химическим и медико-биологическим испытаниям.

Медико-биологические испытания гидрогелей «Баксергель» проведены Центральной научно-исследовательской лабораторией Ташкентской медицинской Академии МЗ РУз на эксперименталь-

ных животных. По результатам медико-биологических испытаний гидрогель «Баксергель» рекомендован на проведение их клинических испытаний. Комплект нормативно-технической документации представлен в Главное Управление по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники Минздрава Республики Узбекистан для получения разрешения на проведение их клинических испытаний.

Решением ГУККЛС и МТ МЗ РУз бактерицидный гидрогель «Баксергель» разрешен к проведению клинических испытаний как препарат для лечения ран и ожогов в хирургической и акушерство – гинекологической практике.

2.7.2. «Нанодерм» – биоразлагаемая пленка с наночастицами серебра

Одним из перспективных направлений в области создания новых химико-фармацевтических препаратов является разработка лекарственных форм биоразлагаемых полимерных пленок, содержащих наночастицы серебра. Такие пленки обладают пролонгированными лечебными и бактерицидными свойствами [347].

Бактерицидные свойства серебра и его производных хорошо известны с глубокой древности и до сих пор используются в медицинской практике в терапии ряда заболеваний. В последнее время появились сообщения о наличии корреляционной зависимости бактерицидных свойств серебра от размера его частиц. При этом было показано, что с уменьшением размера наночастиц серебра происходит кратное увеличение их бактерицидной активности [348].

Одной из важнейших проблем является синтез достаточно стабильных наночастиц серебра заданной формы и размера, в течение длительного времени сохраняющих высокую химическую и биологическую активность [349].

Наночастицы серебра подавляют деятельность фермента, обеспечивающего кислородный обмен у простейших микроорганизмов болезнетворных бактерий, вирусов и грибов (порядка 700 видов патогенной «флоры» и «фауны») [350].

Переход от ионной формы Ag^+ к металлическим нанокластерам позволяет снизить его токсичность к клеткам высших организмов, не подавляя антимикробной активности в отношении патогенной

микрофлоры. Наночастицы серебра, особенно в тех случаях, когда они стабилизированы, обладают большей устойчивостью и могут оказывать действие длительное время. В качестве стабилизатора наночастиц серебра представляет большой интерес использование водорастворимого пленкообразующего, биоразлагаемого полимера Na-КМЦ, широко используемого в производстве оральных фармацевтических препаратов и препаратов для наружного применения, в первую очередь, для повышения вязкости мазей, паст, как гидрогелевой основы, а также препаратов для парентерального применения. Na-КМЦ используется также как связывающее и разрыхляющее вещество в производстве таблеток. Na-КМЦ - один из главных ингредиентов адгезивно – поглощающих систем при лечении проблемных ран, для удаления раневого содержимого, экссудатов, потовыделений, а также для модификации кинетики высвобождения действующих веществ систем, контактирующих со слизистыми

Были получены пленки из водных растворов Na-КМЦ различной СЗ и СП и изучены их физико-механические показатели. Пленки отливали из 2%-ного водного раствора Na-КМЦ на стеклянных пластинах.

При удалении растворителя-воды формировалась прозрачная пленка Na-КМЦ.

В табл. 2.7, представлены показатели прочности пленок при разрыве и относительные удлинения пленок из Na-КМЦ различных СЗ и СП.

Таблица 2.7

Прочность на разрыв и относительное удлинение пленок Na-КМЦ различной СЗ и СП (концентрация раствора Na-КМЦ - 2 %, температура формирования пленки – 25 °С, без пластификатора)

СП	СЗ	Прочность пленок при разрыве, кгс/см ²	Относительное удлинение пленок при разрыве, %
200	0,65	540	4,7
300	0,69	560	4,8
510	0,78	690	5,2

Как видно из табл. 2.7, с увеличением СП Na-КМЦ прочность полученных пленок возрастает с 540 до 780 кгс/см². При

этом показатель растяжения при разрыве увеличивается от 4,7 до 5,3 %.

Как видно из полученных результатов, пленки Na-КМЦ имеют достаточно высокие показатели прочности при разрыве, и низкие показатели относительного удлинения при разрыве, что объясняется природой исходной Na-КМЦ. Известно, что наличие карбоксильных групп в макромолекулах полимера повышает их хрупкость. Хрупкость пленок на основе Na-КМЦ тем выше, чем ниже содержание карбоксиметильных групп в их структуре. Удовлетворительные эксплуатационные показатели пленок Na-КМЦ достигаются при значениях их разрывного удлинения 7-9 % [333].

Для повышения пластичности пленок Na-КМЦ, в исходные растворы было добавлено различное количество пластификатора.

В качестве пластификатора был выбран глицерин, который разрёшён к применению в медицинской практике. В табл. 2.8 представлены значения влияния содержания пластификатора на прочность и удлинение при разрыве пленок Na-КМЦ с различными значениями СЗ и СП.

При добавлении 0,1 % пластификатора прочность пленок снижается в два раза, тогда как относительное удлинение пленок увеличивается в полтора раза. Снижение прочности пленок при добавлении пластификатора является общей закономерностью пластификации полимеров [351].

Как видно из табл. 2.8, при увеличении концентрации пластификатора от 0,1 до 0,3% в пленках из Na-КМЦ происходит некоторое повышение их прочности и относительного удлинения при разрыве независимо от СЗ и СП Na-КМЦ.

При дальнейшем увеличении содержания пластификатора более 0,3% происходит резкое снижение прочности пленок, однако, при этом, относительное удлинение при разрыве продолжает увеличиваться.

Увеличение показателя прочности пленок при содержании пластификатора от 0,1 до 0,3%, видимо, можно объяснить внедрением в межмолекулярное пространство макромолекул Na-КМЦ молекул пластификатора без существенного влияния на плотность межмолекулярных водородных связей, что впоследствии благоприятствует более плотному взаимному расположению макромолекул, приводящему к увеличению плотности их упаковки.

Таблица 2.8

Влияние содержания пластификатора с различными значениями в пленках Na-КМЦ на прочность при разрыве и относительное удлинение пленок Na-КМЦ с различными значениями СЗ и СП (концентрация раствора Na-КМЦ - 2 %, температура формирования пленки - 25 °С)

Содержание пластификатора глицерина, %	СП	СЗ	Прочность пленок при разрыве, кгс/см ²	Относительное удлинение пленок при разрыве, %
-	200	0,65	540	4,7
0,1			260	7,4
0,2			300	8,1
0,3			480	9,7
0,5			189	12,3
-	300	0,69	560	4,8
0,1			216	7,3
0,2			270	8,6
0,3			420	9,1
0,5			206	11,6
-	510	0,78	690	5,2
0,1			313	7,7
0,2			338	8,4
0,3			480	9,4
0,5			289	12,6
-	600	0,85	780	5,3
0,1			223	7,8
0,2			298	8,1
0,3			402	9,3
0,5			211	11,5

При введении пластификатора более 0,3% прочность пленок падает, а относительное удлинение возрастает за счет снижения плотности межмолекулярных водородных связей [351].

Вышеприведенные результаты исследования явились основой для получения пленок КМЦ, используемых в качестве полимерной подложки.

Далее были проведены исследования по формированию стабилизированных наночастиц серебра посредством добавления

AgNO_3 в водные растворы Na-КМЦ с последующим их фотооблучением и формированием из них пленок.

Фотовосстановление катионов серебра с концентрацией 0,025-2,5 масс.% проводили в 2%-ом растворе Na-КМЦ с $\text{CЗ}=0,85$ ($\text{pH}=8,5$) и $\text{СП}=600$.

Установлено, что окраска раствора Na-КМЦ после УФ - облучения изменяется от бледно-желтого до коричневой, при увеличении исходной концентрации AgNO_3 от 0,025 до 2,5 масс.% [352]. Такие изменения, вероятно, связаны с увеличением количества образующихся наночастиц серебра различной размерности. При этом чистый раствор Na-КМЦ не меняет окраску и остаётся прозрачным после УФ - облучения.

Для подтверждения факта формирования наночастиц серебра различной размерности были проведены электронно-микроскопические исследования пленок КМЦ.

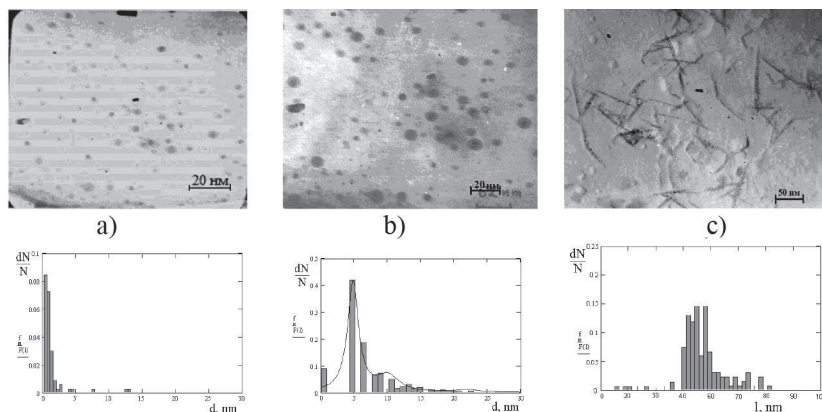


Рис.2.13. ПЭМ снимки и гистограммы распределение частиц по размерам в пленках КМЦ• Ag^0 (а-0,025, б-0,25, в-2,5 масс. % AgNO_3)

На рис. 2.13. представлены электронно-микроскопические снимки пленок Na-КМЦ, содержащих 0,025 - 2,5 масс.% нитрата серебра, подвергнутых УФ – облучению в процессе их формирования.

Как видно из рис. 2.13 - а при концентрации 0,025масс.% AgNO_3 в структуре пленок Na-КМЦ с $\text{CЗ}=0,85$ и $\text{СП}=600$ в процессе их фотооблучения формируются кластеры серебра Ag_4^{2+} . При добавле-

нии 0,25 масс.% AgNO_3 в структуре пленок Na-КМЦ (рис. 2.13, б) формируются наночастицы серебра сферической формы размерами 5-25 нм.

При увеличении концентрации нитрата серебра в структуре Na-КМЦ до 2,5 масс.%, наблюдается увеличение количества наночастиц серебра с размерами 5-25 нм с одновременным формированием наночастиц серебра стержневидной формы с размерами 40-80 нм по длине и 10-15 нм по ширине, как видно из рис. 2.13, с.

Таким образом, установлено, что с увеличением содержания ионов серебра в пленках Na-КМЦ в процессе их фотооблучения формируются наночастицы серебра различной размерности, от сферической до стержневидной формы, с относительно узким распределением частиц по размерам.

Далее, для подтверждения данных полученных выше проведены исследования с помощью атомно-силового микроскопа по определению размеров наночастиц серебра сферической формы в структуре пленок КМЦ. Полученные данные представлены на рис. 2.14.

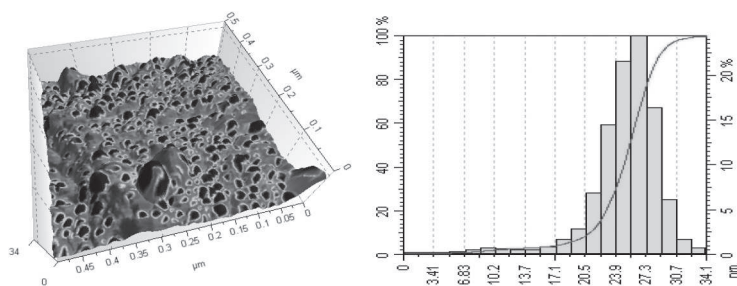


Рис.2.14. АСМ снимок и гистограмма распределения частиц по размерам для пленок КМЦ• Ag^0 (0,25 масс. % AgNO_3)

Как видно из рис. 2.7.2.4, размер сферических наночастиц серебра находится в пределе 6 - 30 нм, при содержании в пленках Na-КМЦ нитрата серебра равным 0,25 масс. %, что хорошо согласуется с данными просвечивающей электронной микроскопии.

Как сообщается в [342], форму и размер наночастиц серебра в различных полимерных пленках, возможно определить методом УФ - спектроскопии.

УФ-спектроскопические исследования, проведенная на пленках Na-КМЦ, содержащих 0,025–2,5 масс. % нитрата серебра подвергнутых фотооблучению в последствии. На рис. 2.15 представлены УФ-спектры пленок Na-КМЦ, содержащих различное количество нитрата серебра полученных фотооблучением в течении 30 минут.

В исследуемом диапазоне концентраций ионов серебра время фотооблучения 30 минут характеризует предельную конверсию ионов серебра в наночастицы, что было установлено нами ранее [352].

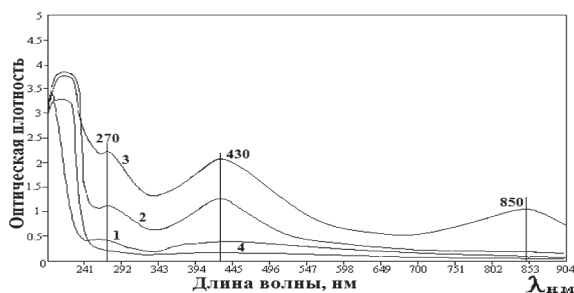


Рис.2.15. Спектры поглощения фотохимически восстановленных образцов пленок Na-КМЦ, содержащих различные количества AgNO_3 . (1-0,025; 2-0,25; 3-2,5) масс.%. AgNO_3 ; 4-пленка из исходной Na-КМЦ

Как видно, из рисунка при содержании в пленке Na-КМЦ, 0,025 масс.% соли серебра (рис. 2.15, кривая-1) в спектре появляется максимум при $\lambda=270$ нм, который указывает на формирование кластеров димеризации частиц Ag_4^{2+} , а в пленках Na-КМЦ, содержащих 0,25 масс. % соли серебра (рис. 2.15, кривая-2) в спектре появляется новая полоса поглощения с максимумом при $\lambda=430$ нм, отнесенный к наночастицам серебра с размерами 5–25 нм [353].

С увеличением концентрации соли серебра (до 2,5 мас.%) в гидрогелях, подвергнутых фотохимическому восстановлению с последующим формированием из них пленок, наблюдается увеличение интенсивности полосы поглощения с максимумом при $\lambda=430$ нм (рис. 2.15, кривая-3), что объясняется увеличением количества наночастиц серебра с размерами 5–25 нм, с одновременным появлением слабовыраженного максимума в ближней ИК - области ($\lambda=850$ нм) УФ – спектра, который характеризует наночастицы серебра исключительно стержневидной форма [342].

Рентгенографические исследования показали, что КМЦ имеет аморфную структуру и даёт аморфное гало при $2\theta=21,6^\circ$ рис. 2.16. КМЦ, содержащая ионы серебра также имеет аморфную структуру с наименьшей интенсивностью аморфного гало в той же области рис. 2.16. Из дифрактограммы полимерного композита КМЦ с восстановленными наночастицами серебра выявлены 2 фазы: (при углах дифракции $2\theta=21,6^\circ$) соответствующие фазе КМЦ, которые находятся в рентгеноаморфной области, и наличие фазы металлического серебра. Серебро с кубической кристаллической решеткой, имеющей $a=4.086 \text{ \AA}$ дает кристаллические рефлексы в углах $2\theta=38^\circ, 44^\circ, 65^\circ$ и 78° , относящихся к плоскостям отражения (111), (200) и (220). [354].

Величина кристаллитов серебра была рассчитана по уширению пиков. Известно, что ширина рентгеновских дифракционных линий зависит от размеров кристаллитов или областей коогерентного рассеяния: чем выше размер этих областей, тем уже отражение на рентгенограмме. По формуле Шерера по уширению каждой линии определены эффективные размеры кристаллитов.

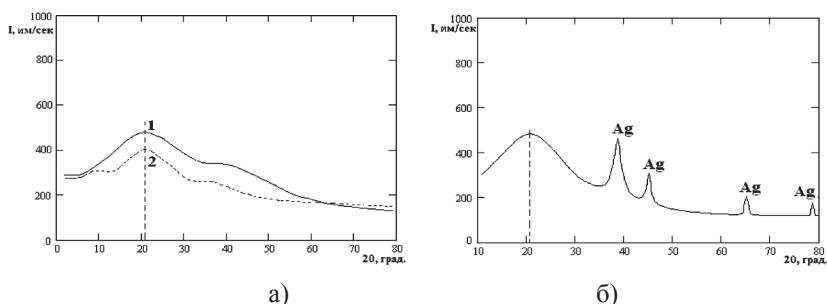


Рис.2.16. Дифрактограмма а) 1-исходный КМЦ; а), 2-КМЦ, содержащая катионы серебра; б) КМЦ, содержащая наночастицы серебра

Результаты расчетов показали, что эффективные размеры кристаллов серебра, находящегося в матрице КМЦ составляют 15 нм.

На рис. 2.17, представлены кривые интенсивности широкоугольного рентгеновского рассеяния исходной МКЦ, МКЦ, содержащей катионы серебра и МКЦ, содержащей наночастицы серебра. Исходные образцы МКЦ, с характерными рефлексами в области углов $22,75^\circ$, относящимися к отражению от плоскостей (200) соответственно.

Исследование образцов МКЦ, содержащих наночастицы серебра показало [355], что степень кристалличности и интенсивность кристаллических рефлексов МКЦ, содержащих наночастицы серебра уменьшается по сравнению с исходным МКЦ и МКЦ, содержащим катионы серебра. Возможно, это объясняется тем, что при смешивании раствора нитрата серебра с водной суспензией МКЦ, ионы Ag^+ проникают в кристаллические участки МКЦ, и при УФ-облучении происходит процесс восстановления атомарного серебра, в дальнейшем образуя кластеры более крупного размера. Этот процесс вызывает разрыв межмолекулярных связей надмолекулярной структуры, приводящий к снижению степени кристалличности МКЦ. Кристаллические рефлексы в углах $2\theta=38^\circ$, 44° и 65° , относящиеся к кристаллитам серебра четко выражены и имеют эффективную размерность 20 нм (рис. 2.17).

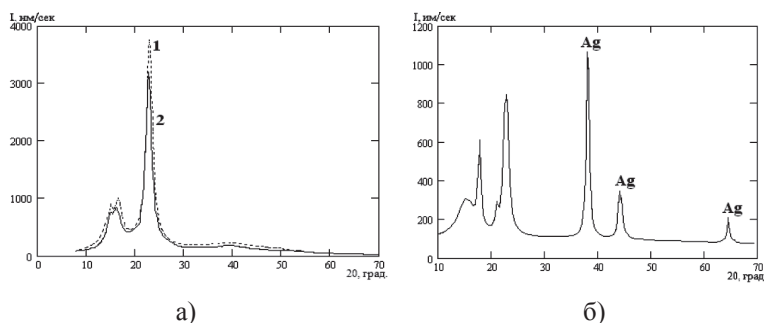


Рис.2.17. Дифрактограмма а) 1- исходный МКЦ; а) 2-МКЦ, содержащая катионы серебра б) МКЦ, содержащая наночастицы серебра

На основе рентгенографических исследований были рассчитаны размеры наночастиц серебра в полимерной матрице (табл. 2.9).

Таблица 2.9

**Размеры наночастиц в полимерной матрице, найденные
рентгенографическим методом**

№	Образец	(111)	(200)	(220)
1	МКЦ+ Ag^0	8,5 нм	13,7 нм	32,7 нм
2	МКЦ+ Ag^0	31,1 нм	34,1 нм	41,8 нм

Просвечивающая электронная микроскопия показала, что наночастицы серебра имеют сферическую форму, однако, их размерность зависит от полимерной матрицы.

При УФ-облучении $\text{KMЦ} \cdot \text{Ag}^+$ и $\text{МКЦ} \cdot \text{Ag}^+$ происходят различные физические процессы которые влияют на размер и форму образующихся наночастиц серебра [355]. Как видно из рентгеноструктурных данных, КМЦ имеет аморфную структуру и образует однородный истинный водный раствор, а МКЦ состоит из фибриллярных кристаллитов не растворимых в воде, но образует устойчивую суспензию в воде, которая влияет на пространственную интенсивность УФ облучения. Это хорошо согласуется с экспериментальными данными, так как при УФ облучении металлокомплекса $\text{KMЦ}^- \cdot \text{Ag}^+$ формируются наночастицы серебра с узкой функцией распределения и с мелкими размерами частиц, что связано с карбоксилатной группой играющей роль нанореактора [356], создающего благоприятные условия для восстановления и стабилизации наночастиц серебра. При облучении системы $\text{МКЦ} \cdot \text{Ag}^+$ получается градиент интенсивности УФ - облучения в суспензии, который обуславливает получение наночастиц серебра с широкой функцией распределения и большей размерностью. В случае КМЦ, разброс по размерам наночастиц серебра небольшой. Распределение имеет Гауссовый характер. Преобладающий размер частиц равен 5 нм, минимальной размер частиц серебра 1 нм, а максимальный размер - 20 нм [357].

При использовании МКЦ в качестве полимерной матрицы, наблюдается формирование более крупных наночастиц серебра с большим разбросом по размерам. Преобладающий размер наночастиц около 7 нм, при этом максимальный размер достигает до 50 нм.

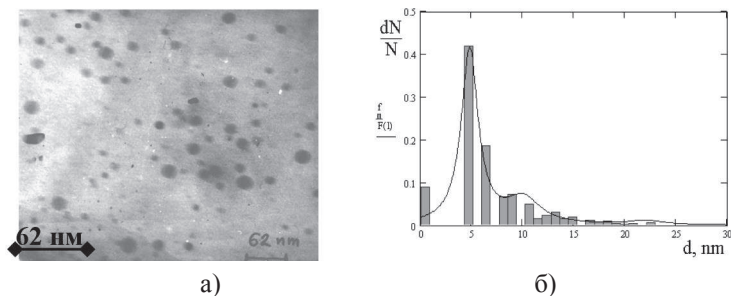


Рис.2.18. ПЭМ снимок (а) и распределение частиц по размерам (б)
для образца КМЦ + Ag^0

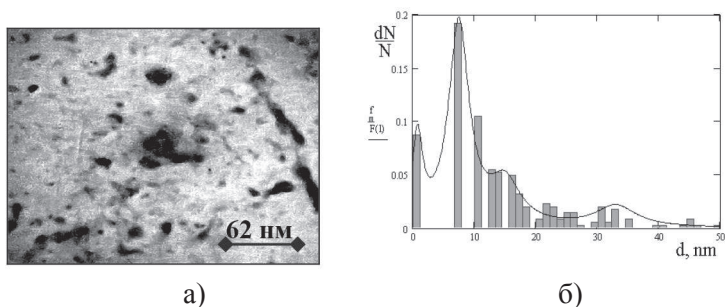


Рис.2.19. ПЭМ снимок (а) и распределение частиц по размерам (б) для образца МКЦ + Ag^0

Морфологические исследования показали [358], что КМЦ является более благоприятной матрицей для получения наночастиц серебра с меньшими размерами и высокой однородностью по размерам. Размер и форма наночастиц металлов зависит от нескольких факторов, таких как природа полимера, степень полимеризации, степень замещения и т. п. Чем меньше степень полимеризации и чем выше степень замещения, тем больше вероятность получения наночастиц со сферической формой и наименьшим размером частиц металла.

Таблица 2.10

**Результаты атомно-абсорбционного и элементного анализов
нанокмполитов на основе КМЦ**

№	Название образца	Зольность		Атомный-абсорбционный анализ		Элементный анализ				
		Золь, %	Ag, %	Na, %	Ag, %	Na, %	C, %	H, %	Ag, %	O, %
1	NaКМЦ	8,41	-	5,36	-	6,84	28,85	2,65	-	61,66
2	КМЦ+ Ag^0	10,45	3,14	-	3,04	6,41	28,85	3,08	2,43	61,23
Теоретический										
1	NaКМЦ	-	-	-	-	9,54	37,83	4,14	-	48,49
2	КМЦ+ Ag^0	-	3,24	-	3,24	8,43	39,44	3,06	3,24	47,64

Результаты атомно-абсорбционной спектроскопии и элементного анализа показали, что содержание серебра, в случае использования Na-КМЦ, в качестве полимерной матрицы, на порядок выше,

чем в случае МКЦ. Это доказывает, сделанные нами выше предположения о том, что Na-КМЦ, благодаря карбоксилатным ионам, является наиболее хорошей полимерной матрицей, благоприятствующей образованию наночастиц серебра (табл. 2.10 и 2.11).

Как видно из таблицы 2.10, содержания наночастиц серебра в КМЦ, определенные по зольности и атомно-абсорбционной спектроскопией [359], достаточно близки между собой. Содержание серебра определенное элементным анализом несколько ниже, что объясняется ступенчатостью и низким уровнем точности метода.

Таблица 2.11

**Результаты атомно-абсорбционного и элементного анализов
нанокмппозитов на основе МКЦ**

№	Название образца	Зольность		Атом- ный- абсорбци- онный анализ	Элементный анализ			
		Золь, %	Ag, %	Ag, %	C, %	H, %	Ag, %	O, %
1	МКЦ	8,41	-	-	43,65	6,03	-	50,32
2	МКЦ+Ag ⁰	10,45	1,04	0,75	32,82	3,22	0,68	63,28
Теоретический								
1	МКЦ	-	-	-	44,44	6,17	-	49,39
2	МКЦ+Ag ⁰	-	3,24	3,24	44,26	4,22	3,24	48,28

Сущность данного метода заключалась в том, что образцы КМЦ содержащие наночастицы серебра растворялись в воде и количество невосстановленных ионов серебра определяли гравиметрическим методом после осаждения хлорида серебра. По данным содержания ионов серебра в КМЦ до и после УФ - облучения, рассчитывали содержание наночастиц серебра.

В табл. 2.11 представлены данные содержания наночастиц серебра в МКЦ, определенные различными методами. Как видно из таблицы, содержание наночастиц серебра в МКЦ значительно ниже, чем в КМЦ (табл. 2.10). Это объясняется тем, что при прохождении УФ облучения через суспензию МКЦ, содержащую ионы серебра, оно отражается от частиц МКЦ, что снижает эффективность фотовосстановления ионов серебра на 67-75%.

Детальный механизм формирования стержневидных наночастиц серебра в растворе КМЦ, длина которых не превышает диаметр частиц формирующихся в суспензии МКЦ (30-45 нм) остаётся пока неясным и требует углубленных исследований [355].

Таким образом, проведены физико-химические исследования пленок из производных хлопковой целлюлозы, содержащих наночастицы серебра под названием «Нанодерм». Рентгенографически показано, что получение наночастиц серебра в полимерной матрице приводит к аморфизации структуры полимера. Рассчитаны размеры серебра в полимерной матрице, которые находятся в нанометровом диапазоне.

Морфологическими исследованиями пленок «Нанодерм» показано, что размер и форма наночастиц серебра зависит от природы полимерной матрицы.

В случае использования КМЦ в качестве матрицы, полученные наночастицы серебра имеют достаточно высокую однородность по форме и узкое распределение по размерам.

Бактерицидную активность образцов пленок Na-КМЦ, содержащих катионы и наночастицы серебра, изучали на условно патогенных тест-культурах *Staphylococcus epidermidis* и *Candida albicans*. Для определения антимикробного действия образцы композитов вносили в пробирки с тиогликолевой средой (для *Staphylococcus epidermidis*) и Сабуро (для *Candida albicans*) под номерами: 1. Контроль штамм; 2. Пленка КМЦ•Ag⁺, C_{AgNO₃}-2,5 масс. %; 3. Пленка КМЦ•Ag⁰, C_{AgNO₃}-2,5 масс. %.

В качестве контроля в те же среды добавляли физиологические растворы с концентрацией 10%. Шестичасовые тест-культуры вносили с конечной концентрацией 150 кл/мл в каждую из пробирок. Пробы инкубировали при 34°C в течение 48 ч для *Staphylococcus epidermidis* и в течение 72 ч (для *Candida albicans*).

В результате микробиологических исследований было показано [360], что все образцы обладают в той или иной степени антимикробной активностью по отношению к условно патогенным микроорганизмам человека.

Как видно из табл. 2.12, пленка Na-КМЦ, содержащая наночастицы серебра, наиболее активна по отношению к штамму *Staphylococcus epidermidis* и полностью подавляет рост дрожжевых грибов *Candida albicans*. Бактерицидный эффект пленки Na-КМЦ,

Раздел 2. Наночастицы серебра в целлюлозе и ее производных: синтез, структура и медико-биологические свойства

199

содержащая ионы серебра проявлялся, в первую очередь, в задержке роста (на 18-20 часов) дрожжевых грибов *Candida albicans* относительно контроля. Рост их начинается лишь на 3-и сутки.

Таблица 2.12

Антимикробная активность, образцов пленок КМЦ, содержащих катионы и наночастицы серебра по отношению к штаммам, при концентрации микроорганизмов, 10^3 КОЕ/мл.

№	Образец	Штамм	
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Candida albicans</i>
1	Контроль	1000 КОЕ/мл	1000 КОЕ/мл
2	Пленка $\text{Ag}^+\text{КМЦ}$ [AgNO_3]=2,5 масс. %	5 КОЕ/мл	Задержка роста через 18-20 часов
3	Пленка $\text{КМЦ} \cdot \text{Ag}^0$ «Нанодерм» [AgNO_3]=2,5 масс. %	2 КОЕ/мл	Отсутствует

В отношении *Staphylococcus epidermidis* образцы № 2 и № 3 подавляли рост бактерий на 99,9%, 88,0% соответственно. Что касается образца № 3, то его антимикробный эффект был очень высоким и составил 99,9%. Это, вероятно, связано с тем, что наночастицы серебра с размерами 5-25 нм в пленках Na-КМЦ обладают высокой антимикробной активностью (табл. 2.13).

Как видно из табл. 2.13, пленка Na-КМЦ, содержащая наночастицы серебра с размерами 5-25 нм, полностью подавляют рост штаммов *Staphylococcus epidermidis* и дрожжевых грибов *Candida albicans* и являются наиболее активными [361].

Из представленных в табл. 2.13 данных также видно, что образцы пленок «Нанодерм» Na-КМЦ, содержащие стержневидные, относительно крупные (по длине 40-80 нм, по ширине 10-15 нм) наночастицы, менее активны, по отношению к наночастицам сферической формы и размерами 5-25 нм, что так же объясняется низкими значениями их площади поверхности [357].

Пленки Na-КМЦ, содержащие кластеры Ag_4^{2+} , оказались также менее активными относительно пленок Na-КМЦ, содержащих наночастицы серебра с размерами 5-25 нм [362].

Данный факт может быть объяснен тем, что общее содержание наночастиц серебра в данных образцах пленок «Нанодерм» оказался почти на порядок меньше, чем в образце пленки, содер-

жащей наночастицы серебра размерами 5-25 нм. Это может быть объяснено тем, что при концентрации ионов серебра в гидрогелях Na-КМЦ, использованных для формирования пленок 0,030% они практически полностью связаны с карбоксилат анионами Na-КМЦ и из-за ограничения скорости их подвижности, формирование наночастиц серебра протекает с меньшей скоростью, видимо только в структуре «нанореактора» [363].

Таблица 2.13

Сравнительные результаты бактерицидной активности пленок Na-КМЦ, содержащих наночастицы серебра «Нанодерм» различной размерности

№	Образец	Содержание нано частицы серебра, масс. % в пленке	Размер и форма наночастиц серебра, нм	Штамм	
				<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Candida albicans</i>
0	Контроль	-		5*10 ¹² КОЕ/мл	1*10 ⁷ КОЕ/мл
1	Пленка КМЦ•Ag ⁰ C% _{AgNO₃} -2,5 масс. %	2,98	(стержне видные) 40-80 по длине, 10-15 по ширине	2*10 ⁷ КОЕ/мл	1*10 ² КОЕ/мл
2	Пленка КМЦ•Ag ⁰ C% _{AgNO₃} - 0,25 масс. %	0,31	(сферические) 5-25	Отсутствует	Отсутствует
3	Пленка КМЦ•Ag ⁰ C% _{AgNO₃} - 0,025 масс. %	0,030	(кластеры) Ag ₄ ²⁺	1*10 ⁶ КОЕ/мл	Отсутствует

Примечание. КОЕ/мл - единица измерения, обозначает количество колониеобразующих единиц в одном миллилитре жидкости.

Таким образом, установлено, что активность пленок «Нанодерм» по отношению к штаммам *Staphylococcus epidermidis* и дрожжевым грибам *Candida albicans* определяется как формой и размерностью наночастиц серебра, так и их общим содержанием в полимерной пленке [364].

Полученные биоразлагаемые пленки «Нанодерм», содержащие наночастицы серебра представляют интерес как бактерицидные и бактериостатические покрытия для лечения ожогов и трофических язв.

Медико-биологические испытания бактерицидных биоразлагаемых пленок «Нанодерм» проведены на базе РНЦЭМП МЗ РУз.

2.7.3. Медико-биологические свойства пленок «Нанодерм»

Термические поражения в настоящее время являются одним из наиболее часто встречающихся видов травм, связанных с различными бытовыми факторами. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении больных с термическими поражениями, вопросы местного лечения обширных ожоговых ран до настоящего времени остаются актуальными. Особое значение в этом занимает применение современных временных раневых покрытий.

К временным раневым покрытиям предъявляются требования (адгезивность, бактерицидность, проницаемость для раневого экссудата, отсутствие парникового эффекта, предотвращение биологических потерь), которые направлены на имитирование естественных функций здоровой кожи. Использование покрытий обычно рассчитано на несколько дней и наиболее эффективно при местном лечении ран после удаления мертвых тканей.

В отделении комбустиологии Республиканского Научного центра Экстренной медицинской помощи МЗ РУз [365] для местного лечения ожоговых ран у группы больных в возрасте от 1,2 года до 75 лет были использованы полимерные плёнки на основе водорастворимых полисахаридов На-КМЦ с наночастицами серебра «Нанодерм». При этом толщина плёнок составляла от 20 до 40 мкм, содержание наночастицы серебра от 0,030 до 2,98 % [360]. Ограниченное клиническое применение охватило 20 больных с термическими ожогами различной глубины, площадью поражения от 3% до 90% поверхности тела.

Действующим антибактериальным элементом раневого покрытия является наносеребро. Наночастицы серебра беспрепятственно проникают в патогенные микробы, вирусы и грибки через их внешнюю оболочку, а затем соединяются с дыхательным фермен-

том и, блокируя дыхательную функцию, приводят к их гибели. При этом патогенные микроорганизмы не могут выработать устойчивости к губительному действию наночастиц серебра, как они это делают по отношению к антибиотикам.

Раневые покрытия были применены на участках поверхностных и глубоких ожогов. При применении раневых покрытий ориентировались на толщину пленки. Так, при использовании раневых покрытий с толщиной полимерной пленки 20 мкм, после накладывания на ожоговую рану отмечено расплавление и набухание покрытия.

При использовании раневых покрытий «Нанодерм» с толщиной полимерной пленки от 25 до 40 мкм отмечено удовлетворительное фиксированное стояние покрытия. При применении раневых покрытий нами отмечено снижение интенсивности болевого синдрома, уменьшение плазморреи через раневую поверхность, ускоренные сроки эпителизации поверхностных ожогов. При применении раневого покрытия после некрэктомии на участках глубоких ожогов отмечена хорошая фиксация на раневой поверхности и ускоренное формирование грануляционной ткани.

Хорошая фиксационная способность их к раневой поверхности, стертое течение периода раневого воспаления, уменьшение сроков образования сухого некротического слоя на ожоговых ранах способствовало более ранней активизации больного и обеспечивало производству безболезненности перевязок, экономии расхода перевязочного материала.

Таким образом, полученные результаты ограниченного клинического применения раневого покрытия на основе КМЦ с наночастицами серебра «Нанодерм» показывают их благоприятное влияние на течение раневого процесса, ускорение сроков эпителизации поверхностных ожоговых ран и подготовки участков глубоких ожогов к пластическому закрытию.

Разработанные пленки КМЦ с наночастицами серебра могут быть использованы в медицинской практике как бактерицидные раневые покрытия для лечения ран и ожогов. После получения разрешения Главного Управления по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники Минздрава Республики Узбекистан на проведение клинических испытаний биоразлагаемых бактерицидных пленок «Нанодерм».

2.8. Синтез и свойства бактерицидных хлопчатобумажных материалов

Бинт, марля, салфетки и различные индивидуальные перевязочные пакеты всегда были и остаются на службе у людей, без них не обходится ни одна медицинская операция [366].

В настоящее время совместные усилия химиков, биологов и медиков сосредоточены на проблеме придания перевязочным материалам дополнительных лечебных свойств путем введения в структуры перевязочных материалов лекарственных препаратов. Нами разработан другой способ иммобилизации лекарственных препаратов и биологически активных веществ, заключающийся в предварительном введении в полимерную матрицу из КМЦ ионов серебра, с последующим формированием наночастиц серебра, нанесением этой композиции на структуру текстильных материалов [367]. Полученный текстильный материал должен быть нетоксичным, при использовании наночастицы серебра не должны «осыпаться», быть атравматичными, не прилипать к ране и не травмировать. С учётом всех требований в качестве полимерной основы для получения композиции нами была выбрана натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы. Выбор Na-КМЦ обусловлен тем, что она широко применяется как шлихтующий агент для хлопчатобумажных тканей и благодаря способности к биodeградации обладает кровоостанавливающими, сорбционными и другими биологическими свойствами [368].

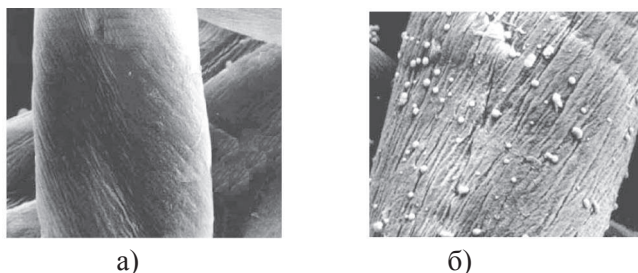


Рис.2.20. ПЭМ снимки исходной х/б ткани (а) и наночастиц серебра на поверхности х/б ткани (б)

Для получения бактерицидных хлопчатобумажных тканей их предварительно обрабатывали раствором $\text{Ag}^+\text{КМЦ}$. Обработан-

ную влажную хлопчатобумажную ткань подвергали УФ облучению, где происходило восстановление ионов серебра в структуре подложки из КМЦ [369].

При этом полимерная подложка из раствора Na-КМЦ, содержащая ионы серебра играет роль связующего между тканью и наночастицами серебра. В тоже время, сам $\text{Ag}^+\text{КМЦ}$, также обладает бактерицидными свойствами, что позволяет её использовать в двух направлениях – как стабилизатор наночастиц серебра и как полимер – носитель с собственной биологической активностью [370].

Предполагаемая схема образования наночастиц серебра в структуре хлопчатобумажных тканей показана на рис. 2.21.



Рис.2.21. Предполагаемая схема образования и фиксации наночастиц серебра в структуре хлопчатобумажных тканей

При обработке хлопчатобумажных тканей раствором $\text{Ag}^+\text{КМЦ}$, образуются сетчатые структуры, так называемые «ловушки» (рис. 2.21) для ионов серебра, за счет образования связей между карбоксиметильными группами КМЦ. При введении раствора AgNO_3 , ионы серебра образуют с карбоксиметильной группой КМЦ координационные и ионные связи, которые фиксируются в структуре хлопчатобумажных тканей. Далее, при УФ-облучении этих тканей происходит восстановление ионов серебра до наночастиц серебра, находящихся в структуре стабилизированных гидрогелей $\text{Ag}^+\text{КМЦ}$, которые после сушки переходят в нерастворимое состояние.

Бактерицидную активность полученных образцов хлопчатобумажных тканей с наночастицами серебра изучали на условно патогенных тест-культурах *Staphylococcus epidermidis* и *Candida albicans* в лаборатории Института Микробиологии АН РУз.

Для определения антимикробного действия, образцы вносили в пробирки со средами тиогликолевой (для *Staphylococcus*

epidermidis) и Сабуро (для *Candida albicans*) в следующих системах: 1. Х/б ткань + Ag^+ , $C_{\% \text{Ag}} = 0,324$; 2. Х/б ткань + Ag^0 , $C_{\% \text{Ag}} = 0,324$; 3. Х/б ткань + Ag^0 , $C_{\% \text{Ag}} = 3,24$;

В качестве контроля в те же среды добавляли физиологический раствор из расчета 10% NaCl по отношению объема среды. Шести часовые тест-культуры вносили с конечной концентрацией 150 кл/мл в каждую из пробирок. Пробы инкубировали при 34 °С 48 ч (для *Staphylococcus epidermidis*) и 72 ч (для *Candida albicans*).

В результате микробиологических исследований [340] было показано, что все образцы обладают в той или иной степени антимикробной активностью по отношению к условно патогенным микроорганизмам человека. Результаты испытаний образцов тканей представлены в табл. 2.14.

Таблица 2.14

Антимикробный эффект, полученных образцов Х/б ткани содержащей ионы и наночастицы серебра на штаммы

№	Образец	Концентрации серебра, $C_{\% \text{Ag}}$	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Candida albicans</i>
0	Контроль		$5 \cdot 10^{12}$ КОЕ/мл	$1 \cdot 10^7$ КОЕ/мл
1	Х/б ткань + Ag^+	0,324	$3 \cdot 10^7$ КОЕ/мл	Сплошной рост
2	Х/б ткань + Ag^0	0,324	$2 \cdot 10^2$ КОЕ/мл	Рост нет
3	Х/б ткань + Ag^0	3,24	$2 \cdot 10^4$ КОЕ/мл	$1 \cdot 10^3$ КОЕ/мл

Как видно из данных, представленных в таблице 2.14, все образцы, кроме образца №1 (Х/б ткань + Ag^+ , $C_{\% \text{Ag}} = 0,324$;) полностью подавляют рост дрожжевых грибов *Candida albicans*.

В отношении *Staphylococcus epidermidis* образцы № 1, № 2 и № 3 подавляли рост бактерий на 72%, 94,6% и 88% соответственно. Что касается образца № 2, то его антимикробный эффект был очень высок в зоне Х/б ткань + Ag^0 и составил 94,6%. Это, вероятно, связано с тем, что наночастицы серебра имеют наименьшую размерность, при относительно высоком содержании их в ткани 0, 30%.

Климатические условия Республики в жаркий летний период способствует потовыделению ног, в последствии чего появляется неприятный запах и развиваются грибковые заболевания ног.

В настоящее время, для снижения уровня потовыделения, дезодорирования неприятного запаха в мире появились носки, способные предотвращать указанные негативные явления. В частности, в России производятся “Носки-47”, в Иране “Серебряные носки”, содержащие соединения серебра.

Указанные изделия обладают бактерицидными свойствами, однако они при стирке быстро теряют свою активность за счет вымывания бактерицидных компонентов под воздействием моющих средств. Кроме того рекомендуется их мыть в холодной воде не отжимать, и не вытряхивать после стирки. Себестоимость указанных бактерицидных носков составляет 8-14 долларов (США).

Учитывая вышеизложенное, нами получены бактерицидные носки, снижающие уровень потовыделения, предотвращающие появление неприятного запаха и способствующие лечению грибковых заболеваний ног.

Сущность разработанной методы заключается в формировании наночастиц серебра в структуре хлопчатобумажных носков, снижающих уровень потовыделения, предотвращающие появление неприятного запаха и обладающие противогрибковыми свойствами.

Установлено, что бактерицидные носки не теряют свою активность после 6-8 кратной стирки традиционными моющими средствами.

На основании результатов исследований, выбранных оптимальные условия проведения исследований получения опытных образцов хлопчатобумажных носков, обладающих бактерицидной активностью.

Токсикологические испытания носков проведены на базе Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора МЗ РУз.

Производство бактерицидных носков освоено на базе ООО «SilverTex» на основе лицензионного соглашения.

2.9. Полимерный дезинфицирующий раствор, содержащий наночастицы серебра

Решение проблемы внутрибольничных инфекционных осложнений значительно зависит от аффективных мер контроля и про-

филактики, среди которых важное место занимает использование современных средств асептики и антисептики.

Микроорганизмы, циркулирующие в стационаре и присутствующие на различных объектах окружающей среды, могут взаимодействовать с организмом пациента двояко. При соответствующих условиях они либо являются непосредственной причиной инфекционного осложнения, вызывая так называемую экзогенную инфекцию, либо госпитальные штаммы вытесняют собственную микрофлору пациента с нарушенной колонизационной резистентностью (в основном за счет антибиотикотерапии), входя в состав его аутомикрофлоры, и становятся причиной эндогенной инфекции.

Инфицирование пациента внутрибольничными штаммами микроорганизмов или колонизация ими могут быть предупреждены благодаря использованию современных стерилизующих, дезинфицирующих и антисептических средств путем дезинфекции и стерилизации. Проведение этих мероприятий не только важно с медицинской точки зрения, но и экономически оправданно [371-373].

С точки зрения эффективности *профилактики внутрибольничных инфекций* наиболее целесообразно использование одноразовых инструментов, перчаток, катетеров, оборудования, простерилизованных заводским способом. Однако это далеко не всегда возможно.

Терминология

Обеззараживание изделий медицинского назначения многократного использования складывается из следующих этапов: дезинфекция, предстерилизационная очистка и стерилизация.

Под *предстерилизационной очисткой* понимают механическое удаление инородного, в первую очередь органического материала с обеззараживаемой поверхности.

Дезинфекция – это физический или химический процесс, в результате которого уничтожаются фактически все микроорганизмы, кроме спор бактерий.

Под процессом *стерилизации* подразумевают полное уничтожение всех микроорганизмов, включая споры бактерий. Степень резистентности микроорганизмов к дезинфицирующим средствам приведена на рисунке.

С некоторой долей условности дезинфицирующие средства можно разделить па дезинфектанты *высокого, среднего и низкого* уровней [374].

Более 30 лет назад Е. Spaulding предложил схему классификации медицинского оборудования, подлежащего дезинфекции или стерилизации [375].

Она оказалась настолько рациональной, что используется, совершенствуясь, до сих пор. Е. Spaulding предложил подразделить медицинское оборудование па *три* категории по степени возможного заражения предметов при их использовании, считая, что при этом станет более ясным характер требующихся методов обеззараживания. Эти категории оборудования обозначены как «*критические*», «*полукритические*» и «*некритические*».

К «критическим» были отнесены все предметы, контакт-тирующие с кровью, стерильными полостями и тканями. Следовательно, сами по себе они должны быть стерильными и не содержать микроорганизмов. К ним относятся инструменты, катетеры, имплантаты, жидкости для инъекций и вливаний, шовный и перевязочный материал и т. д.

«Полукритические» – это те предметы, которые контактируют со слизистыми оболочками, например оборудование для наркоза и ингаляций, эндоскопы, термометры и т. д. Поскольку неповрежденные слизистые оболочки, как правило, устойчивы к заражению спорами бактерий, то дезинфекция высокого уровня, позволяющая добиться уничтожения всех микроорганизмов, за исключением спор бактерий, в большинстве случаев обеспечивает достаточный уровень безопасности.

«Некритические» – это те предметы, которые контактируют только с интактной кожей, например стетоскопы, электроды аппаратов ЭКГ, манжеты тонометров и т. д. Поскольку неповрежденный кожный покров сам является эффективным противомикробным барьером, «некритические» предметы могут быть подвергнуты дезинфекции с уничтожением только вегетативных форм бактерий. К категории «некритических» предметов также относят пол, поверхности стен, медицинского оборудования [376].

Эта схема, являясь в принципе очень полезной, не позволяет, однако, автоматически решить все вопросы, связанные с выбором метода дезинфекции или стерилизации современного, сложного

но устройству и материалам, оборудования. Часто их следует решать индивидуально.

Выбор того или иного метода стерилизации и дезинфекции конкретных изделий зависит от особенностей обрабатываемого изделия и самого метода, его достоинств и недостатков. Причем инструкции, как правило, не конкретизируют, о каких видах медицинского оборудования идет речь.

Решение о выборе методов обеззараживания конкретных объектов становится прерогативой клиницистов. Однако непосредственно в клиниках нашей страны практически повсеместно нет специалистов, занимающихся вопросами использования антисептических, дезинфицирующих и стерилизующих средств.

Выбор дезинфектанта. Краткая характеристика наиболее часто используемых дезинфицирующих средств

Используя многолетний опыт работы в данном направлении, мы предложили принципиальные основы выбора наиболее эффективных антисептиков и дезинфектантов, которые определяют вид обеззараживаемого объекта и совокупность характеристик препарата.

Основными группами объектов, подлежащих обеззараживанию в стационаре, являются:

- 1) инструменты и оборудование;
- 2) поверхности помещений и предметов;
- 3) кожный покров больного (инъекционное и операционное поля) и руки медицинского персонала.

Характеристики, на основе которых выбирают эффективное дезинфицирующее средство, включают в себя прежде всего спектр антимикробной активности с учетом действия не только на бактерии и грибы, а также вирулицидный эффект в отношении вирусов гепатита и иммунодефицита человека [377].

Важно, чтобы экспозиция воздействия препарата была кратчайшей. Современное дезинфицирующее средство не должно вызывать коррозии металлов и повреждать другие материалы, входящие в состав медицинского оборудования, сохранять активность в присутствии органических веществ (крови, слизи, мочи и т. д.), не оказывать токсического и ал-лергизирующего воздействия на медицинский персонал.

Стоимость таких средств, а в некоторых случаях и стоимость оборудования для их применения также является важной характе-

ристической. Эффективность применения дезинфектантов обусловлена, кроме того, простотой применения, хорошей растворимостью в воде, длительностью срока хранения, экологической безопасностью.

Вопросами поиска и разработки антисептических и дезинфицирующих препаратов занимаются во всем мире.

Это объясняется тем, что, во - первых, ни одно средство не является идеальным, во-вторых, постоянно возрастают запросы здравоохранения, в-третьих, меняются условия производства и сырьевые возможности и, в- четвертых, повышается внимание к экологической безопасности.

Требования, предъявляемые к препаратам, резко ограничивают круг химических соединений, которые могут быть использованы в качестве действующего начала дезинфектантов [378].

Наиболее широко применяют следующие группы.

Альдегиды - *глутаральдегид, янтарный альдегид, формальдегид* и другие являются веществами с выраженными антимикробными свойствами, включающими активность в отношении всех видов микроорганизмов за счет алкилирования amino- и сульфгидрильных групп протеинов и подавления синтеза последних. Поэтому, несмотря на их токсичность, выраженное раздражающее действие и резкий запах, альдегиды по-прежнему широко используются в клинической практике [379].

Антимикробная активность формальдегида несколько ниже таковой глутаральдегида. Кроме того, считается, что пары формальдегида могут вызывать канцерогенный эффект [5]. Комбинация формальдегида с 70% этиловым или изопропиловым спиртом является дезинфектантом высокого уровня. Водный раствор формальдегида обладает свойствами дезинфектанта среднего уровня [7].

Кислородсодержащие препараты, в частности *перекись водорода*, являются сильными окислителями, основой действия которых является образование свободных радикалов, повреждающих липиды клеточной мембраны, ДНК и другие важные компоненты микробной клетки.

Несмотря на продукцию многими микроорганизмами каталазы, которая защищает клетки от воздействия перекиси водорода путем разложения ее на воду и кислород, используемые при дезинфекции

концентрации H_2O_2 позволяют в большинстве случаев преодолеть данный механизм резистентности [380].

Однако в высоких ее концентрациях на фоне таких положительных качеств, как широкий спектр активности, включающий споры бактерий, способность растворять кровь и многие другие биологические вещества, отсутствие запаха, быстрое разложение во внешней среде на нетоксичные продукты, выражены отрицательные качества – высокая тканевая токсичность (II класс) с выраженным местнораздражающим и резорбтивным действием. Перекись водорода вызывает коррозию некоторых металлов и обесцвечивает ткани [8].

Хлорактивные соединения (*хлорная известь, хлорамин*) - традиционные средства дезинфекции. Механизм уничтожения микроорганизмов свободным хлором окончательно не выяснен. К числу вероятных путей воздействия хлора относят подавление некоторых важнейших ферментных реакций в микробной клетке, денатурацию белков и нуклеиновых кислот [381].

Традиционные хлорсодержащие препараты обладают высокой антимикробной активностью, но имеют резкий запах, раздражающий слизистые оболочки глаз и верхних дыхательных путей, вызывают коррозию металлов, обесцвечивают окрашенные изделия, имеют низкую стабильность при хранении, инактивируются органическими веществами и не обладают моющими свойствами [9, 12].

Современные хлорсодержащие препараты – производные циануровых кислот – как правило, имеют либо композиционный состав, либо модернизированную форму выпуска, что позволяет значительно нивелировать их отрицательные качества.

Из соединений йода наиболее широко для дезинфекции используют *йодофору* – комплекс йода с носителем, например с поливинилпирролидоном или этоксилированными неионными детергентами, который представляет собой резервуар постоянно высвобождающегося молекулярного йода.

Нежелательные эффекты, такие, как окрашивание обрабатываемых поверхностей, раздражающее действие и резорбция, при использовании йодофоров выражены меньше, чем при применении раствора йода. Точный механизм противомикробной активности йода не изучен. Предполагается, что он реагирует с аминокислота-

ми и жирными кислотами, разрушая клеточные структуры и ферменты.

Препараты йода имеют выраженное антибактериальное, анти-вирусное и антигрибковое действие, но не обладают достаточной активностью в отношении спор бактерий. Их применяют в основном в качестве антисептиков [382].

Наиболее известны *иодопирон* и *иодонат*, в которых носителями являя широко применяют *этиловый* и *изопропиловый спирты*.

Механизм их действия заключается в денатурации микробных белков [383].

В связи с сохраняющимися неудовлетворительными санитарно-гигиеническими условиями во многих населенных местах, в быту, в лечебно – профилактических учреждениях, на различных объектах коммунального хозяйства и др., уровень инфекционной заболеваемости населения таким инфекциями как туберкулез, менингит, сальмонеллез, дизентерия и другие кишечные инфекции, острые респираторные заболевания, грибковые инфекции продолжает оставаться высоким.

Анализ литературных данных показывает, что применяемые в настоящее время дезинфицирующие средства обладают выраженным кумулятивным эффектом и коррозионными свойствами. Зачастую большинство дезинфицирующих препаратов обладают токсичностью, имеют неприятный запах, что ограничивает их применение.

Кроме того, основные дезинфектанты – формалин, едкий натр, хлорамин, гипохлор, хлорная известь и т.д. не только относятся к токсичным препаратам, но и агрессивны по отношению к обрабатываемым объектам.

В настоящее время применение этих препаратов в Узбекистане и за рубежом сокращается. Вместо этого, шире используются различные отходы химической промышленности: альдегиды, поверхностно- активные вещества и др. Предпочтение отдается композиционным препаратам, содержащим несколько действующих веществ – когда за счет достижения синергизма компонентов, повышается антимикробная активность.

Создание жидких нетоксичных дезинфицирующих средств, не содержащих в составе активного хлора, не имеющих запаха для нужд медицинских учреждений, организаций пищевой промышлен-

ленности, общественного питания, гостиничных хозяйств, транспорта и др. является актуальной задачей.

Для решения данной проблемы нами с использованием методов нанотехнологии разработан способ получения дезинфицирующих антисептических средств, не содержащих активного хлора и не обладающих запахом растворов на основе полимеров и наночастиц серебра.

Полученные дезинфицирующие растворы обладают высокой бактерицидной и противовирусной активностью против широкого круга микроорганизмов, бактерий, вирусов и обладают самостерилизующей способностью.

Применяемые в настоящее время дезинфицирующие средства обладают высокой токсичностью, выраженным кумулятивным эффектом и коррозионными свойствами. Большинство дезинфицирующих препаратов имеют неприятный запах, что ограничивает их применение. Кроме того, основные дезинфектанты - формалин, едкий натр, хлорамин, гипохлорид натрия, хлорная известь и др. не только относятся к токсичным препаратам, но и агрессивны по отношению к обрабатываемым объектам.

Создание нетоксичных, полимерных форм дезинфицирующих средств, для нужд медицинских учреждений, организаций пищевой промышленности, общественного питания, гостиничных хозяйств, транспорта и др., не содержащих в составе активного хлора и не имеющих запаха является актуальной задачей.

Для решения данной проблемы нами, разработан способ получения нетоксичного, безхлорного, дезинфицирующего средства на основе водорастворимого производного природного полимера - целлюлозы и наночастиц серебра.

2.10. Получение и свойства полимерной формы дезинфицирующего раствора «Полиардез»

Для получения полимерных дезинфицирующих растворов были использованы 0,2-0,4% водные растворы очищенных образцов натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Na-KMЦ), со степенью замещения (СЗ) = 0,70-0,86, степенью полимеризации (СП) = 200-400 и 0,1-0,001 М водные растворы соли нитрата серебра.

С целью удаления гелевой фракции, водные растворы Na-КМЦ на основе хлопковой (ХЦ) и древесной целлюлозы (ДЦ), предварительно центрифугировали при скорости 3000 об/мин в течении 10 минут. Дезинфицирующие растворы получали путем механического смешивания расчетного количества раствора Na-КМЦ с раствором нитрата серебра, дальнейшим ультразвуковым диспергированием на диспергаторе марки УЗДН-1, У-4,2 при частоте 44 кГц.

Фотохимическое восстановление ионов серебра до наночастиц проводили посредством облучения ртутной лампой высокого давления ДБ - 60 при длине волны излучения 253 нм.

Оптические спектры поглощения растворов после фотооблучения снимались на приборе Specord M210 в диапазоне длин волн от 200 до 900 нм. Длина оптической пути составляла 2 мм.

В качестве тесткультур использовались микроорганизмы возбудителей заболеваний человека и животных: *Candida albicans*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus niger*.

Использованные в работе тест-микроорганизмы получены из коллекции микроорганизмов Института микробиологии АН РУз.

Антимикробное действие дезинфицирующего раствора при содержании наночастиц серебра 0,0648% после разбавления 1:10 проводили по методике «*Определение эффективности антимикробного консерванта*» по ОФС 42-0069-07.

Растворимость и степень чистоты являются важнейшими физико-химическими параметрами Na-КМЦ, определяющие возможность их применения.

Нами исследован состав растворимых и нерастворимых в воде фракций очищенных образцов Na-КМЦ различной СЗ и СП, полученных из хлопковой и древесной целлюлозы.

Как видно из табл. 2.15, состав и количество гелевой фракции Na-КМЦ зависит от её СЗ и СП. Установлено, что в образцах Na-КМЦ из хлопковой целлюлозы, содержание гелевой фракции больше чем в образце, полученной из древесной целлюлозы. Это объясняется различием морфологических структур хлопковой и древесной целлюлозы а также меньшей реакционной активностью хлопковой целлюлозы, подвергнутой гетерогенной этерификации.

Далее были проведены исследования по формированию и стабилизации наночастиц серебра в полимерных подложках КМЦ и изучены их свойства.

Таблица 2.15

Влияние СЗ и СП Na-КМЦ на количество и состав растворимых и гелевой фракций в воде

№	Показатели качества очищенных образцов Na-КМЦ			Показатели качества растворов Na-КМЦ после центрифугирования					
	Образец	СЗ	СП	Растворимая фракция, %	СЗ	СП	Гелевая фракция, %	СЗ	СП
1	Na-КМЦ из ХЦ	0,68	200	96,5	0,70	230	3,5	0,30	300
2	Na-КМЦ из ДЦ	0,82	400	98,5	0,86	420	1,5	0,14	500

Водные растворы Na-КМЦ проявляют свойства полиэлектролитов. Производные КМЦ с ионами одновалентных щелочных металлов, таких как Na^+ , K^+ , NH_4^+ , хорошо растворимы в воде. Соединения Na-КМЦ с поливалентными металлами, такими как кальций, магний, медь, свинец, цирконий нерастворимы в воде из-за комплексобразования. В воде они образуют гидрогели. Добавление ионов алюминия или железа вызывают образование плотного осадка.

Нами изучены условия и глубина замещения катионов натрия на катионы серебра в растворах Na-КМЦ. Экспериментально установлено, что в случае КМЦ со СЗ-0,65; 0,70; 0,86, при замещении соответственно 0,35; 0,4; 0,5 моль % ионов Na^+ на Ag^+ , образуется частично растворимая в воде пластичная гель $\text{Na}^+\text{Ag}^+\text{КМЦ}^-$, что видимо, объясняется комплексообразующей способностью ионов серебра.

Многочисленные исследования подтверждают высокую антимикробную и дезинфицирующую активность систем, содержащих наночастицы серебра. Поэтому, нами исследованы условия получения растворов, содержащих стабилизированные наночастицы серебра, с помощью фотохимического метода.

Как показано в работе [355], форму и размер наночастицы серебра в различных полимерных подложках, можно определить методом ультрафиолетовой (УФ) - спектроскопии.

Проведены УФ-спектроскопические исследования растворов Na-КМЦ, содержащих наночастицы серебра. На рис. 2.22 представлены УФ-спектры растворов Na-КМЦ, содержащих наночастицы серебра, полученных фотооблучением в течении 30 минут.

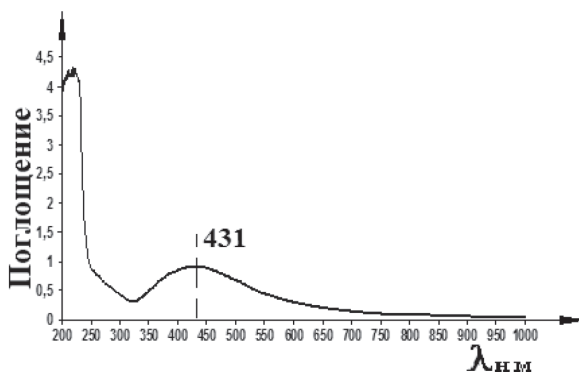


Рис.2.22. УФ-спектры растворов Na-КМЦ, содержащих наночастицы серебра (время УФ-облучения 30 мин.)

Как видно из рис. 2.22, при содержании в растворе Na-КМЦ, 0,0648% наночастиц серебра в спектре появляется новая полоса поглощения с максимумом при $\lambda=431$ нм, которая относится к наночастицам серебра с размерами 14-95 нм.

Найдены оптимальные условия формирования однородных по размерам наночастиц серебра в растворах Na-КМЦ: концентрация водного раствора Na-КМЦ - 0,4%, AgNO_3 - 0,01 М, время УФ-облучения - 30 минут.

Для определения дезинфицирующей активности полученного раствора определены их антимикробные действия, против отдельных видов бактерий и грибов, таких как *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*.

Для определения дезинфицирующей активности раствора КМЦ с концентрацией наночастиц серебра 0,0648%, на стерильность использовали метод прямого посева препарата в жидкую питательную среду и инкубировали в течение 14 суток. По окончания инкубации не наблюдался рост микроорганизмов в питательных средах.

Результаты определения эффективности антимикробного действия дезинфицирующего раствора представлены в табл. 2.16. Как видно из табл. 2.16, дезинфицирующий раствор обладает антимикробным действием по отношению ко всем исследованным группам тест-микроорганизмов.

Таблица 2.16

**Оценка эффективности антимикробного действия
дезинфицирующего раствора**

Тест - микроорганизмы	Время экспозиции		
	4 часа	24 часа	48 часов
<i>Bacillus subtilis</i>	-	+	+
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	+
<i>Candida albicans</i>	+	+	+
<i>Aspergillus niger</i>	+	+	+
(-) не подавляет рост тест микроорганизма			
(+) подавляет рост тест микроорганизма			

При этом, по отношению к *Bacillus subtilis* в течении 4 часов не наблюдалась полная гибель тест-микроорганизмов, но в дальнейшем рост бактерий *Bacillus subtilis* был полностью подавлен.

Таким образом, при использовании дезинфицирующего раствора с концентрацией наночастиц серебра от 0,00648 до 0,0648% наблюдается полная гибель испытанных тест-микроорганизмов.

Разработанный полимерный дезинфицирующий раствор может быть применен для:

- дезинфекции и мытья поверхностей аппаратов, приборов, оборудования, белья, посуды, предметов личной гигиены в лечебно-профилактических учреждениях, гостиницах и учреждениях общепита;
- дезинфекции медицинских инструментов;
- дезинфекции подземного, наземного и авиатранспорта;
- дезинфекции и генеральной уборки в медицинских, дошкольных и школьных, оздоровительных учреждений, бассейнов, саун и местах массового скопления людей;
- дезинфекции и обеззараживания стоматологического и парикмахерского оборудования;
- дезинфекции обуви с целью профилактики инфекций грибковой этиологии и др.

Таким образом, на основе проведенных исследований впервые показана возможность получения дезинфицирующего полимерного раствора на основе раствора Na - КМЦ и наночастиц серебра, изучены их физико-химические свойства.

Микробиологическими исследованиями показана дезинфицирующая эффективность полученного дезинфицирующего полимерного раствора.

Полученный дезинфицирующий раствор обладал высокой дезинфицирующей активностью против широкого круга микроорганизмов.

На основании результатов исследований разработаны стандарт предприятия, опытно промышленный регламент и инструкция применения полимерного дезинфицирующего раствора Полиардез и на основании лицензионного соглашения производство полиардез освоено на базе ООО "SilverTex".

Список использованной литературы к Разделу 2

1. Разводовский Е.Ф. «Химия и технология высокомолекулярных соединений», 1976, 10, стр. 61-95.
2. Birrenbach G., Speiser P.P. «J. Pharmaceut. Sci.», 1976, 65, №12, P. 1763-1766.
3. Couvreur P., Tulkens P., Roland M., Trouet A., Speiser P. Nanocapsules: a new type of lysosomotropic carrier. "FEBS Lett.", 1977, Dec 15; 84, №2, 323-326.
4. Marty J., Oppenheim R.C., Speiser P. „Pharm. acta Helvetica“, 1978, 53, № 1, 17-23.
5. Итого науки и техники серия химия и технология высокомолекулярных соединений, том 16, Москва 1981, стр. 85.
6. Патент США, № 3566871, Hydrophilic medical sponge and method of using same, 1971 г.
7. Патент США, № 3589367, 1971 г.
8. Патент США, № 3678933, 1972 г.
9. Патент США, № 3654929, 1972 г.
10. Патент США, № 3978855, 1976 г.
11. Патент США, № 9951629, 1976 г.
12. Shkornik W. A., Dressler D.P. «J. Trauma», 1971, 11, P. 317.
13. Spruit D., Malten K.E. "Dermatologia", 1966, 132, P. 115.

14. Tregear R.T. Physical functions of skin. London, Acad. Press, 1966, p. 1-52.
15. Патент США, № 3903882, 1977 г.
16. Патент США, № 3962414, 1976 г.
17. Saymen D.G., Nathan P., Holder T.A., Hill E. O., MacMillan B. G., "Appl. Microbiol.", 1973, 25, P. 921.
18. Патент США, № 4060081, 1977 г.
19. Hall C. W., Spira M., Gerrow F., Adams L., Marlin E., Hardy S.B. "Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs", 1970, 16, P. 12.
20. Патент США, № 3521631, 1970 г.
21. Патент США, № 3441021, 1969 г.
22. Англ. пат. № 1132323, 1969 г.
23. Патент США, № 3446208, 1969 г.
24. Франц. Пат. № 1561157, 1969 г.
25. Заявка ФРГ №1492409, 1972 г.
26. Патент США, № 3528417, 1970 г.
27. Патент США, № 3543750, 1970 г.
28. Англ. Пат. № 1163452, 1969 г.
29. Англ. Пат. № 1183951, 1970 г.
30. Патент США, № 3962414, 1976 г.
31. Патент США, № 3813466, 1974 г.
32. Япон. Пат. №4336772, 1970 г.
33. Патент США, № 4002173, 1977 г.
34. Патент США, № 3969498, 1976 г.
35. Патент США, № 3653383, 1972 г.
36. Патент США, № 3824997, 1974 г.
37. Заявка ФРГ №1492300, 1968 г.
38. Патент США, № 3491760, 1970 г.
39. Англ. пат. № 1129277, 1968 г.
40. Япон. Пат. №4067325, 1969 г.
41. Миханов С.А., Богомолова Л.Г., Андрианова И.Г., Авт. Свид. №192397; «Бюлл. изобр.», 1967, №5.
42. Патент США, № 375558, 1973 г.
43. Патент США, № 3902497, 1975 г.
44. Патент США, № 3875937, 1975 г.
45. Патент США, № 3896802, 1975 г.
46. Англ. Пат. № 1310460, 1973 г.
47. Buckley C.J., Chambers C. E., Kemmerer W.T., Rawlings C.A., Casey H.W., Hall C.W. "Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs", 1971, 17, p. 416.

48. Англ. Пат. № 1167345, 1969 г.
49. Патент США, № 3608070, 1971 г.
50. Франц. Пат. № 1587321, 1971 г.
51. Франц. Пат. № 1589917, 1971 г.
52. Sciarra J.J., Patel S.P. "J. Pharm. Sci.", 1976, 65, p. 1519.
53. Патент США, № 3740421, 1973 г.
54. Schmolka I.R. «J. Biomed. Mater. Res.», 1972, 6, p. 571.
55. Франц. Пат. №2085738, 1971 г.
56. Патент США, № 3419006, 1968 г.
57. Англ. Пат. № 1203611, 1971 г.
58. Патент США, № 4100271, 1978 г.
59. Патент США, № 4010254, 1977 г.
60. Сычеников И. А., Николаев А. В., Шехтер А. Б., Абоянц Р. К., Дронов А. Ф., Истранов Л. П. «Хирургия», 1979, Стр. 31-38.
61. Paul D. R., "Controlled Release Polymeric Formulation", ACS Symp. Series, 976, 33, p. 1-14.
62. Зак В. И., Попов В. Н. Микроэлементы в медицине. - М.: Просвещение, 1973. - 280 с.; 9. Кульский Л. А. Серебряная вода. - К.: Освита, 1977. - 176 с.; 10. Максимов М. М. Очерк о серебре. - М.: Недра, 1981. - 120 с.
63. Пятницкий И.В., Сухан В.В. Аналитическая химия серебра // Издательство «Наука» Москва Серия «Аналитическая химия элементов» 1975
64. Trevors J.T. Silver resistance and accumulation in bacteria. // Enzyme Microb Technol 1987; 9: 331-33.
65. Wells TN, Scully P, Paravicini G, Proudfoot AE, Payton MA. Mechanism of irreversible inactivation of phosphomannose isomerases by silver ions and flomoxone. // Biochemistry 1995; 34(24): 7896-903.
66. Иванов В.Н., Ларионов Г.М., Кулиш Н.И. и др. 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, 1995. - С. 53-62.
67. Савадян Э.Ш., Мельникова В.М., Беликов Г.П. Современные тенденции использования серебросодержащих антисептиков // Антибиотики и химиотерапия. - 1989. - т. 34. - №11. - С. 874-878
68. Толгская М.С., Чумаков А.А. Аргироз // Большая медицинская энциклопедия / Под ред. Петровского Б.В. - 3-е изд. - М.: Советская энциклопедия, 1984 - Том 2, С.142-143.

69. Coward, Joe E., Carr, Howard S., and Rosenkranz, Herbert S. Silver sulfadiazine: effect on the ultrastructure of *Pseudomonas Aeruginosa*. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1973, Vol.3, No.5, 621-624.

70. Michael A. Butkus, Michael P. Labare, Jeffrey A. Starke, King Moon, and Mark Talbot. Use of Aqueous Silver To Enhance Inactivation of Coliphage MS-2 by UV Disinfection. // *Applied and environmental microbiology*, May 2004, p. 2848–2853.

71. Кульский П.А. Серебряная вода.- 9-е изд., перераб. и доп.- К.: Наук.думка, 1987.- 134с

72. Wright, J. Barry, Lam, Kan, and Burrell, Robert E. Wound management in an era of increasing bacterial antibiotic resistance: a role for topical silver treatment. // *American Journal of Infection Control*, 1998. 26(6), 572-577.

73. Feng, Q.L., et al. A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus Aureus*. // *Journal of Biomedical Materials Research*, 2000. 52, 662-668.

74. Kareen I. Batarseh. Anomaly and correlation of killing in the therapeutic properties of silver (I) chelation with glutamic and tartaric acids. // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004 54(2):546-548

75. Кульский П.А. Серебряная вода.- 9-е изд., перераб. и доп.- К.: Наук. думка, 1987.- 134с

76. Конычев А.В., Корешкина Т.А., Кокорин К.В. Использование ионного раствора серебра при лечении гнойных заболеваний // Материалы совместной II республиканской и всеармейской конференции, посвященной 15-летию кафедры амбулаторной хирургии Военно-медицинской академии “Актуальные проблемы амбулаторной хирургии”. - СПб, ВМА. - 1999 - С.93.

77. Ермолаев П.Е. Проблема действия серебра в условиях организма и других биологических сред. // Труды 1 МГМИ. - 1935. - Сб.IV. - С.6-16.

78. Ермолаев П.Е., Ротмистрова А.М. Аммиачные растворы соединений серебра. // Труды 1 МГМИ. - 1935. - Сб.IV. - С. 17-21

79. Ермолаев П.Е. Проблема поведения серебра в условиях биологических сред и организма. // Труды 1 МГМИ. - 1936. - Сб.VIII. - С. 5-40.

80. Абросимов И.П., Джамбанов М.М., Поповский А.С., Молчанов В.И. Лечение больных с гнойной инфекцией внутривенным введением аммиачного раствора хлористого серебра. // *Хирургия*.-1997.-№7.-С. 62-63.

81. Nomiya, Kenji, et al. Synthesis and characterization of water-soluble silver(I) complexes with L-histidine (h2his) and (S)-(-)-2-pyrrolidone-5-carboxylic acid (h2pyrrld) showing a wide spectrum of effective antibacterial and antifungal activities. Crystal structures of chiral helical polymers $[g(hhis)]_n$ and $\{[g(hpyrrld)]_2\}_n$ in the solid state. // *Inorganic Chemistry*, 2000. 39, 3301-3311.

82. Ballinger, Walter F., et al. Silver allantoinate as an inhibitor of cutaneous bacteria upon the hands of operating room personnel. // *Annals of Surgery*, 1970 171(6), 836-842.

83. Wright, J.B., et al. Efficacy of topical silver against fungal burn wound pathogens. // *American Journal of Infection Control*, 1999, 27(4), 344-349

84. Григорьева Л.В. – Водоподготовка и очистка промышленных стоков, 1973, вып..10, с.9-13

85. Патент России RU 2192870, 2002.11.20 Валихова С.С. и др., ЗАО «Агрофарм ПитерСиб». Антивирусная композиция, способ получения ее активной компоненты и способ лечения ВИЧ-инфицированных больных этой композицией

86. Патент России RU 209072, 2003.07.27 Орловский Е.В. и др. Антивирусная композиция для лечения ВИЧ-инфицированных больных с высокой вирусной нагрузкой

87. Патент России RU 2209068, 2003.07.27 Орловский Е.В. и др. Гель «Соби», обладающий противовирусной активностью и трансдермальными свойствами для лечения вич-инфицированных больных.

88. Noronha C., Almeida A. Local burn treatment - topical antimicrobial agents. // *Annals of Burns and Fire Disasters*. Dec. 2000, vol.XIII, N.4, p.236.

89. Monafo W.W., West M.A. Current treatment recommendations for topical burn therapy. // *Drugs*. 1990 Sep;40(3):364-73.

90. Bult, Auke. Silver sulfadiazine and related antibacterial metal sulfanilamides: facts and fancy. // *Pharmacy International*, 1982 December, 400-404.

91. Gerald McDonnell and A. Denver Russell Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance. // *Clinical Microbiology Reviews*, January 1999, Vol. 12, No.1, p. 147-179.

92. US Patent 3,761,590. Fox, Jr. Sept 25, 1973 Silver Sulfadiazine used in the treatment of burns

93. Charles L. Fox, Jr., And Shanta M. Modak. Mechanism of Silver Sulfadiazine Action on Burn Wound Infections. // *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 1974, June, Vol. 5, No. 6, P. 582-588.

94. Geronemus RG, Mertz PM, Eaglstein WH. Wound healing. The effects of topical antimicrobial agents. // Arch Dermatol 1979; 115(11): 1311-4.

95. Tokumaru, T., Shimizu, Y., and Fox, C.L. Jr. Antiviral activities of silver sulfadiazine in ocular infection. // Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology, 1974.8(1), 151-158.

96. Gear A.J., Hellewell T.B., Wright H.R., Mazzarese P.M., Arnold P.B., Rodeheaver G.T., Edlich R.F. A new silver sulfadiazine water soluble gel. // Burns. 1997 Aug; 23(5): 387-391.

97. Seyed Mohsen Foroutan, Hossein-Ali Ettehadi, Hamid Reza Torabi. Formulation and In Vitro Evaluation of Silver Sulfadiazine Spray. // Iranian Journal of Pharmaceutical Research 2002, 1:47-49.

98. Вредные вещества в промышленности. Справочник для химиков, инженеров и врачей. Изд. 7-е, пер. и доп. В трех томах. Том III. Неорганические и элементоорганические соединения. Л., «Химия», 1976, 608 стр.

99. Romans I., Silver Compounds and Oligodynamic Metals. // Antiseptics, Disinfectants, Fungicides and Chemical and Physical Sterilization, G. Reddish, ed., Philadelphia: Lea & Febiger, 1954, 380-428.

100. Klasen H.J. A historical review of the use of silver in the treatment of burns. II. Renewed interest for silver. // Burns. 2000 Mar; 26 (2): 131-338.

101. Кравков Н.П. Основы фармакологии. Ч.2. Л. – М., Ленмедгиз, 1933.

102. Toxicity And Fate Of Silver In The Environment. // Environmental Toxicology and Chemistry, V.17, N 4, April 1998, 539-649 pp.

103. Ratte HT. Bioaccumulation and toxicity of silver compounds: A review. // Environmental Toxicology And Chemistry; 1999.18 (1). 89 - 108.

104. Guggenbichler, J.P., M. Boswald, S.Lugauer, and T.Krall. A new technology of microdispersed silver in polyurethane induces antimicrobial activity in central venous catheters. // Infection, 1999, 27, Supp.1, 16-23

105. USEPA; Ambient Water Quality Criteria Doc: Silver p.vi (1980) EPA 440/5-80-071

106. Fung M.C., Bowen D.L. Silver products for medical indications: risk-benefit assessment. // J Toxicol Clin Toxicol. 1996;34(1):119-26.

107. Lansdown A.B. Silver. 2: Toxicity in mammals and how its products aid wound repair. // J Wound Care. 2002 May;11(5):173-7.

108. Hollinger M.A. Toxicological aspects of topical silver pharmaceuticals. // Crit Rev Toxicol. 1996 May;26(3):255-60.

109. Bramley A, Keene A. Safety and silver. // J Wound Care. 2004 Jun;13(6):239; author reply 239-40.
110. Kettner W., Vogel K., Kruger G. // Dtsch. Gesundheitsw., 1970, 25, N 37, S. 1746-1747
111. Зайченко А.И., Чижов С.В., Эльпинер Л.И. // Здоровье, 1975, №2, с.10-11
112. Тарала Г.Т. // Журн. Экспериментальной и клинической медицины, 1970, 10, № 4, с.64-67
113. Сорока В.Р., Вуль Ф.Р., Щербаков А.Я. // Вопр.неврологии и психиатрии, 1968, с.161-162
114. Зак В.И., Попов В.Н. // Микроэлементы в медицине, 1973, вып. 4, с.78-81
115. Сорока В.Г., Зак В.И. // Отоларингология, 1973, вып. 4, с.73-75
116. Войнар А.И. Микроэлементы в живой природе. М., «Высш. Школа», 1962. \
117. Уэбб Л. Ингибиторы ферментов и метаболизма. М., «Мир», 1966, с.550.
118. Chappel J.B., Grevilles G.D. // Nature, 1954, v.174, N 13, p.930-931
119. Лазаренко Д.И., Чижов С.В., Козыревская Г.И., Гайдамакин Н.А., Ермаковский Н.Д. О токсичности воды, обогащенной ионами серебра // Гигиена и санитария. - 1964. - №2. - С. 98-100
120. Нежинская Г.И., Копейкин В.В., Гмиро В.Е. Иммуотропные свойства высокодисперсного металлического серебра. // Препринт №4 «Серебро в медицине и технике». - Новосибирск: Издательство СО РАМН. - 1995. - С. 151-153.
121. Lansdown AB, Williams A. How safe is silver in wound care? // J Wound Care. 2004 Apr;13(4):131-6.
122. Spacecraft Water Exposure Guidelines for Selected Contaminants (The National Academies Press): Volume 1 (2004). Appendix 9: Silver, pp. 324-354
123. Eliopoulos P., Mourelatos D. Lack of genotoxicity of silver iodide in the SCE assay in vitro, in vivo, and in the Ames/microsome test. // Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis. 1998, Volume 18, Issue 6, Pages 303 – 308.
124. Патент России RU 94042573, 1995.10.20 Гримо В.Е. и др. Вещество, обладающее антигипоксической активностью

125. Moiny G, Thunus L, Dauphin J.F., Deby-Dupont G, Deby C. Anti-inflammatory properties of a preparation containing low doses of copper, gold and silver. // *Int J Tissue React.* 1990;12(4):251-62.

126. US Patent 3,092,552 Isabella B. Romans June 4, 1963. Oligodinamic silver composition and uses

127. Химия N-винилпирролидона и его полимеров. Сидельковская Ф.П. Изд-во «Наука», 1970 г., стр. 150.

128. Патент России RU 94042748, 1996.07.27 Копейкин В.В. и др. Водорастворимая бактерицидная композиция, содержащая высокодисперсное металлическое серебро, способ получения этой композиции

129. Патент России RU 2088234, 1997.08.27 Копейкин В.В. и др. Водорастворимая бактерицидная композиция и способ ее получения

130. Патент России RU 2128047, 1999.03.27 Афиногенов Г.Е и др. Водорастворимая серебросодержащая бактерицидная композиция и способ

131. Патент России RU 2163494, Щукин В.С., Назаров В.М. Способ лечения гнойно-септических осложнений и инфицированных ран

132. Патент России RU 2003101786, 2004.07.27 Блажитко Е.М. и др. Мазь «Гидропент» для лечения инфицированных ран

133. Патент России RU 2146127, 2000.03.10 Орловский Е.В. и др., ЗАО «Агрофарм-Питер-Сиб». Мазь для лечения инфицированных ран

134. Патент России RU 2147237, 2000.04.10 Бурмистров В.А и др. Препарат для лечения колибактериоза телят и способ его применения

135. O'Neill MA, Vine GJ, Beezer AE, Bishop AH, Hadgraft J, Labetoulle C, Walker M, Bowler PG. Antimicrobial properties of silver-containing wound dressings: a microcalorimetric study. // *Int. J. Pharm.* 2003; 263(1-2): p. 61-8.

136. Furr JR, Russell AD, Turner TD, Andrews A. Antibacterial activity of Actisorb Plus, Actisorb and silver nitrate. // *J Hosp Infect* 1994; 27(3): 201-8.

137. Lansdown AB, Jensen K, Jensen MQ. Contreet Foam and Contreet Hydrocolloid: an insight into two new silver-containing dressings. // *J Wound Care* 2003; 12(6): 205-10.

138. Wright JB, Hansen DL, Burrell RE. The comparative efficacy of two antimicrobial barrier dressings: in vivo examination of two controlled release silver dressings. // *Wounds* 1998; 10(6): 179-88.

139. Thomas S, McCubbin P. A comparison of the antimicrobial effects of four silver-containing dressings on three organisms. // *J Wound Care* 2003; 12(3): 101-7.

140. Thomas S, McCubbin P. An in vitro analysis of the antimicrobial properties of 10 silver containing dressings. // J Wound Care 2003; 12(8): 305-08.

141. Wunderlich U, Orfanos CE. Treatment of venous ulcers cruris with dry wound dressings. Phase overlapping use of silver impregnated activated charcoal xerodressing. // Hautarzt 1991; 42(7): 446-50.

142. Tebbe B, Orfanos CE. Therapy of leg ulcers and decubitus ulcers with a xero-dressing: modern wound dressings with antibacterial activity. // H+G Brand (Special Edition) 1996; 71(9): 11-13.

143. Bornier C, Jeannin C. Clinical trials with ACTISORB--carried out on 20 cases of complex wounds. // Soins Chir 1989; (99): 39-41.

144. 10th European Wound Management Association conference, 2001; Dublin. Cassino R, Ricci E, Carousone A. Management of infected wounds: a review of antibiotic and antiseptic treatments (Poster presentation)

145. Sibbald RG, Browne AC, Coutts P, Queen D. Screening evaluation of an ionized nanocrystalline silver dressing in chronic wound care. // Ostomy Wound Manage 2001; 47(10): 38-43.

146. Wright JB, Lam K, Olson ME, Burrell RE. Is antimicrobial efficacy sufficient? A question concerning the benefits of new dressings. // Wounds 2003; 15(5): 133-42.

147. Müller G, Winkler Y, Kramer A. Antibacterial activity and endotoxin-binding capacity of Actisorb Silver 220. // J. Hosp. Infect. 2003; 53(3): p. 211- 214.

148. Сергеев Б.М., Кирюхин М.В., Прусов А.Н., Сергеев В.Г. Получение наночастиц серебра в водных растворах полиакриловой кислоты. // Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия. 1999. т. 40. №2, с. 129-134.

149. US Patent Application 20040116551 Terry Richard N. June 17, 2004. Antimicrobial compositions containing colloids of oligodynamic metals

150. US Patent 5,817,325 Sawan , et al. October 6, 1998. Contact-killing antimicrobial devices

151. US Patent 6,180,584 Sawan, et al. January 30, 2001. Disinfectant composition providing sustained residual biocidal action

152. William A. Rutala and David J. Weber. New Disinfection and Sterilization Methods. // Emerging Infectious Diseases. Vol. 7, No. 2, March–April 2001, pp. 348-353.

153. US Patent 6,605,751 Gibbins; Bruce L. Et al. August 12, 2003. Silver-containing compositions, devices and methods for making

154. US Patent 6,716,895 Terry; Richard N. April 6, 2004. Polymer compositions containing colloids of silver salts.

155. US Patent 4,728,323 Matson; Charles J. March 1, 1988. Antimicrobial wound dressings

156. Adams A.P., Santschi E.M., Mellencamp M.A. Antibacterial properties of a silver chloride-coated nylon wound dressing. // *Vet Surg.* 1999 Jul-Aug;28(4):219-25.

157. Lansdown A.B. Silver. I: Its antibacterial properties and mechanism of action. // *J. Wound Care.* 2002 Apr;11(4):125-30.

158. Howard S. Carr, Theodore J. Wlodkowski and Herbert S. Rosenkranz. Silver Sulfadiazine: In Vitro Antibacterial Activity. // *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 1973, Nov. Vol. 4, No. 5, P. 585-587.

159. Micheels, V., V. Moray and A. Castermans. A ten year retrospective study of sepsis in severely burned patients treated with or without silver sulfadiazinate. // *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery.* 1979. 13: 85-87.

160. Rosenkranz, Herbert S. et al. Properties of silver sulfadiazine-resistant *Enterobacter cloacae*. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1974. 5(2), 199-201.

161. Heggors JP, Robson MC. The emergence of silver sulphadiazine resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. // *Burns* 1978; 5: 184-87.

162. Hendy AT, Smith IO. Silver resistant *Enterobacteriaceae* from hospital patients. // *Can J Microbiol* 1979; 25: 915-21.

163. Khor S.Y., Jegathesan M. Heavy metal and disinfectant resistance in clinical isolates of gram-negative rods. // *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1983 Jun;14(2):199-203.

164. Брызгунов В.С., Липин В.Н., Матросов В.Р., Наумовна Е.К. // Науч. труды Казан. Мед. Ин-та, 1964, № 14, с. 38-42.

165. US Patent Application 20050061678. Holladay, Robert J.; et al. Treatment of humans with colloidal silver composition. March 24, 2005.

166. Momcilovic D. Topical agents used in the treatment of burns. // *Med Pregl.* 2002 Mar-Apr;55(3-4):109-13.

167. O'Meara SM, Cullum NA, Majid M, Sheldon TA. Systematic review of antimicrobial agents used for chronic wounds. // *Br J Surg* 2001; 88(1): 4-21.

168. Burrell R.E. A scientific perspective on the use of topical silver preparations. // *Ostomy Wound Manage.* 2003 May;49 (5A Suppl): 19-24.

169. Cervantes C, Chavez K, Vaca S. Mechanisms of bacterial resistance to heavy metals. // *Rev Latinoam Microbiol.* 1991 Jan-Mar;33(1):61-70.
170. US Patent 6123925. Barry; John E.; Trogo; Jeffrey A. Antibiotic toothpaste July 27, 1998
171. Ovington L.G. The truth about silver. // *Ostomy Wound Manage.* 2004 Sep;50 (9A Suppl): 1-10.
172. Аргюхов И.В., Кеменов В.Н., Нестеров С.Б. // Материалы конф. «Вакуумная наука и техника» -М., 2002 – С. 244-247.
173. Антонов А.Р., Склянов Ю. И. //Материалы конф. «Нанотехнологии и наноматериалы для биологии и медицины» - Новосибирск. 2007. – С. 3-11.
174. Медведева Н.В., Ипатова О.М., Иванов Ю.Д. и др. // *Биомед. Химия.* – 2006.-Т.52. вып. 6. – С. 529-546.
175. Freitas R.A. // *Nanomedicine.* – 1999. – Vol. 1. – P. 204-220.
176. Улащик, Владимир Сергеевич физиотерапия; Наночастицы и нанотехнологии в медицине / В. С. Улащик // *Здравоохранение.* - 2009. - N 2. - С. 4-10.
177. Yamamoto Y., Miura T., Teranishi T. et. al. // *Phys. Rev. Lett.* – 2004. – Vol. 93. P. 116801-116811.
178. Moghimi M., Hunter A., Murray J. // *FASEB J.* – 2005. – Vol.19. – P. 311-330.
179. Сейфулла Р.Д., Тимофеев А.Б., Орджоникидзе З. Г. И др. // *Эксперим. и клинич. фармакология.* – 2008. – Т. 71. №1. –С. 61-69.
180. Oliver J. et. al. // *Pharm. Res.* – 2006. – Vol. 307, №1. – P. 93-102.
181. Hughes G. // *Nanomedicine.* – 2005. –Vol.1. –P. 22-30.
182. Groneberg D., Giersig M., Welte T., Pison U. // *Curr. Drug Targets.* – 2006. – Vol. 7. – P. 643-648.
183. Oberdorster G., Oberdorster E., Oberdorster J. // *Environ. Health Perspect.* -2005. –Vol. 113. № 7. –P. 823-839.
184. Дурнев А.Д. // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* – 2008. –Т.145, №1. – С. 78-80.
185. Курляндский Б.А. // *Токсикол. вестн.* – 2007. - №6.- С. 57-58.
186. Горбик П.П., Чехун В.Ф., Шпак А.П. // Физико-химические и медико-биологические аспекты создания полифункциональных нанокompозитов и нанороботов. Тез. конф. Нанорозмірні системи. Будова властивості-технології. - К., 2007. С. 422.
187. Дубок В.А., Шинкарук А.В. // Классификация биологических свойств неорганических биоматериалов как основа их усовершенствования

вания и применения. Тез. конф. Нанорозмірні системи. Будова - властивості-технології. - К., 2007. С. 24.

188. Мовчан Б.А. // Электронно-лучевая нанотехнология и новые материалы в медицине - первые шаги. Вісн. фармакол. і фармації. - 2007. - №12. С. 5-13.

189. Москаленко В.Ф., Розенфельд Л.Г., Мовчан Б.О., Чекман І.С. // Нанотехнології, наномедицина, нанофармакологія: стан, перспективи наукових досліджень, впровадження в медичну практику. І нац. конгр. Человек и лекарство - Украина. -К., 2008. С. 167-168.

190. Рамбиди Н.Г. Нанотехнологии и молекулярные компьютеры. -М.: ФИЗМАТ-ЛИТ, 2007. С. 256.

191. Чекман І.С., Ніцак О.В. //Нанофармакологія: стан та перспективи наукових досліджень. Вісн. фармакол. та фармації. - 2007. - № 11. С. 7-10.

192. Нанотехнология в ближайшем десятилетии. //Прогноз направления исследований. Под ред. М. Роко, Р. Уильямса, П. Аливисатоса. - Москва: Мир, 2002. С. 292.

193. Xia Y., Xiong Y., Lim B., Skrabalak S.E. Angew. //Shape-Controlled Synthesis of Metal Nanocrystals: Simple Chemistry Meets Complex Physics. Chem. Int. Ed. 2009. Vol. 23. №15. P. 60 - 103.

194. Губин, С.П. Юрков Г.Ю., Катаева Н.А. //Микрогранулы и наночастицы на их поверхности. Неорг. материалы. 2005. Т. 41. № 10. С. 1159 - 1175.

195. Богословская О.А., Глущенко Н.Н., Ольховская И.П. и др. // Наночастицы меди биофункциональные агенты для клеток про- и эукариотов. Тез. конф. Нанорозмірні системи. Будова-властивості-технології. - К., 2007. С. 413.

196. Володина Л.А., Ольховская И.П. //К механизму токсического действия наночастиц меди на бактерии Escherichia coli. Тез. конф. Нанорозмірні системи. Будова-властивості - технології. -К., 2007. С. 441.

197. Ткаченко М.Л., Жиякина Л.Е., Мошенский Ю. В. //Лекарственные эвтектики как перспективные материалы для фармацевтической технологии. Тез. конф. Нанорозмірні системи. Будова-властивості-технології. -К., 2007. С. 440.

198. Chen X., Schluesener H.J. Nanosilver: a nanoproduсt in medical application // Toxicol. Lett. - 2008. - V. 176, №1. P. 1-12.

199. Creighton J.A., Blatchford C.G., Albrecht M.G. Plasma resonance enhancement of Raman scattering by pyridine adsorbed on silver or gold

sol particles of size comparable with excitation wavelength. // J. Chem. Soc. Faraday Trans. (1979) v. 75, p. 790-798.

200. Lee P.C., Meisel D. //Adsorption and surface-enhanced Raman of dyes on silver and gold sols. J. Phys. Chem. 1982, V. 86, P. 3391-3395.

201. Зак В.И., Попов В.Н. Микроэлементы в медицине. -М.: Просвещение, 1973. С. 280.

202. Кульский Л.А. Серебряная вода. - К.: Освита, 1977. С. 176.

203. Максимов М.М. Очерк о серебре. - М.: Недра, 1981. С. 120.

204. Jain, P. Potential of silver bacterial water filter /P. Jain, T. Pradeep // Biotechnology and bioengineering. 2005. - V. 90. N 1. P. 59-63.

205. Lee, H.J., Jeong S.H. //Bacteriostatic and skin innocuousness of nanosize silver colloids on textile fabrics. Textile Res. J. 2005. V. 75 (7). P. 551-556.

206. Morones J.R., Morones J.R., Elechiguerra J.L., Camacho A. //The bacterial effect of silver nanoparticles. Nanotechnology. 16. 2005. P. 2346-2353.

207. Song, C., Lin Y., Hu Z. //Formation of silver nanoshells on latex spheres. Nanotechnology. 15. 2004. P. 962-965.

208. Chou, K-S., Huang K-C., Lee H-H. //Fabrication and sintering effect on the morphologies and conductivity of nano Ag particle films by the spin coating methods. Nanotechnology 16. 2005. P. 779-784.

209. Lu Y., Mei Y., Drechsler M., Ballauff M. //Thermosensitive core-shell particles as carriers for Ag nanoparticles: modulating the catalytic activity by a phase transition in networks. Angew. Chem. Int. Ed. 2006. 45. P. 813-816.

210. Sondi I., Goia D.V., Matijevic E.V. //Preparation of highly concentrated stable dispersions of uniform silver nanoparticles. Journal of colloid and interface science. 260. 2003. P. 75-81.

211. Wand Y., Li Y., Zhang G., An D., Wang C. //A convenient route to polyvinyl pyrrolidone silver nanocomposite by electrospinning. Nanotechnology. 17. 2006. P. 3304-3307.

212. Pileni, M.P. //Fabrication and physical properties of self organized silver nanocrystals. Pure Appl. Chem. V. 72. N 1 - 2. 2000, P. 53-65.

213. Oates T., Mucklich A. //Evolution of plasmon resonances during plasma deposition of silver nanoparticles. Nanotechnology. 16. 2005. P. 2606-2611.

214. Lu J., Moon K-S., Xu J., Wong C.P. //Synthesis and dielectric properties of novel high-K polymer composites containing in-situ formed

silver nanoparticles for embedded capacitor applications. *J. Mater. Chem.* 2006. 16. P. 1543-1548.

215. Натансон Э.М., Улберг З.Р. //Коллоидные металлы и металло-полимеры. Киев: Наукова думка, 1971, С. 348.

216. Свиридова В.В. //Химическое осаждение металлов из водных растворов / Под ред. Минск: Изд. Минск. гос. унив., 1987, С. 270.

217. Брауэра Г. //Руководство по неорганическому синтезу. Под ред. М.; Мир, 1985. Т. 4. С. 1061, 1086, 1102.

218. Kavet I., Nagy J.B., Deroune E.G. //Proc. 4th International Symposium. Amsterdam, 1987, P. 505-517.

219. Ченга Р., Фуртана Т. //Гигантское комбинационное рассеяние. Под ред. М.: Мир, 1984. С. 311-320.

220. Логинов А.В., Горбунова В.В., Бойцова Т.Б. //Методы получения металлических коллоидов. Журнал общей химии. 1997, Т. 67. Вып.2. Стр. 189-200.

221. Turkevich J., Stevenson P.C., Hiller J. //A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold. *Discuss. Faraday Soc.* 1951, V. 11, P. 55.

222. Guenter Schmid. Large clusters and colloids. Metals in the embryonic state. *Chem. Rev.* 1992, V. 92, P. 1709-1727.

223. Jin R., Cao Y.W., Mirkin C.A., Kelly K.L., Schatz G.S., Zheng J.G. // Photoinduced conversion of silver nanospheres to nanoprisms. *Science*, 2001, V. 294, P. 1901.

224. Tripathi G.N.R., Clements M.J. Adsorption of 2-Mercaptopyrimidine on Silver Nanoparticles in Water. *Phys. Chem. B*, 2003, V. 107, P. 11125-11132.

225. Evanoff D.D., Chumanov Jr. G. Synthesis and Optical Properties of Silver Nanoparticles and Arrays. *ChemPhysChem*, 2005, V. 6, P. 1221.

226. Свиридов В.В., Воробьева Т.Н., Гаевская Т.В., Степанова Л.И. Химическое осаждение металлов из водных растворов. //Минск: Издательство «Университетское». 1987, С. 270.

227. Звиденцова Н.С., Подлегаева Л.Н., Гончарова К.А., Демьянова Е.О. // Исследование условий получения ультрадисперсных частиц серебра и золота при химическом осаждении. Журнал Вестник Кеморовского государственного университета, №2, 2008, Стр. 77-79.

228. Губин С.П., Катаева Н.А. //Коорд. химия, 2006, т.32, №12, с.883-893.

229. Yonezawa T., Onoue S., Kimizuka N. "Preparation of Highly

Positively Charged Silver Nanoballs and Their Stability” *Langmuir*, 2000, V. 16, P. 5218-5220.

230. Liu J., Lee J.-B., Kim D.-H., Kim Y. Preparation of high concentration of silver colloidal nanoparticles in layered laponite sol. // *Colloids Surf. A.* (2007) v. 302, p. 276-279.

231. Doty R.C., Tshikhudo T.R., Brust M., Fernig D.G. Extremely stable water- soluble Ag nanoparticles. *Chemistry of Materials*. 2005, vol 17, issue 18 pp 4630-4635.

232. Zou X., Bao H., Guo H., Zhang L., Qi L., Jiang J., Niu L., Dong S. Mercaptoethune sulfonate protected, water-soluble gold and silver nanoparticles: Syntheses, characterization and their building multilayer films with polyaniline via ion-dipole interactions// *J. Colloid Interface Sci.*, 2006, V. 295, P. 401-408.

233. Садакбаева Ж.К., Ибраева Ж.Е., Ермолаев В.Н., Абдулин Х.А., Кудайбергенов С.Е. // *Механохимический синтез наночастиц серебра*, Вестник Каз НТУ, 2010, №4. Стр. 20-26.

234. Сергеев Г.Б. // *Нанохимия*. М.: МГУ, 2003, С. 288.

235. Сергеев Б.М., Кирюхин М.В., Прусов А.Н., Сергеев В.Г. // Получение наночастиц серебра в водных растворах полиакриловой кислоты. Вестник МГУ, серия Химия, 1999, Т. 40, № 2, С. 129-133.

236. Кирюхин М.В., Сергеев Б.М., Прусов А.Н., Сергеев В.Г. // Фотохимическое восстановление катионов серебра в полиэлектритной матрице. Высокомолекулярные соединения, Серия Б, 2000, т.42, № 6, С. 1069-1073.

237. Кирюхин М.В., Сергеев Б.М., Прусов А.Н., Сергеев В.Г. //Образование несферических наночастиц серебра при фотовосстановлении катионов в присутствии частично декарбоксилированной полиакриловой кислоты. Высокомолекулярные соединения, Серия Б, 2000, т.42, №6, С. 2171-2176.

238. Аббасова Р.Ф., Исмаилов З.И., Вейсова С.М., Шихалибейли Ш.Ш., Ильяслы Т.М. //Получение наночастиц серебра в водных растворах полиакриловой кислоты и их агрегация при фотохимическом восстановлении. *Baki universitetinin xeberleri*, № 3, 2009, Стр. 37-41.

239. Логинов А.В., Горбунова В.В., Бойцова Т.Б. //Методы получения металлических коллоидов. *Журнал общей химии*. 1997. Т.67, Вып. 2, Стр. 189-200.

240. Toshima N., Tacahashi T. Colloidal noble metal catalysts, protected by surfactant micelles. Regio-selectivity in the hydrogenation of unsaturated fatty acids unorganized media // *Chem. Lett.* 1988. -N.4. -P. 573-576.

241. Помогайло А.Д., Розенберг А.С., Уфлянд И.Е. //Наночастицы металлов в полимерах. М., 2000.

242. Литманович А.А., Паписов И.М. Получение нанокомпозитов в процессах контролируемых макромолекулярными псевдоматрицами // Высокомолек. соед Сер. Б,- 1997,- Т. 39,- № 2,- С. 323-326.

243. Grohn F., Bauer, B. J.; Akpalu, Y. A.; Jackson, C. L.; Amis, E. J. Dendrimer Templates for the Formation of Gold Nanoclusters // *Macromolecules*. 2000. V. 33. P. 6042.

244. Miyazaki A., Nakano Y. "Morphology of Platinum Nano Particles Protected by poly(N-isopropylacrylamide) // *Langmuir*. 2000, 16. P. 7109-7111.

245. Ahmadi TS, Wang ZL, Green TC, Henglein A, El-Sayed MA. Shape-controlled synthesis of colloidal platinum nanoparticles. *Science*. 1996;272:1924–1926.

246. Petroski J.M., Wang Z.L., Green T.C., El-Sayed M.A. Kinetically controlled growth and shape formation mechanism of platinum nanoparticles.//*J. Phys. Chem. B* 1998, 102. P. 3316.

247. Duff Daniel G., Edwards Peter P., Johnson Brian F.G. Formation of a Polymer-Protected Platinum Sol: A New Understanding of the Parameters Controlling Morphology// *J. Phys. Chem.*, 1995, V. 99 (43), pp. 15934–15944.

248. Mayer A., Antonietti M. Investigation of polymer-protected noble metal nanoparticles by transmission electron microscopy: control of particle morphology and shape // *Colloid Polym. Sci.* 1998. Vol. 276. N 9. P. 769-779.

249. H. H. Huang, X. P. Ni, G. L. Loy et al., "Photochemical formation of silver nanoparticles in poly(N-vinylpyrrolidone)," *Langmuir*, vol. 12, no. 4, pp. 909–912, 1996.

250. Strauss U.P., Begala A.J. //ACS Symp. Ser. 1980, V. 187. P. 327.

251. Ershov B.G., Henglein A. Time-Resolved Investigation of Early Processes in the Reduction of Ag⁺ on Polyacrylate in Aqueous Solution//*J. Phys. Chem. B* 1998, V. 102. P. 10663.

252. Кирюхин М.В., Сергеев Б.М., Прусов А.Н., Сергеев В.Г. Фотохимическое восстановление катионов серебра в полиэлектритной матрице.//Высокомолек. Соед. Серия Б. 2000. Т. 42. С. 1069.

253. Yonezawa Y., Sato T., Ohno M., Hada H. Photochemical formation of colloidal metals//*J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1.* 1987, V. 83. P. 1559.

254. Kapoor S. //Modification of Silver Particles / S. Kapoor // *Langmuir*. 1998. - N. 14. - P. 1021 - 1025.

255. Mostafavi M., Delcourt M.O., Picq G. //Study of the interaction between polyacrylate and silver oligomer clusters, Radiat. Phys. Chem.1993, V. 41. P. 453.

256. Siiman O., Bumm L. A., Callaghan R., Blatchford C. G., Kerker M. Surface-enhanced Raman scattering by citrate on colloidal silver//J. Phys. Chem. 1983, V. 87. P. 1014.

257. Wang W., Chen X., Efrima S. //Silver Nanoparticles Capped by Long-Chain Unsaturated Carboxylates J. Phys. Chem. B. 1999, V. 103. P. 7238.

258. Загорский В.В., Петрухина М.А., Сергеев Г.Б., Розенберг В.И., Харитонов В.Г. //Способ получения пленочных материалов, содержащих кластеры металлов. Патент 2017547. 1994.

259. Sergeev G., Zagorsky V., Petrukhina M. «Nanosize metal particles in poly-(para)xylylene films obtained by low temperature co-deposition»//J. Mater.Chem. 1995. V. 5. P.31-34.

260. Sergeev G.B., Gromchenko I.A., Petrukhina M.A., Prusov A.N., Sergeev B.M., Zagorsky V.V. //J. Macromol. Symp. 1996, V. 106. P. 311-316.

261. Самченко Ю.М., Пасмурцева Н.А., Ульберг З.Р. Гидрогелевый нанореакторы медицинского назначения //Доклад Национальной Академии Наук Украины, №2, 2007, Стр. 146-150.

262. Кирюхин М.В. Синтез наночастиц серебра в водных растворах поликарбоновых кислот: Дис. ... канд. хим. наук. М., 2002.

263. Сергеев Б.М., Кирюхин М.В., Бахов Ф.Н., Сергеев В.Г. // Фотохимический синтез наночастиц серебра в водных растворах поликарбоновых кислот. Влияние полимерной матрицы на размер и форму частиц. Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2001. Т. 42. № 5. С. 308-314.

264. Будтова Т.В., Бельникович Н.Г., Сулейменов И.Э., Френкель С.Я. // Перераспределение концентрации низкомолекулярных солей металлов в присутствии сильнонабухающих полиэлектролитных гидрогелей, Высокомолекулярные соединения, Том (А)34 1992, №5, Стр. 100-106.

265. Васильков А.Ю., Никитин Л.Н., Наумкин А.В., Волков И.О., Бузин М.И., Абрамчук С.С., Бубнов Ю.Н., Толстопятков Е.М., Гракович П.Н., Плескачевский Ю.М. //Золото- и серебросодержащий волокнистопористый политетрафторэтилен, полученный с использованием лазерного излучения, сверхкритического диоксида углерода и металло-парового синтеза. НАНО статьи, Российские нанотехнологии, Том 4, № 9-10, 2009, Стр. 52-56.

266. Шмаков С.Н. Синтез и свойства наночастиц металлов, стабилизированных водорастворимыми полимерами: автореф. дисс. на соискание уч. степени канд. химических наук: 02.00.06. -Республика Казахстан Алматы: Институт химических наук им. А.Б. Бектурова КН МОН РК, 2009.

267. Зезин А.Б., Кабанов Н.М., Кокорин А.И., Рогачева В.Б. //Высокомолек. соед. 1977, Т. А19, №1. С.118.

268. Кабанов Н.М., Кокорин А.И., Рогачева В.Б., Зезин А.Б. Исследование структуры тройного полимер-металлического комплекса полиакриловая кислота полиэтиленимин - медь (II) . - Высокомолек. соед., 1979, т.А 21, № I, с. 209-216.

269. Зезин, В. А. Кабанов. Исследование структуры тройного полимер-металлического комплекса полиакриловая кислота- Cu^{2+} -поли-4-винилпиридин.//Высокомолек. соед. 1979. Т.А21. №8. С.1891-1896.

270. Зезин А.Б., Рогачева В.Б., Валуева С.П., Никонорова Н.И., Зансохова М.Ф., Зезин А.А. //От тройных интерполиэлектролит-металлических комплексов к наноккомпозитам полимер-металл. Российские нанотехнологии, Том 1, № 1-2, 2006, Стр. 191-200.

271. Шабатина Т.И., Вовк Е.В., Тимошенко В.А., Морозов Ю.Н., Сергеев Г.Б. //Комплексообразование и рост нанокластеров в системах металл-мезогенные цианобифенилы. Вестн. Моск. Университета, Серия 2. Химия, 2001, Т. 42. №5. Стр. 314-317.

272. Стаханова С.В., Никонорова Н.И., Занегин В.Д., Луковкин Г.М., Волынский А.Л., Бакеев Н.Ф. //Получение металлосодержащих композитов на основе пористого полипропилена. Высокомолекулярные соединения, Том (А) 34, 1992, №2, Стр. 133-140.

273. Бойцова Т.Б., Горбунова В.В., Логинов А.В. //Получение и эволюция кластеров серебра в матрицах различной жесткости, Журнал общей химии, 1997, Т. 67, Вып.10, Стр. 1741-1742.

274. Якимович Н.О., Синтез и свойства полимерных наноккомпозитов на основе метакрилатов и хитозана, содержащих наночастицы золота, и органо-неорганических композитов на основе поли(титаноксида). автореф. дисс. на соискание уч. степени канд. химических наук: 02.00.06. Нижегородском государственном университете им. Н.И. Лобачевского. -2008.

275. Гусев А.И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии. -М: ФИЗМАТ-ЛИТ, 2007. С. 416.

276. Alt V., Bechert T., Steinrücke P. Et al. An in vitro assessment of

the antibacterial properties and cytotoxicity of nanoparticulate silver bone cement //Biomaterials. – 2004, V. 25, №18. P. 4383-4391.

277. Melaiye A., Sun Z., Hindi K. et al. Silver(I)-imidazole cyclophane gem-diol complexes encapsulated by electrospun tceophilic nanofibers: formation of nanosilver particles and antimicrobial activity//J. Am. Chem. Soc. – 2005, -V. 127, №7. P. 2285-2291.

278. Braydich-Stolle L., Hussain S., Schlager J. Cytotoxicity of nanoparticles of silver in mammalian cells. –Toxicological Sciences, 2005, P. 380.

279. Soni I., Salopek-Bondi B. Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on E. coli as a model for Gram-negative bacteria //J. Colloid Interface Sci. - 2004. - №27. P. 70-82.

280. Woraz K. Antimicrobial property of silver //Toxicol. - 2001. - №12. P. 89-93.

281. Chen D., Xi T., Bai J. Biological effects induced by nanosilver particles: in vivo study//Biomed. Mater. - 2007. - V.3, №2. P. 126-128.

282. Morones, J. R., J. L. Elechiguerra, A. Camacho, K. Holt, J. B. Kouri, J. T. Ramirez, and M. J. Yacaman. The bactericidal effect of silver nanoparticles. Nanotechnology 2005, V. 16. P. 2346-2353.

283. Allpress J.G., Sanders J.V. //Surf. Sci. (1967), 7, P. 1

284. Hatchett D. W. and White H. S., “Electrochemistry of Sulfur Adlayers on the Low-Index Faces of Silver,” J. Phys. Chem., 1996, V. 100, P. 9854-9.

285. Ajayan P.M., Marks L.D. “Quasimelting and phases of small particles”//Phys. Rev. Lett., 1988, 60, p. 585-587.

286. Ivan Sondi and Branka Salopek-Sondi, Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on E. coli as a model for Gram-negative bacteria//J. Colloid Interface Sci., 2004, V. 275, P. 177.

287. Elechiguerra J.L., Burt J.L., Morones J.R., Camacho-Bragado A., Gao X., Lara H. H, Yacaman M. J. «Interaction of silver nanoparticles with HIV-1» J. Nanobiotechnol., 2005, 3:6, P. 1.

288. Lok C.-N., Ho C.-M., Chen R., He Q.-Y., Yu W.-Y., Sun H., Tam P. K.-H., Chiu J.-F., Che C.-M. Silver Nanoparticles: Partial Oxidation and Antibacterial Activities//J. Biol. Inorg. Chem. 2007, V. 12, P. 527-534.

289. Panacek A, Kvitek L, Pucek R, Kolar M, Vecerova R, Pizurova N, Sharma V K, Nevecna T, Zboril R; Silver Colloid Nanoparticles: Synthesis, Characterization, and Their Antibacterial Activity, J. PHYS CHEM B, 2006, V. 110, N. 33, P. 16248-16253.

290. Messner P., Pum D., Sara M.// Nano-sized crystalline bacterial cell surface layer (S-layer) proteins. *Angew. Chem., Int. Ed.* (1999), 38, 1034.

291. Silver S, Phung Le T, Silver G. Silver as biocides in burn and wound dressings and bacterial resistance to silver compounds. *J Ind Microbiol Biotechnol.* 2006, V. 33(7). P. 627-634.

292. Clement J.L., Jarrett P.S., Antibacterial Silver Metal Based Drugs 1994. V.1(5-6). P. 467-482.

293. Messner P., Pum D., Sara M.// Nano-sized crystalline bacterial cell surface layer (S-layer) proteins. *Angew. Chem., Int. Ed.* (1999), 38, 1034.

294. Gupta A., Matsui K., Lo J. F. and Silver S. Molecular basis for resistance to silver cations in Salmonella. *Nat. Med.* 1999, V. 5, P. 183-188.

295. Li XZ., Nikaido H., Williams K.E. Silver-resistant mutants of *Escherichia coli* display active efflux of Ag^+ and are deficient in porins//*J. Bacteriol.*, 1997. V. 179, N. 19, P. 6127-32.

296. Shahverdi A.R., Fakhimi A., Shahverdi H.R., Minaian S. Synthesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotics against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* // *Nanomedicine*, 2007, V. 3, N. 2, P. 168-71.

297. Fu J., Ji J., Fan D., Shen J. Construction of antibacterial multilayer films containing nanosilver via layer-by-layer assembly of heparin and chitosan-silver ions complex. *J. Biomed. Mater. Res.*, 2006, Part A, 79A, P. 665.

298. Rhim, JW, Hong, SI, Park, HW and Ng, PKW //Preparation and characterization of chitosan-based nanocomposite films with antimicrobial activity. *J. Agric. Food Chem.* 2006, V. 54: P. 5814-5822.

299. Lee H.J., Yeo S.Y., and Jeong S.H., Antibacterial Effect of Nanosized Silver Colloidal Solution on Textile Fabrics, *J. Mater. Sci.*, 2003, V. 38, P. 2199-2204.

300. Ye W.J., Leung M.F., Xin J., Kwong T.L., Lee D.K.L., Li P. Novel core-shell particles with poly(w-butyl acrylate) cores and chitosan shells as an antibacterial coating for textiles. II *Polymer* (2005) V. 46, P. 10538-10543.

301. Dubas, S.T., Kumlangdudsana, P., Potiyaraj, P., Layer-by-layer deposition of antimicrobial silver nanoparticles on textile fibers, *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Aspect.* 2006. V. 289. P. 105-109.

302. Lee H.J., Jeong S.H. //Bacteriostasis and Skin Innoxiousness of Nanosize Silver Colloids on Textile Fabric. *Textile Research Journal.* 2005, V. 75. P. 551.

303. Мячина Г.Ф., Фадаеева Т.В., Коржова С.А., Конькова Т.В., Поздняков А.С., Ермакова Т.Г., Сухов Б.Г., Трофимов Б.А. Антимикробная активность нанокompозитов серебра и поли-1-винил-1,2,4-триазола. Rusnanotech, международный форум по нанотехнологиям, 6-8 октябрь, 2010.

304. Трофимов Б.А., Сухов Б.Г., Александрова Г.П., Медведева С.А., Грищенко Л.А., Малькина А.Г., Феоктистова Л.П., Сапожников А.Н., Дубровина В.И., Мартынович Е.Ф., Тирский В.В., Семенов А.Л. Нанокompозиты с магнитными, оптическими, каталитическими и биологически-активными свойствами на основе арабиногалактана. ДАН. 2003. Т. 293. №5. С. 634-635.

305. Грищенко Л.А., Медведева С.А., Александрова Г.П., Феоктистова Л.П., Сапожников А.Н., Сухов Б.Г., Трофимов Б.А. Окислительно-восстановительные реакции арабиногалактана с ионами серебра и формирование композитов //ЖОХ. -2006, Т. 76, вып.7. С. 1159-1166.

306. Сухов Б.Г., Александрова Г.П., Грищенко Л.А., Феоктистова Л.П., Сапожников А.Н., Пройдакова О. А., Тьков А.В., Медведева С.А., Трофимов Б.А. Нанобиокompозиты благородных металлов на основе арабиногалактана: получение и строение. Журнал структурной химии. - 2007. – Т. 48, № 5. – С.979-984. Имп.факт. 1.167.

307. Александрова Г.П., Сухов Б.Г., Грищенко Л.А., Фадеева Т.В., Корякина Л.Б., Дубровина В.И., Иванова Т.А., Витязева С.А., Медведева С.А., Трофимов Б.А. Наноструктурные металлосодержащие биосовместимые материалы-новые потенциальные антимикробные средства// Нанотехнологии и наноматериалы для биологии и медицины: сб. материалов научно-практич. конф. с межд. участ., Новосибирск, 11–12 октября, 2007. – 2007. – Ч. 1. – С. 172–176.

308. Крутяков Ю.А., Артемов А.В., Оленин А.Ю., Иванов М.Н., Шеляков О. В. Получение бактерицидных пленок полиэтилентерефталата, модифицированных наночастицами серебра. Краткие сообщения, Российские нанотехнология. Том. 3. №11-12, 2008, Стр. 123-128.

309. Сердюк А.М., Михиенкова А.И., Сурмашева Е.В., Корчак Г.И. Антимикробная активность наночастиц серебра в стабилизированных растворах и в композиционной системе на основе высокодисперсного кремнезема. «Профилактична медицина», №4(8), 2009, Стр.12-16.

310. O'Neill MA, Vine GJ, Beezer AE, Bishop AH, Hadgraft J, Labetoulle C, Walker M, Bowler PG. Antimicrobial properties of silver-containing wound dressings: a microcalorimetric study. // Int J Pharm 2003; V. 263, N. 1-2, P. 61-8.

311. Furr JR, Russell AD, Turner TD, Andrews A. Antibacterial activity of Actisorb Plus, Actisorb and silver nitrate. // J Hosp Infect 1994; V. 27, N. 3 P. 201-8.

312. Lansdown AB, Jensen K, Jensen MQ. Contreet Foam and Contreet Hydrocolloid: an insight into two new silver-containing dressings. // J. Wound Care 2003; V. 12, N. 6, P. 205-10.

313. Wright JB, Hansen DL, Burrell RE. The comparative efficacy of two antimicrobial barrier dressings: in vivo examination of two controlled release silver dressings. // Wounds 1998; V. 10, N. 6, P. 179-88.

314. Thomas S, McCubbin P. A comparison of the antimicrobial effects of four silver-containing dressings on three organisms. // J. Wound Care 2003; V. 12, N. 3, P. 101-7.

315. Thomas S, McCubbin P. An in vitro analysis of the antimicrobial properties of 10 silver containing dressings. // J. Wound Care 2003; V. 12, N. 8, P. 305-08.

316. Wunderlich U, Orfanos CE. Treatment of venous ulcers cruris with dry wound dressings. Phase overlapping use of silver impregnated activated charcoal xerodressing. // Hautarzt 1991; V. 42, N. 7, P. 446-50.

317. Tebbe B, Orfanos CE. Therapy of leg ulcers and decubitus ulcers with a xero-dressing: modern wound dressings with antibacterial activity. // H+G Brand (Special Edition) 1996; V. 71, N. 9, P. 11-13.

318. Bornier C, Jeannin C. Clinical trials with ACTISORB-carried out on 20 cases of complex wounds. // Soins Chir 1989; (99): P. 39-41.

319. 10th European Wound Management Association conference, 2001; Dublin. Cassino R, Ricci E, Carousone A. Management of infected wounds: a review of antibiotic and antiseptic treatments (Poster presentation).

320. Sibbald RG, Browne AC, Coutts P, Queen D. Screening evaluation of an ionized nanocrystalline silver dressing in chronic wound care. // Ostomy Wound Manage 2001; V. 47, N. 10, P. 38-43.

321. Wright JB, Lam K, Olson ME, Burrell RE. Is antimicrobial efficacy sufficient? A question concerning the benefits of new dressings. // Wounds 2003; V. 15, N. 5, P. 133-42.

322. Müller G, Winkler Y, Kramer A. Antibacterial activity and endotoxin-binding capacity of Actisorb Silver 220. // J. Hosp. Infect. 2003; V. 53, N. 3, P. 211-4.

323. Антонов С. Ф., Парамонов Б. А., Дробица В. П., Рыбальченко О. В., Шляков А. М. Биосовместимые структуры, содержащие нанокластеры серебра и их применение для лечения ожогов и язв: исследо-

вание безопасности биоактивности.//Международный форум по нанотехнологиям. Москва:«Роснанотех», 2008. - Сб. тез. докл. - Том 1.- С. 134-135.

324. Вохидова Н.Р., Мамедов Н., Милушева Р.Ю.,*Власова Е.Н., Рашидова С.Ш. Получение наноструктурных металлокомплексов хитозана *Bombyx mori* и их биологически активные свойства. Республиканская конференция, Ташкент, 8-9 ноября 2012 г.

325. Вохидова Н.Р., Пирниязов К.К., Ашуров Н.Ш., Карева Н.Д., Рашидова С.Ш. Синтез и исследование наноструктурных металлокомплексов хитозана *Bombyx mori*. VII Всероссийская конференция молодых ученых , аспирантов и студентов с международным участием по химии и наноматериалам «Менделеев - 2013», апрель (принято в печать)

326. Вохидова Н.Р., Пирниязов К.К., Югай С.М., Милушева Р.Ю., Рашидова С.Ш. О формировании наночастиц кобальта в растворах хитозана *Bombyx mori*. Республиканская конференция молодых ученых, Ташкент, 12 ноября 2010 г., С.16-17.

327. Щербаков А.Б. и др. Препараты серебра: вчера, сегодня и завтра, Фармацевтический журнал, 2006, №5, С. 45-57.

328. Na-carboxymethylcellulose metal-complexes with silver ions and their nanostructured composites.

329. Антонов С. Ф., Парамонов Б. А., Дробица В. П., Рыбальченко О. В., Шляков А. М. Биосовместимые структуры, содержащие нанокластеры серебра и их применение для лечения ожогов и язв: исследование безопасности биоактивности // Международный форум по нанотехнологиям. Москва: «Роснанотех», 2008. - Сб. тез. докл. - Том 1. С. 134-135.

330. Семкина О.А., Джавахян М.А., Левчук Т.А. и др. «Вспомогательные вещества, используемые в технологии мягких лекарственных форм (мазей, гелей, линиментов, кремов)». (обзор) // Химико-фармацевтический журнал: научно-технический и производственный журнал. – 2005. – Том 39, №9. – С. 45-48.

331. Юнусов Х.Э., Сарымсаков А.А., Рашидова С.Ш. Синтез и физико-химические свойства наночастиц серебра стабилизированных раствором Na-карбоксиметилцеллюлозы // Международная конференция «Наноструктуры в полисахаридах: формирование, структура, свойства, применение», 8-9 октября 2008. Ташкент, ИХФП АН РУ, Сборник тезисов, - С. 84.

332. Губин С.П., Катаева Н.А. Коорд. химия // 2006, т. 32, № 12, С. 883-893.

333. Сарымсаков А. А. Средне- и низкозамещенная карбоксиметил-целлюлоза - получение, свойства и применение // Монография, ИХФП АН РУз. Тошкент-2005, 179 с.

334. Юнусов Х.Э., Сарымсаков А.А., Рахмонбердиев Г. Антимикробные и бактерицидные повязки на основе Na-КМЦ и нанокластерного серебра // Сборник трудов магистров. Химико технологический институт-2008. С. 272-274.

335. Роговин З.А. Химия целлюлозы. Москва Издательство «Химия» 1972. 518 с.

336. Пятницкий И.В., Сухан В.В. Аналитическая химия серебра. Издательство «Наука» Москва 1975 г. 264 с.

337. Lilia Coronato Courrol, A simple method to synthesize silver nanoparticles by photo-reduction/ Lilia Coronato Courrol, Flavia Rodrigues de Oliveira Silva, Larercio Gomes// EPUSP. - 2007. - Vol.18, №6. - P.12 - 16.

338. Логинов А.В., Горбунова В.В., Бойцова Т.Б. Методы получения металлических коллоидов // Журнал общей химии. 1997, Т. 67. Вып.2. С. 189-200.

339. Оксигенлер Б.Л., Тураева Н.Н., Юнусов Х.Э., Сарымсаков А.А., Рашидова С.Ш. “Механизм влияния ультрафиолетового облучения на рост и свойства наночастиц серебра в полимерных растворах”, Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы химии, физики и технологии полимеров» 9-10 ноября 2009 Ташкент, ИХФП АН РУ, Сборник тезисов. С. 82-85.

340. Юнусов Х.Э., Атаханов А.А., Сарымсаков А.А., Рашидова С.Ш., Лобанова К.В., Ташпулатов Ж.Ж. «Наночастицы серебра, формированные на полимерных матрицах и их бактерицидные свойства» // Фармацевтический журнал, Узбекистан 2010 г. №1. С. 55-59.

341. Степанов А. Л. «Оптические свойства металлических наночастиц, синтезированных в полимере методом ионной имплантации» (Обзор) // Журнал технической физики, 2004, том 74. вып. 2. Стр. 1-12.

342. Kreibig U., Vollmer M. Optical properties of metal clusters. Berlin: Springer. 1995.

343. Мирзоева А.Е. - Методы общей бактериологии // Москва 2002. 62 с.

344. Shahverdi A.R., Fakhimi A., Shahverdi H.R., Minaian S.

Synthesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotics against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* // *Nanomedicine*, 2007, V. 3, N. 2, P. 168-171.

345. Russell, A. D. and W. B. Hugo (1994). "Antimicrobial activity and action of silver", *Progress in Medicinal Chemistry* 31: 351-370.

346. Toshikazu, T. (1999). "Antimicrobial agent composed of silica-gel with silver complex." *Inorganic Materials* 6: 505-511.

347. Жубанов Б.А., Батырбеков Е.О., Исаков Р.М. Полимерные материалы с лечебным действием. – Алматы: Комплекс, 2000. -220.

348. Morones J.R., Elechiguerra J.L., Camacho A., Holt K. Kouri J.B., Ramirez J.T., Yacaman M.J. // The bactericidal effect of silver nanoparticles. *Nanotechnology*. 2005. V. 16. P. 2346-2353.

349. Feng, Q. L., J. Wu, et al. (2000). "A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*." *Journal of Biomedical Materials Research* 52(4): 662-668.

350. Feng, Q. L., T. N. Kim, et al. (1998). "Antibacterial effects of Ag-NaP thin films on alumina substrates." *Thin Solid Films* 335(1-2): 214-219.

351. Тарер А.А. Физико-химия полимеров. - М.: Научный мир. 2007. -573 с.

352. Юнусов Х.Э., Рашидова С.Ш., Сарымсаков А.А. «Синтез и физико-химические свойства наночастиц серебра, стабилизированных раствором Na-карбоксиметилцеллюлозы» // *Узбекский химический журнал*. 2009. - №3. - С. 15-20.

353. Лопатина Л.И., Сергеев В. Г. Влияние молекулярной массы и строения полиакриловой кислоты на образование «синего серебра» *Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия* 2010. Т.51. №5. Стр. 398-401.

354. Музалев П.А., Кособудский И.Д., Ушаков Н.М. Синтез наночастиц серебра в полиметилметакрилате. Введение в химию и физику наноразмерных объектов.- Саратов: Саратов. Техн. Ун-т.-2006. С. 80-83.

355. Юнусов Х.Э., Атаханов А.А., Ашуров Н.А., Сарымсаков А.А., Рашидова С.Ш. Физико-химические исследования производных хлопковой целлюлозы, содержащие наночастицы серебра // журнал «Химия природных соединений» Узбекистан 2011 г. №3. С. 370-373.

356. Юнусов Х.Э., Атаханов А.А., Ашуров Н.Ш., Сарымсаков А.А., Рашидова С.Ш. "Рентгенографические исследования производных хлопковой целлюлозы, содержащие наночастицы серебра". //Республиканская конференция «Актуальные проблемы науки о полимерах», 8-9 октября 2010 Ташкент, ИХФП АН РУ, Сборник тезисов, С. 24-25.

357. Юнусов Х.Э., Сарымсаков А.А., Рашидова С.Ш. Синтез и физико-химические свойства наночастиц серебра стабилизированных раствором Na-карбоксиметилцеллюлозы // Международная конференция «Наноструктуры в полисахаридах: формирование, структура, свойства, применение», 8-9 октября 2008. Ташкент, ИХФП АН РУ, Сборник тезисов, - С. 84.

358. Юнусов Х.Э., Сарымсаков А.А., Рашидова С.Ш. Получение и свойства Na-карбоксиметилцеллюлозы, содержащей наноразмерные частицы серебра // Материалы Республиканской научно - технической конференции «Композиционные материалы: структура, свойства и применение» 27-28 июня 2008 Ташкент, Государственное унитарное предприятие «Фан ва тараккиёт» - С. 119.

359. Юнусов Х.Э., Сарымсаков А. А. Атаханов А. А. Карева Н. Д. Рашидова С. Ш. Бактерицидные металлополимерные пленки Na-карбоксиметилцеллюлозы со стабилизированными наночастицами серебра // «Современные проблемы полимерной науки» 20-21 октября, 2011, Национальный Университет Узбекистана имени Мирзо Улутбека. - С. 47.

360. Yunusov Kh. E., Atakhanov A. A., Sarymsakov A. A., Rashidova S. Sh. Biodegradable bactericidal hydrogels based on sodium carboxymethylcellulose containing silver nanoparticles

361. Юнусов Х. Э., Атаханов А.А., Сарымсаков А.А., Рашидова С.Ш. // Биоразлагаемые бактерицидные пленки КМЦ с наночастицами серебра «Актуальные проблемы химии природных соединений» Международная конференция 12-13 июля 2010 г. Ташкент, Академия наук Республики Узбекистан Институт химии растительных веществ имени академика С. Ю. Юнусова. - С. 201.

362. Юнусов Х.Э., Сарымсаков А.А., Рашидова С.Ш. //Биоразлагаемые полимерные пленки, содержащие наночастицы серебра // Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги Тошкент Фармацевтика Институтининг Баркамол авлод йилига бағишланган «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» илмий-амалий анжумани 19-20 октябрь 2010 г. – С. 315.

363. Юнусов Х. Э., Сарымсаков А. А., Рашидова С. Ш. «Структура и свойства биоразлагаемых пленок карбоксиметилцеллюлозы, содержащих наночастицы серебра» «Высокомолекулярные соединения» журнал 2013.

364. Yunusov Kh. E., Atakhanov A. A., Sarymsakov A. A., Rashidova S. Sh. Biodegradable bactericidal film, containing silver nanoparticles for

the treatment of burns and trophic ulcer // International Conference on «Наноструктуры в полисахаридах: формирование, структура, свойства, применение», 8-10 октября 2011 Ташкент, ИХФП АН РУ, Сборник тезисов, С. 100.

365. Фаязов А.Д., Сарымсаков А.А., Сабитов А.Т., Юнусов Х.Э. «Опыт применения отечественного временного раневого покрытия с наночастицами серебра при местном лечении ожогов» Республиканский Научный Центр Экстренной Медицинской Помощи, II-Съезд ассоциации врачей экстренной медицинской помощи, 27-28 октябрь Ташкент – 2011 г. С. 568.

366. Lee H.J., Yeo S.Y., and Jeong S.H. Antibacterial Effect of Nanosized Silver Colloidal Solution on Textile Fabrics // J. Mater. Sci., 2003, V. 38, P. 2199-2204.

367. Dubas, S.T., Kumlangdudsana, P., Potiyaraj, P., Layer-by-layer deposition of antimicrobial silver nanoparticles on textile fibers // Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Aspect. 2006. V. 289. P. 105-109.

368. Lee H.J., Jeong S.H. Bacteriostasis and Skin Innoxiousness of Nanosize Silver Colloids on Textile Fabric // Textile Research Journal. 2005, V. 75. P. 551.

369. Юнусов Х.Э., Сарымсаков А.А., Рашидова С.Ш. Синтез и физико-химические свойства наночастиц серебра стабилизированных раствором Na-карбоксиметилцеллюлозы // Международная конференция «Наноструктуры в полисахаридах: формирование, структура, свойства, применение», 8-9 октября 2008. Ташкент, ИХФП АН РУ, Сборник тезисов, - С. 84.

370. Юнусов Х.Э., Сарымсаков А.А., Рашидова С.Ш. //Бактерицидные препараты целлюлозы и Na - карбоксиметилцеллюлоза с наносеребром //«Актуальные проблемы химии природных соединений» Международный конференция 18-19 март 2009, Ташкент, Академия наук Республики Узбекистан Институт химии растительных веществ имени академика С. Ю. Юнусова. - С. 362.

371. Becker G. A call to action. Infection control and sterilization technology 1995; 6:37-42.

372. Kuciscc-Teres N., Tambic A. Multiple-resistant gram-negative bacteria: growing problem in clinical practice. Proceedings of the Congress of Clinical Microbiology and Infectology; Zagreb, Croatia; 1996. p. 68-71.

373. Philpott-Howard J., Caswell M., editors. Hospital infections control. Policies and practical procedures. Philadelphia: W.B. Saunders company Ltd; 1994.

374. Favero N.S., Bond W.W. Sterilization, disinfection, and antiseptics in the hospital. In: Balows A., Hausier W.J., Herrmann K.L., et al. editors. *Manual of Clinical Microbiology*, 5th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1991. p. 183-200.

375. Spaulding E. Chemical disinfection of medical and surgical materials. In: Lawrence C.A., Block S.S., editors. *Disinfection, sterilization and preservation*. Philadelphia; 1968. p. 517-31.

376. Zaidi M., Wenzel R.P. Disinfection, sterilization, and control of hospital waste. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2995-3005.

377. Федорова Л.С., Арефьева Л.И., Путиннева Л.С. и др. Современные средства дезинфекции и дезинсекции. Характеристика, назначение, перспективы. Медицина и здравоохранение. Обзорная информация. М.; 1991; 2. с. 3-25.

378. Волков Ю.П. Перспективы развития исследований в области разработки дезинфицирующих средств. Материалы научной конференции «Актуальные проблемы дезинфекции, стерилизации, дезинсекции и дератизации». М.; 1992. с. 13-4.

379. Babb J. Methods of cleaning and disinfection. *Zentr Sterilization* 1993;4:227-37.

380. Turner F.J. Hydrogen peroxide and other oxidant disinfectants. In: Block S.S., editor. *Disinfection, sterilization and preservation*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983. p. 240-50.

381. Dychdala G.R. Chlorine and chlorine compounds. In: Block S.S., editor. *Disinfection, sterilization and preservation*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983. p. 157-82.

382. Gibson K., Donald A., Hariharan H., et al. Comparison of two pre-surgical skin preparation techniques. *Can J Vet Res* 1997;61:154-6.

383. Larson E.L. Alcohols. In: Block S.S., editor. *Disinfection, sterilisation and preservation*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1991. p. 191-203.

Заключение

На основании анализа литературных данных установлено, что исследования закономерностей формирования наночастиц целлюлозы, установление оптимальных режимов получения наночастиц целлюлозы и их стабилизация, исследование закономерностей их функционализации, в сопоставлении их с реакциями в обычных полимерных системах и изучение физико-химических и структурных особенностей функционализированных наночастиц целлюлозы представляют большой теоретический и прикладной интерес.

Развитие полимерной науки в последние годы способствовало созданию нового поколения оригинальных биологически активных лекарственных препаратов и конструкционных изделий на основе наночастиц и наноструктурированных полимеров, которые внедрены и внедряются в медицинскую практику.

В настоящее время трудно представить практическую медицину без полимерных материалов таких как имплантаты, искусственные органы, исковные материалы, перевязочные средства, наполнители, структурообразователи, связующие и др., а также лекарственные средства полимерной природы.

Основным преимуществом лекарственных полимеров является их низкая токсичность и безвредность для организма, возможность пролонгирования действия лекарственного начала, снижение концентрации при сохранении терапевтической дозы препарата, вводимого в организм и возможность создания новых форм лекарственных препаратов, предназначенных для лечения различных видов заболеваний.

Исследованы возможности получения НЦ из МКЦ химическим способом, т.е. проведен мягкий гидролиз МКЦ водными растворами азотной, соляной и серной кислоты. Обнаружено, что соляная кислота действует мягче, чем серная и азотная, что согласуется с данными, описанными в литературных источниках. Результаты показали возможность получения наноразмерных кристаллитов целлюлозы химическим методом, но при этом необходимо отметить, что выход продукта очень низкий.

Исследованы возможности получения НЦ из МКЦ с привлечением физических методов воздействия. Показана возможность повышения степени диспергирования МКЦ и уменьшения размеров их частиц путем последовательной обработки сверхвысококачастотным облуче-

нием и ультразвуковым воздействием. Установлено, что при сверхвысокочастотном облучении на поверхности частиц МКЦ появляются микротрещины, которые под воздействием ультразвукового диспергирования частицы измельчаются до наноразмерных величин, при незначительном уменьшении степени их полимеризации.

Исследована структура образцов МКЦ различной степени диспергирования посредством оптической и электронной микроскопии, рентгеноструктурного анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопии и сорбционных данных. Исследованием надмолекулярной структуры диспергированных образцов МКЦ, полученных сочетанием СВЧ и УЗ обработок, установлено, что кристаллиты МКЦ распадаются на более мелкие частицы с узким распределением по размерам, сохраняющие высокие значения СК.

Исследована структура образцов НЦ различными физическими. физико-химическими методами, такими как электронная микроскопия, дифракция рентгеновских лучей и др. Просвечивающим электронным микроскопом обнаружено, что нанокристаллическая целлюлоза имеет сферическую и игольчатую форму. Найдена СП нанокристаллической целлюлозы и на ее основе рассчитана средняя длина кристаллитов. ИК-спектроскопическим методом установлена, что для наноцеллюлозы характерны ИК- спектры, типичные для хлопковой целлюлозы. Рентгенографическим методом определена степень кристалличности нанокристаллической целлюлозы, которая равна 94-96% по интенсивности и 75-81% по площади. На основе проведенных исследований и расчетов установлено, что нанокристаллическая целлюлоза имеет сферическую и игольчатую форму размерами частиц ~30-100 нм по длине и ~6-12 нм по ширине.

Изучены сорбционные свойства и капиллярно-пористая структура хлопковой целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы и наноцеллюлозы. Изотермы сорбции имеют S-образную форму. Показано, что самыми высокими сорбционными свойствами обладает хлопковая целлюлоза, благодаря наличию аморфных участков, где доступность молекулам воды более высокая, а наноцеллюлоза имеет самую низкую сорбционную способность, которая обладает наиболее высокой степенью кристалличности. Рассчитаны термодинамические параметры $\Delta\mu_1$, $\Delta\mu_2$, Δg^m и ΔG_p , которые позволили определить термодинамическое сродство полимеров к воде на ряду: ХЦ>МКЦ>НЦ₂>НЦ₁. При десорбционных исследованиях наноцеллюлозы наблюдается гистерезис, который свойственен целлюлозным материалам

Найдены условия для предотвращения процесса слипания частиц

НЦ при их выделении из водной среды, посредством получения полимер-полимерных смесей, что позволило получать устойчивые гидрогелевые системы, не подверженные процессу седиментации. Показана возможность стабилизации НЦ посредством получения полимер-полимерных композиций с МКЦ. Установлено, что добавление небольшого количества раствора МКЦ предотвращает процесс агломерации за счет образования взаимоотталкивающих, отрицательно заряженных оболочек из макромолекул МКЦ вокруг каждой частицы МКЦ.

Хромато-масспектрометрическим методом исследованы структуры и природы веществ, образующихся в процессе гидролиза целлюлозы азотной кислотой при классическом и сверхвысокочастотных (СВЧ) излучений методах и в экстрактах при СВЧ и ультразвуковом (УЗ) обработке. Установлено, что в процессе гидролиза в составе гидролизатов МКЦ выявляется 5-гидроксиметил-2-фуранкарбоксальдегид, который образуется от разрыва пиранозного цикла (между атомами (C2) и (C3)). В экстракте НКЦ кроме 2-фуранкарбоксииальдегида экстрагировались 5-метил-2-(3Н)-фуранон, 2-фуранметанол и 2(3Н)-фуранон.

Кроме этого, при гидролизе образуется ряд сложных полярных соединений. Для установления механизма образования этих структур требуются более углубленные исследования с использованием взаимодополняющих спектральных методов анализа

Проведены сравнительные исследования относительной реакционной активности образцов хлопковой целлюлозы и МКЦ различной степени диспергирования в реакции их гетерогенного карбоксиметилирования. Показано, что реакционная активность МКЦ существенно выше, чем у хлопковой целлюлозы, и она повышается с увеличением степени диспергирования МКЦ. Реакционная активность образцов МКЦ, несмотря на достаточно высокие значения их степени кристалличности, объясняется увеличением удельной поверхности образцов, способствующих повышению скорости этерификации в гетерогенной реакции.

На основании проведенных экспериментальных данных найдены оптимальные условия реакции количественного преиодатного окисления целлюлозы протекающего без побочных реакций. Также установлено, что время предельного окисления снижается в ряду целлюлоза-МКЦ-НЦ.

Использование МКЦ и НКЦ в качестве матрицы приводит образованию стержнеообразных агломератов серебра в микронных размерах по длине и нанометровых размерах по ширине (50-70 нм) и сфери-

ческих наночастиц серебра более однородных по размеру (35-45 нм), соответственно.

Также были проведены исследования по получению нанокomпозиционных пленок на основе наноцеллюлозы, используя их в качестве наполнителя, а в качестве матрицы использована натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы. Исследования по изучению механических свойств (предел прочности при разрыве) пленок КМЦ, содержащих НЦ и МКЦ, показало, что, с увеличением содержания НЦ в пленке до 5%, показатель предела прочности при разрыве увеличивается до 30%, дальнейшее увеличение содержания НЦ отрицательно влияет на механические свойства пленок.

Разработаны практические рекомендации на создание нового поколения биологически активных препаратов на основе наночастиц целлюлозы и их функционализированных производных.

На основании результатов исследований установлено, что при создании конструкционных изделий, искусственных органов, имплантатов перспективны инертные для организма синтетические полимеры. При создании лекарственных препаратов полимерной природы предпочтение отдается гетероцепным природным полимерам, подверженным биоразложению в организме.

С развитием в мире нанотехнологий в последние годы существенно расширились возможности создания нового поколения медицинских изделий и лекарственных препаратов с уникальными свойствами. Создание наноструктурированных полимерных материалов и полимеров, содержащих наночастицы, способствовало расширению ассортимента и сферы практического их применения в практической медицине.

В данном аспекте представляет большой интерес наночастицы серебра, стабилизированные в полимерных подложках из биоразлагаемых природных полимеров и их производных.

Проведенный анализ литературы наглядно демонстрирует, что в области исследований, посвященных синтезу НЧ серебра, не наблюдается спада активности, несмотря на то, что общие принципы препаративных методов получения НЧ уже достаточно хорошо разработаны. Однако до сих пор актуальны проблемы синтеза гидрофильных НЧ серебра, агрегативно-устойчивых в широком интервале pH, и задача их воспроизводимого получения решена далеко не полностью. Вместе с тем гидрофильность оказывается особенно ценным свойством для практического применения НЧ в аналитической химии, биологии и медицине, так как почти все их объекты исследований предполагают

наличие водной среды. Отдельной и трудно решаемой задачей в настоящее время является получение чистых, не содержащих примесей наночастиц серебра или разработка универсальных и высокоэффективных методов очистки дисперсий НЧ серебра. Это необходимо для их дальнейшего использования в микроэлектронике, медицине, спектроскопии, катализе и других областях.

Уже не вызывает никаких сомнений то обстоятельство, что НЧ серебра обладают высокой активностью в отношении всех биологических объектов, начиная от бактерий, вирусных частиц и заканчивая организмом человека. Растущее с каждым годом число работ, посвященных изучению противовирусной и антибактериальной активности НЧ серебра, доказывает наличие повышенного интереса исследователей к этой проблеме, как с фундаментальной, так и с прикладной точки зрения. Вместе с тем работы, направленные на количественную оценку биологического действия НЧ серебра на человека и животных, практически отсутствуют. К сожалению, неоспоримым является и тот факт, что в определенных условиях многие НЧ (в том числе и серебра, хотя, возможно, в меньшей степени) способны оказывать крайне негативное влияние на живые системы и даже вызывать тяжелые и необратимые изменения в организме. В этой связи неудивительно, что в последние годы стала зарождаться новая область медицины - нанотоксикология, усилия которой направлены на разработку комплексных подходов к изучению биологической (в том числе и токсикологической) активности НЧ в зависимости от их состава, структуры, размера, формы и функционального покрова их поверхности.

На основании результатов исследований освоены производства бактерицидных носков и дезинфицирующих полимерных растворов, содержащих наночастицы серебра, получено разрешение ГУККЛС и МТ МЗ РУз на проведение клинических испытаний бактерицидных гидрогелей «Баксергель» предназначенных для хирургической и акушерство гинекологической практики.

Результаты исследований, представленные в данной монографии, могут оказать неоценимую помощь при создании нового поколения лекарственных полимеров и медицинских изделий на основе наночастиц серебра, обладающих высокой эффективностью и малой токсичностью, направленных для лечения широкого круга заболеваний.

**A.A.Atakhanov, A.A.Sarymsakov, S.Sh.Rashidova. Cellulose and silver nanosystems: synthesis, structures, properties
(Summary)**

At the last years with development of nanotechnology to nanostructured polymeric preparations and products of medical appointment, subject in an organism to biosolution and biodecomposition interest has strongly increased.

In this aspect represents the high scientific practical interest heterochain natural polymers as cellulose and its derivatives, chitosan, pectin, starch, etc.

At sources of development of science about polymers, in particular natural polymer of cellulose and its derivatives, had such scientists with world name as N.Nikitin, Z.A. Rogovin, N.M.Bayklz, L.Segal etc.

In Republic of Uzbekistan the development of polymeric science, in particular chemistry and technology of cellulose and its derivatives is connected with name of academician H.U.Usmanov.

At the present time researches begun by academician H.U.Usmanov actively continuing its pupils, in particular in direction nanochemistry, nanophysics and nanotechnology of cellulose and its derivatives.

The first section of the monograph is devoted on obtaining, structure identification, studying of properties of microcrystalline cellulose and nanocellulose.

The comparative study of the composition, structure and physic-chemical properties of cotton cellulose, microcrystalline cellulose and nanocellulose has identified the correlation "particle size - structure - properties".

The second section of the monograph is devoted medicinal polymers and coverings with the medical action created on the basis of derivatives of cellulose and silver nanoparticles.

It is interpreted the ways of formation and stabilization of silver nanoparticles in structure of cellulose and its derivatives, results of investigations of content, structure, physic-chemical and medic-biologic properties of some drugs and medical products based on silver nanoparticles, formed in structure of cellulose and its derivatives.

The monograph has written on the basis of scientific results, obtained in frameworks and financial support of fundamental project FA-F7-T-008 «Interrelation of special properties nanopolymeric systems with conditions of synthesis and updating of natural and synthetic polymers».

The monograph is intended for chemists, biologists, physicians, interested by problems of synthesis, studying of content, structure and properties nanoderivatives cellulose, medic-biologic properties of polymeric forms silver nanoparticles, possessing bactericidal properties.

Contents

Foreword	3
Determination, symbol and abridgement.....	4
 Section 1. About correlation properties of cellulose from dimension of its particles.....	 6
1.1. Introduction.....	6
1.2. Fundamental methods of obtaining micro- and nanoderivatives of cellulose	7
1.3. Influence of various physical actions on structure and properties micro- and nanocrystalline cellulose	12
1.4. Obtaining, properties and structure of nanocelluloses	40
1.5. omparative investigation of physic-chemical properties of cellulose, microcrystalline cellulose and nanocellulose.	51
1.6. Possible field of applications of nanomaterials based on cellulose and its derivatives	71
1.7. Working out of practical recommendations on creation of new generation of biologically active preparations based on cellulose nanoparticles and their functionalized derivatives.....	85
 References to Section 1	 86
 Section 2. Nanoparticles of silver in cellulose and its derivatives, synthesis, structure and medic-biologic properties.....	 94
2.1. Introduction.....	94
2.2. Medicinal polymers	96
2.3. Polymeric coverings with therapeutic action.	103
2.4. Medic-biologic properties of silver and its connections	115
2.5. Nanotechnology and nanoparticles in medicine	140
2.6. Obtaining and stabilization silver nanoparticles with polymers	145

2.7. Formation of silver nanoparticles in structure of cellulose and its derivatives	169
2.7.1. <i>Baksergel-polymeric hydrogel with silver nanoparticles</i>	170
2.7.2. <i>Nanoderm – biodecomposed film with silver nanoparticles</i>	186
2.7.3. <i>Medic-biologic properties of Nanodermfilm</i>	201
2.8. Synthesis and properties of bactericidal cotton materials	203
2.9. The polymeric disinfectant solution contained silver nanoparticles	206
2.10. Obtaining and properties of polymeric form disinfectant solution of «Polyardez»	213
References to Section 2.....	218
Conclusion	246

Оглавление

Предисловие	3
Список использованных определений, обозначений и сокращений	4
 Раздел 1. О взаимосвязи свойств целлюлозы от размерности ее частиц	6
1.1. Введение	6
1.2. Основные способы получения микро- и нанопроизводных целлюлозы	7
1.3. Воздействие различных физических действий на структуру и свойства микро- и нанокристаллическую целлюлозу	12
1.4. Получение, свойства и структура наноцеллюлозы	40
1.5. Сравнительные исследования физико-химических свойств целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы и наноцеллюлозы.	51
1.6. Возможные области применения наноматериалов на основе целлюлозы и ее производных	71
1.7. Разработка практических рекомендаций на создание нового поколения биологически активных препаратов на основе наночастиц целлюлозы и их функционализированных производных	85
 Список использованной литературы к Разделу 1	86
 Раздел 2. Наночастицы серебра в целлюлозе и ее производных: синтез, структура и медико-биологические свойства.....	94
2.1. Введение	94
2.2. Лекарственные полимеры	96
2.3. Полимерные покрытия с лечебным действием.....	103
2.4. Медико-биологические свойства серебра и его соединений	115

2.5. Нанотехнология и наночастицы в медицине.....	140
2.6. Получение и стабилизация наночастиц серебра полимерами.....	145
2.7. Формирование наночастиц серебра в структуре целлюлозы и её производных	169
2.7.1. Баксергель-полимерный гидрогель с наночастицами серебра	170
2.7.2. Нанодерм – биоразлагаемая пленка с наночастицами серебра	186
2.7.3. Медико-биологические свойства пленок «Нанодерм»	201
2.8. Синтез и свойства бактерицидных хлопчатобумажных материалов	203
2.9. Полимерный дезинфицирующий раствор, содержащий наночастицы серебра	206
2.10. Получение и свойства полимерной формы дезинфицирующего раствора «Полиардез»	213
Список использованной литературы к Разделу 2	218
Заключение	246

35.77

A 92

Атаханов А.А.

Наносистемы целлюлозы и серебра: синтез, структура, свойства
[Текст] / А.А.Атаханов, А.А.Сарымсаков, С.Ш.Рашидова. МВиССО РУз,
НУУз им. Мирзо Улугбека, НИЦ Химии и физики полимеров. –Таш-
кент: Фан, 2016. –256 с.

ISBN 978-9943-19-391-8

УДК 661.728-022.532

ББК 35.77

*Утверждено к печати Ученым советом
НИЦ Химии и физики полимеров при Национальном университете
Узбекистана им. Мирзо Улугбека*

Редактор: А.А. Мухлынин

Корректор: М.Ф. Мамараджабова

Технический редактор, верстка: Д.Ю. Абдуллаев

Издательство «Фан» АН РУз

100047, Ташкент, ул. Я. Гулямова, 70

Тел. (+99871) 236-74-25, факс 233-29-61

Мбл. (+99893) 500-61-21, 500-61-22

E-mail: fannashr@yandex.com; fannashr@mail.ru

Лицензия издательства АИ №266, 15.07.2015 г.

Изд. №3-37. Сдано на верстку 01.11.2016. Оригинал-макет подписан

в печать 16.12.2016. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Формат 60X84^{1/16}. Гарнитура Times. Уч.-изд. л. 14,5.

Усл.-печ. л. 14,88. Тираж 100 экз.

Цена договорная.

Отпечатано в типографском отделе Издательства «Фан» АН РУз. Заказ №

100047, Ташкент, ул. Я. Гулямова, 70

Переплетено в типографии ООО «Тошкент тезкор босмахонаси».

100200, Ташкент, пр. Адхама Рахмата, 10.