

УДК 546.55/.59+544.778.4

ГИБРИДНЫЕ НАНОКОМПОЗИТЫ Cu/ДИОКСИДИН: КРИОХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

О.И. Верная*, Д.И. Хватов, А.В. Нуждина, В.В. Федоров, В.П. Шабатин,
А.М. Семенов, Т.И. Шабатина

(кафедра химической кинетики; *e-mail: olga_vernaya@mail.ru)

Методом криохимического синтеза получены гибридные наноконпозиты, состоящие из антибактериального препарата диоксидина и наночастиц меди. Методами УФ-спектроскопии, РФА, ПЭМ и низкотемпературной адсорбции аргона показано, что полученные гибридные системы представляют собой частицы диоксидина размером 100–400 нм, внутри которых заключены наночастицы меди размером 50–150 нм. Полученные композиты обладали более высокой активностью по отношению к *E. coli* 52 по сравнению с исходным диоксидином и наночастицами меди.

Ключевые слова: наночастицы меди, диоксидин, криохимический синтез, гибридные материалы, наноконпозиты, антибактериальная активность.

В последние годы возрос интерес к гибридным материалам, состоящим одновременно из органических и неорганических компонентов [1, 2]. Включение наночастиц металлов в органическую матрицу позволяет придать ей новые оптические [3], сенсорные [4], каталитические [5], биологические свойства [6] или изменить имеющиеся. Бактерицидные свойства наночастиц серебра и меди обуславливают их включение в органические матрицы (полимерные [7], целлюлозные [8], хитозановые [9]) для придания им антибактериальной активности или для ее повышения. Причем наночастицы меди подобно наночастицам серебра обладают (за счет постепенного высвобождения ионов) пролонгированной антибактериальной активностью, в том числе к бактериальным штаммам, устойчивым к действию антибиотиков, но при этом они заметно дешевле, что делает перспективным создание гибридных антибактериальных препаратов, содержащих помимо антибиотиков наночастицы не только серебра [10], но и меди.

Цель настоящей работы – криохимический синтез наноконпозитов на основе антибактериального препарата диоксидина и наночастиц меди, а также определение их антибактериальной активности.

Экспериментальная химическая часть

Субстанцию диоксидина, соответствующую фармакопейной статье (ФС) 42-2308-97, основной карбонат меди и водный раствор муравьиной кислоты квалификации «ч.д.а.» использова-

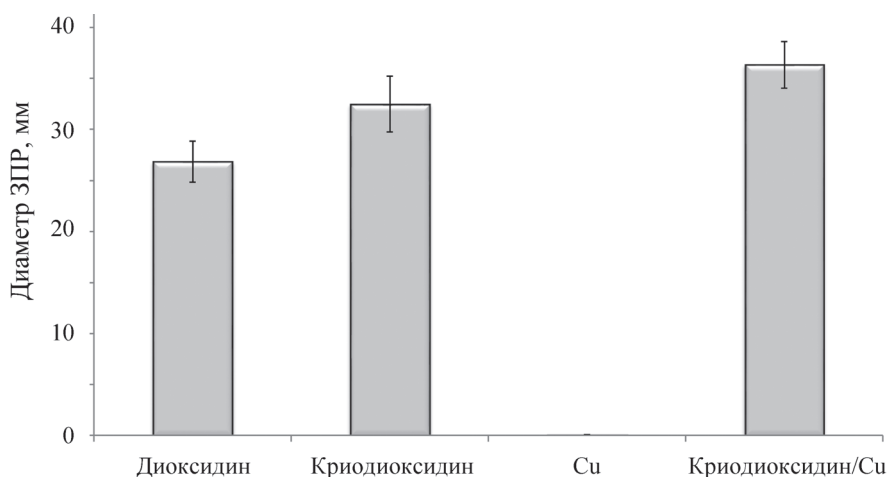
ли без дополнительной очистки. Высокодисперсный безводный формиат меди получали по методике [11]. Наночастицы меди получали термическим разложением безводного формиата меди в токе водорода при температуре 200 °С в течение 30 мин. Синтез наноконпозитов диоксидина с медью проводили следующим образом: 0,005 г наночастиц меди и 1 г диоксидина растворяли в 100 мл дистиллированной воды, помещали в ультразвуковую ванну на 30 мин, распыляли в жидкий азот через пневматическую форсунку и подвергали лиофильной сушке в течение 24 ч. Порошок высокодисперсного диоксидина для сравнительного микробиологического анализа получали по методике, описанной в [12, 13].

Рентгенофазовый анализ (РФА) образцов проводили на дифрактометре «Rigaku D/MAX-2500» (Япония) при CuK_α -излучении ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$). Для получения спектров водного раствора образцы в интервале 200–900 нм использовали УФ-спектрометр «SPECORD M 40» («Carl Zeiss», Germany). Определение удельной поверхности ($S_{\text{уд}}$) образцов проводили методом тепловой десорбции аргона на установке на базе хроматографа «Хром 5». Предварительно адсорбированные газы удаляли с поверхности образцов на вакуумной установке. Средний размер частиц (d) рассчитывали по формуле:

$$d = 6/\rho S_{\text{уд}}$$

где ρ – плотность диоксидина.

Микрофотографии образца получали методом просвечивающей электронной микроскопии



Зоны подавления роста *E. coli 52* вокруг таблеток исходного и криомодифицированного диоксида после 20 ч инкубации

(ПЭМ) на электронном микроскопе «JSM 6380 LA» при увеличениях $\times 1000 - \times 20000$.

Определение антибактериальной активности образцов осуществляли диско-диффузионным методом с использованием прессованных таблеток полученных композитов, фармакопейного и криомодифицированного диоксида (масса 100 мг, диаметр 0,5 см), а также дисков фильтровальной бумаги (диаметр 0,5 см), пропитанных коллоидным раствором наночастиц меди (содержание меди на диске 0,0005 г). В качестве тест-культур использовали бактерии *E. coli 52*, полученные из коллекции культур кафедры микробиологии биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. Эксперименты проводили в чашках Петри, 20 мл агаризованной питательной среды, подсушенной в течение суток (толщина слоя среды 4 мм). Измерение зон подавления роста (ЗПР) тест-культур проводили после 20 ч инкубации.

Результаты и их обсуждение

В целях установления химического состава полученных композитов последние были охарактеризованы методами РФА и УФ-спектроскопии. В УФ-спектре водного раствора образца (0,1 мас.%) присутствуют пики с максимумами при 241, 259 и 376 нм, характерные для диоксида [12, 13]. В полученном спектре отсутствует пик, относящийся к плазмонному резонансу наночастиц меди, что, вероятно, связано с низким ее содержанием (0,5%) в образце.

Набор межплоскостных расстояний (d , Å) и соответствующих им интенсивностей, рассчитанных на основании рентгеновской дифрактограммы полученных композитов, соответствуют

набору межплоскостных расстояний и интенсивностей нанокристаллитов диоксида [12, 13] и меди (d , Å – I , %): 8,740–100; 8,026–94,2; 7,546–22,3; 6,899–57,8; 6,681–24,4; 6,274–50,9; 5,978–43,4; 5,177–17,1; 4,952–29,5; 4,498–19,4; 4,470–19,3; 4,345–23,9; 4,072–25,3; 4,013–17,6; 3,905–20,5; 3,678–28,4; 3,440–30; 3,358–99,3; 3,304–67,6; 3,206–31,6; 3,145–18,3; 2,091–6,43; 1,811–2,6; 1,282–1,3).

Удельная поверхность полученного гибридного материала и рассчитанный на ее основании средний размер его частиц составляют соответственно $17 \text{ м}^2/\text{г}$ и 240 нм. Микрофотографии ПЭМ и электронные дифрактограммы полученного порошка свидетельствуют о том, что он представляет собой органические частицы размером 100–400 нм, внутри которых заключены наночастицы меди размером 50–150 нм.

Диско-диффузионным методом была оценена активность полученных композитов по отношению к *E. coli 52* в сравнении с диоксидом и наночастицами меди (рисунок). Размер ЗПР вокруг прессованных таблеток полученных композитов превышал размер зон задержки роста вокруг таблеток фармакопейного и высокодисперсного диоксида, полученного методом криохимического синтеза [12]. Диски фильтровальной бумаги, пропитанные раствором наночастиц меди с концентрацией меди, аналогичной ее концентрации в прессованных таблетках композитов, оказались неактивны по отношению к *E. coli 52*.

Таким образом, методом криохимического синтеза получены гибридные наноконпозиты Cu/диоксидин, обладающие более высокой активностью по отношению к *E. coli 52* по сравнению с диоксидом и наночастицами меди.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 16-13-10365).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Judeinstein P., Sanchez C. // Mater. Chem. 1996. 6. P. 511.
2. Sanchez C., Julián B., Belleville P., Popall M. // J. Mater. Chem. 2005. Vol. 15. P. 3559.
3. Innocenzi P., Martucci A., Guglielmi M., Armelao L., Pelli S., Righini G.C., Battaglin G.C. // J. Non-Crystall. Sol. 1999. Vol. 259. N 1–3. P. 182.
4. Bescher E., Mackenzie J. D. // Mater. Sci. Eng. C. 1998. Vol. 6. N 2–3. P. 145.
5. Valkenberg M. H., Hölderich W. F. // J. Catal. Rev. 2002. Vol. 44. N 2. P. 321.
6. Zain N. M., Stapley A.G.F. // Carbohydrate Polymers. 2014. Vol. 112. P. 195
7. Zhang N., Yu X., Hu J. // Mater. Lett. 2014. Vol. 125. P. 120.
8. Maneerung T., Tokura S., Rujiravanit R. Impregnation of silver nanoparticles into bacterial cellulose for antimicrobial wound dressing. // Carbohydrate Polymers. Vol. 72. Issue 1, 3. April 2008. P. 43–51.
9. Wei D., Sun W., Qian W., Ye Y., Ma X. // Carbohydrate Research Vol. 344. Issue 17, 23. November 2009. P. 2375.
10. Верная О.И., Шабатин В.П., Семенов А.М., Шабатина Т.И. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2016. Т. 57. № 6. С. 388.
11. Архангельский И.В., Валеева А.Р., Шабатин В.П., Четвериков Н.И., Петров Е.Н. // Пат. СССР. SU № 1293968 (26.12.1984).
12. Верная О.И., Шабатин В.П., Семенов А.М., Шабатина Т.И. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2016. Т. 57. № 5. С. 315.
13. Верная О.И., Шабатин В.П., Шабатина Т.И., Хватов Д.И., Семенов А.М., Юдина Т.П., Данилов В.С. // ЖФХ. 2017. Т. 91. № 2. С. 230.

Поступила в редакцию 04.04.17

Cu/DIOXIDINE HYBRID COMPOSITES: CRYOCHEMICAL SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY

O.I. Vernaya*, D.I. Khvatov, A.V. Nuzhdina, V.V. Fedorov, V.P. Shabatina, A.M. Semenov, T.I. Shabatina

(Division of Chemical Kinetics; *e-mail: olga_vernaya@mail.ru)

Hybrid nanocomposites consisting of antibacterial drug dioxidine and copper nanoparticles were obtained by means of cryochemical synthesis. UV spectroscopy, x-ray diffraction, PAM and low-temperature adsorption of argon showed the formation of drug substances particles with the size of 100-500 nm in which copper particles with the size of 50-150 nm are incorporated. The resulting composites possessed higher antibacterial activity against *E. coli* 52 than initial dioxidine and copper nanoparticles.

Key words: copper nanoparticles, dioxidine, cryochemical synthesis, hybrid materials, nanocomposites, antibacterial activity.

Сведения об авторах: Верная Ольга Ивановна – науч. сотр. кафедры химической кинетики химического факультета МГУ, канд. хим. наук (olga_vernaya@mail.ru); Хватов Дмитрий Игоревич – магистрант биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова (dmitry.khvatov@gmail.com); Нуждина Анастасия Вячеславовна – мл. науч. сотр. кафедры химической кинетики химического факультета МГУ (donna.nuan@gmail.com); Федоров Владимир Витальевич – вед. инженер кафедры химической кинетики химического факультета МГУ, канд. хим. наук; Шабатин Владимир Петрович – ст. науч. сотр. кафедры химической кинетики химического факультета МГУ, канд. хим. наук (vovapsh@rambler.ru); Семенов Александр Михайлович – вед. науч. сотр. кафедры микробиологии биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, докт. биол. наук (amsemenov@list.ru); Шабатина Татьяна Игоревна – зав. лабораторией химии низких температур, вед. науч. сотр. кафедры химической кинетики химического факультета МГУ, доцент, докт. хим. наук (tatyana-shabatina@yandex.ru).