

Школа – Инженерная школа новых производственных технологий

Направление подготовки – 22.04.01 «Материаловедение и технологии материалов»

Отделение школы (НОЦ) – Отделение материаловедения

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
РАЗРАБОТКА НАНОКОМПОЗИТА Al_2O_3-Ag С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ «ЗЕЛЕННЫХ» ТЕХНОЛОГИЙ СИНТЕЗА

УДК 547.057:620.22-419.8

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4БМ92	Черемнов Андрей Максимович		

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОМ ИШНПТ	Лямина Г.В.	к.х.н.		

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП	Кашук И.В.	к.т.н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
старший преподаватель ООД ШБИП ТПУ	Скачкова Л.А.			

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
22.04.01 Материаловедение и технологии материалов	Хасанов О.Л.	д.т.н., профессор		

Планируемые результаты обучения по ООП 22.04.01

Код компетенции	Наименование компетенции
Универсальные компетенции	
УК(У)-1	Способен осуществлять поиск, критический анализ и синтез информации, применять системный подход для решения поставленных задач
УК(У)-2	Способен управлять проектом на всех этапах жизненного цикла
УК(У)-3	Способен организовывать и руководить работой команды, вырабатывая командную стратегию для достижения поставленной цели
УК(У)-4	Способен применять современные коммуникативные технологии, в том числе на иностранном языке, для академического и профессионального взаимодействия
УК(У)-5	Способен анализировать и учитывать разнообразие культур в процессе межкультурного взаимодействия
УК(У)-6	Способен определять и реализовывать приоритеты собственной деятельности и способы ее совершенствования на основе самооценки
Общепрофессиональные компетенции	
ОПК(У)-1.	Способен решать производственные и/или исследовательские задачи, на основе фундаментальных знаний в области материаловедения и технологии материалов
ОПК(У)-2	Способен разрабатывать научно-техническую, проектную и служебную документацию, оформлять научно-технические отчеты, обзоры, публикации, рецензии
ОПК(У)-3	Способен участвовать в управлении профессиональной деятельностью, используя знания в области системы менеджмента качества
ОПК(У)-4	Способен находить и перерабатывать информацию, требуемую для принятия решений в научных исследованиях и в практической технической деятельности
ОПК(У)-5	Способен оценивать результаты научно-технических разработок, научных исследований и обосновывать собственный выбор, систематизируя и обобщая достижения в области материаловедения и технологии материалов, смежных областях
Профессиональные компетенции	
ПК(У)-1	Способен реализовывать на производстве технологии сухого компактирования порошковых материалов, используя методы горячего и холодного прессования, ультразвукового и коллекторного компактирования
ПК(У)-2	Способен диагностировать и модернизировать эксплуатационные свойства материалов с учетом наноразмерной составляющей, используя традиционное и современное оборудование и программное обеспечение приборов
ПК(У)-3	Способен исследовать состав и структуру веществ, с учетом специфики наноразмерных материалов, используя современное оборудование и программное обеспечение приборов
ПК(У)-4	Способен прогнозировать влияние микро- и нано- масштаба на механические, физические, поверхностные и другие свойства материалов при выборе и реализации технологии получения объемных наноматериалов
ПК(У)-5	Способен реализовывать технологии получения наноматериалов с учетом ресурсоэффективности и экологической безопасности

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего образования
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Школа – Инженерная школа новых производственных технологий
 Направление подготовки – 22.04.01. «Материаловедение и технологии материалов»
 Отделение школы (НОЦ) – Отделение материаловедения

УТВЕРЖДАЮ:
 Руководитель ООП
 _____ 09.03.2021 О.Л. Хасанов
 (Подпись)

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме: _____
магистерской диссертации

Студенту:

Группа	ФИО
4БМ92	Черемнов Андрей Максимович

Тема работы:

Разработка нанокompозита Al₂O₃-Ag с использованием «зеленых» технологий синтеза	
Утверждена приказом директора ИШНПТ	Приказ № 57-54/С от 26.02.2021
Срок сдачи студентом выполненной работы:	14.06.2021

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе	Получение и исследование композиционных систем Al ₂ O ₃ -Ag с помощью аппарата нанораспылительной сушки для использования в качестве антибактериального препарата.
Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов	1) Провести литературный поиск работ по антибактериальным свойствам и методам получения наночастиц серебра, классификации и методам получения наноразмерных оксидов металлов. 2) Синтезировать наночастицы Al ₂ O ₃ методом нанораспылительной сушки. 3) Осадить серебро на носитель различными способами: одновременное выделение из суспензии с гидроксидом алюминия, последовательное осаждение из растворов различной природы, включая экстракт березы. 4) Изучить морфологию полученных систем. 5) Оценить скорость растворения ионов серебра с поверхности носителя в растворе Рингера методом вольтамперометрии. 6) Оценить противогрибковые свойства композитов в среде пектиновых гелей
Перечень графического материала	ПЭМ изображения композитов Al ₂ O ₃ -Ag
Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы	
Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Кашук И.В., доцент ОСГН ШБИП ТПУ
Социальная ответственность	Скачкова Л.А., старший преподаватель ООД ШБИП ТПУ
Приложение А (английская часть)	Демьяненко Н.В., старший преподаватель ОИЯ ШБИП ТПУ

Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:

На русском языке: литературный обзор, методика эксперимента, результаты и их обсуждение, финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение, социальная ответственность. На английском языке: отдельные пункты литературного обзора

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику _____

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
доцент	Лямина Г.В.	к.х.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4БМ92	Черемнов Андрей Максимович		

Школа – Инженерная школа новых производственных технологий
 Направление подготовки – 22.04.01. «Материаловедение и технологии материалов»
 Уровень образования – магистратура
 Отделение школы (НОЦ) – Отделение материаловедения
 Период выполнения _____ весенний семестр 2020/2021 учебного года _____

Форма представления работы:

магистерская диссертация

(бакалаврская работа, дипломный проект/работа, магистерская диссертация)

КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН

выполнения выпускной квалификационной работы

Срок сдачи студентом выполненной работы:	14.06.2021
--	------------

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
11.03.2021	Литературный обзор	15
20.04.2021	Методика эксперимента и расчёта	30
10.06.2021	Результаты и их обсуждение	15
20.05.2021	Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	15
30.04.2021	Социальная ответственность	15
27.05.2021	Раздел ВКР, выполненный на иностранном языке	10

СОСТАВИЛ:

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОМ ИШНПТ ТПУ	Лямина Г.В.	к.х.н.		

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ООП

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ОМ ИШНПТ ТПУ	Хасанов О.Л.	д.т.н, профессор		

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И
РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»**

Студенту:

Группа	ФИО
4БМ92	Черемнов Андрей Максимович

Школа	ИШНПТ	Отделение школы (НОЦ)	ОМ
Уровень образования	магистратура	Направление/специальность	22.04.01 Материаловедение и технологии материалов

Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:

1. <i>Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих</i>	Стоимость материальных ресурсов и специального оборудования определены в соответствии с рыночными ценами г. Томска Тарифные ставки исполнителей определены штатным расписанием НИ ТПУ
2. <i>Нормы и нормативы расходования ресурсов</i>	Норма амортизационных отчислений на специальное оборудование
3. <i>Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования</i>	Отчисления во внебюджетные фонды 30 %

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. <i>Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ</i>	Расчет конкурентоспособности SWOT-анализ
2. <i>Разработка устава научно-технического проекта</i>	Структура работ. Определение трудоемкости. Разработка графика проведения исследования
3. <i>Планирование процесса управления НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок</i>	Расчет бюджетной стоимости НИ
4. <i>Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности</i>	Интегральный финансовый показатель. Интегральный показатель ресурсоэффективности. Интегральный показатель эффективности.

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей)

1. *Оценка конкурентоспособности НИР*
2. *Матрица SWOT*
3. *Диаграмма Ганта*
4. *Бюджет НТИ*
5. *Основные показатели эффективности НТИ*

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	01.02.2021
---	-------------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
доцент ОСГН ШБИП ТПУ	Кащук И.В.	к.т.н.		08.02.21

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4БМ92	Черемнов А.М.		08.02.21

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
4БМ92	Черемнов Андрей Максимович

Школа	ИШНПТ	Отделение (НОЦ)	ОМ
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	22.04.01 Материаловедение и технологии материалов

Тема ВКР:

Разработка нанокompозита Al₂O₃-Ag с использованием «зеленых» технологий синтеза

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

<p>1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения</p>	<p><i>Объект исследования – нанопорошки, полученные из суспензии методом обратного осаждения раствора из соли алюминия и методом распылительной сушки</i></p> <p><i>Рабочая зона – лаборатория Нано-центра при кафедре ОМ, ТПУ. Процесс включает в себя следующие виды работ: неорганические вещества: нитрат, сульфат алюминия, а также раствор аммиака. Рабочей зоной являлась лаборатория площадью 12м². В лаборатории расположены распылительная сушка NanoSpray B-90, рН-метр, спектрофотометр Appl PD 303, вытяжные шкафы, лабораторные столы.</i></p> <p><i>Области применения – медицина, фармацевтика.</i></p>
---	--

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

<p>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:</p> <ul style="list-style-type: none"> – специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; – организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Конституция РФ от 25.12.1993 (ред. от 01.07.2020) 2. Трудовой кодекс РФ от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 05.04.2021) 3. ГОСТ 12.2.033-2015. ССБТ от 01.03.2017 4. ГОСТ 12.4.113-82 от 01.07.1983 5. ГОСТ 12.1.005-88 от 01.01.1989 6. ГОСТ 12.1.033-81 от 01.07.1982 7. ГОСТ Р 22.0.01-2016 от 01.06.2017 8. СанПиН 2.2.1/2.1.1.2585-10 от 15.03.2010 9. СанПиН 2.2.4.548-96 от 01.10.1996 10. СанПиН 1.2.3685-21 от 28.01.2021 11. СНиП 23-05-95* от 08.05.2017 (ред. от 20.11.2019) 12. СП 52.13330.2016 от 08.05.2017
--	---

	<p>(ред. от 20.12.2019) 13. СП 51.13330.2011 от 20.05.2011 (ред. от 05.05.2017) 14. СН 2.2.4/2.1.8.566-96 от 31.10.1996 15. ПНД Ф 12.13.1-03. от 04.09.2003 16. Система стандартов безопасности труда (ССБТ). от 01.01.1986 (ред. от 01.04.2021) 17. МУ 2.1.7.1185-03 от 01.04.2003</p>
<p>2. Производственная безопасность: 2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов 2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия</p>	<p>Вредные производственные факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • вредные вещества, взвешенные в воздухе и испарённые в нём, а также осевшие на поверхности в помещении; • повышенный уровень шума и вибрации, ультразвук; • психофизиологические факторы (монотонность труда, высокая психологическая нагрузка); • электромагнитное излучение; • недостаточная освещённость рабочего пространства. <p>Опасные производственные факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • возможность поражения электрическим током; • возможность получения термических и химических ожогов; • взрывопожароопасность. <p>Мероприятия по снижению воздействия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • коллективные средства защиты (вентиляция, вытяжные шкафы); • индивидуальные средства защиты (перчатки, халаты, маски, очки).
<p>3. Экологическая безопасность:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • выбросы вредных химических веществ в атмо-, гидро- и литосферу через вентиляцию (наночастицы, химические испарения) и канализацию (жидкие химикаты, растворы); • утилизация ТБО.
<p>4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:</p>	<p>Возможные ЧС:</p> <ul style="list-style-type: none"> • химические и термические ожоги людей в лаборатории; • пожар в помещении. <p>Наиболее типичная ЧС: пожар. Для обеспечения безопасности в случае ЧС необходимо:</p> <ul style="list-style-type: none"> • обеспечить помещения

	<p><i>превентивными средствами противопожарной безопасности (датчики дыма, пожарные шланги, огнетушители и т.д.);</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>обеспечить работников средствами индивидуальной защиты;</i> • <i>использовать средства борьбы с пожаром;</i> • <i>эвакуировать работников;</i> • <i>при наличии пострадавших, вызвать скорую медицинскую помощь, оказать первую медицинскую помощь.</i>
--	---

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	09.03.2021
---	-------------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
старший преподаватель	Скачкова Лариса Александровна	—		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4БМ92	Черемнов Андрей Максимович		

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа: 113 с., 31 рис., 35 табл., 79 источников.

Ключевые слова: носители на основе оксида алюминия, наночастицы серебра, распылительная сушка, антибактериальная активность, зелёный синтез.

Объектом исследования является: наночастицы серебра и их наноразмерные носители на основе оксида алюминия.

Цель работы: получение и исследование композиционных систем Al_2O_3-Ag с помощью аппарата нанораспылительной сушки для использования в качестве антибактериального препарата.

В процессе исследования проводились обзор литературы, посвящённый методам синтеза, свойствам и применению наночастиц как антибактериального препарата; получение оценка антибактериальных свойств наночастиц системы Al_2O_3-Ag , полученных с применением экстракта берёзы и без него.

В результате исследования опробовано несколько способов иммобилизации серебра на носителе из оксида алюминия: распыление на установке из суспензии вместе с носителем, осаждение на готовый носитель с использованием экстракта берёзы в качестве стабилизатора и пр. Показано, что в зависимости от способа синтеза серебро находится в фазе Ag и/или Ag_2O . Продемонстрирована антигрибковая активность серебра Al_2O_3-Ag в среде пектиновых гелей.

Основные конструкционные, технологические и технико-эксплуатационные характеристики: разработанная система представляет из себя частицы сферической формы, состоящие из нанокристаллитов оксида алюминия с нанесёнными наночастицами серебра.

Степень внедрения: НИР.

Область применения: разработка может быть применена при создании антибактериальных препаратов.

Экономическая эффективность/значимость работы: разработанная система готовится из дешевого и доступного сырья, производимого на территории РФ.

В будущем планируется оптимизация состава системы на основе оксида алюминия с наночастицами серебра и оценка антибактериальной активности на реальных системах.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ, СОКРАЩЕНИЯ, НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

НЧ – наночастицы

УЗ – ультразвук

ПЭГ – полиэтиленгликоль

ПЭЭК – полиэфирэфиркетон

ВКТР – верхняя критическая температура растворения

НКТР – нижняя критическая температура растворения

СМГК – сополимер молочной и гликолевой кислот

БСА – белочный сывороточный альбумин

ГПГ – гиперразветвлённый полиглицерол

ТГ – термогравиметрия

ДСК – дифференциальная сканирующая калориметрия

БЭТ – Брунауэр-Эммет-Теллер

РЭМ (СЭМ) – растровая электронная микроскопия (сканирующая электронная микроскопия)

РФА – рентгенофазовый анализ

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	14
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	16
1.1. МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СЕРЕБРА.....	16
1.2. НОСИТЕЛИ ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	22
1.3. МЕТОДЫ СИНТЕЗА НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА.....	26
1.3.1. Синтез наносеребра физическими методами.....	27
1.3.2. Синтез наносеребра химическими методами.....	29
1.3.3. Синтез наносеребра с применением биологических компонентов («зелёный» синтез).....	36
1.4. МЕТОДЫ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ С НАНОРАЗМЕРНЫМИ НОСИТЕЛЯМИ.....	44
ВЫВОДЫ ПО ЛИТЕРАТУРНОМУ ОБЗОРУ.....	53
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА.....	55
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДИКИ.....	56
3.1. ПРИБОРЫ И МАТЕРИАЛЫ.....	56
3.2. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ОБРАЗЦОВ.....	56
3.2.1. Метод распылительной сушки.....	56
3.2.2. Методы получения образцов серебра.....	57
3.3. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОБРАЗЦОВ.....	58
3.3.2. Метод БЭТ.....	58
3.3.3. Электронная микроскопия.....	59
3.3.4. Рентгенофазовый анализ.....	59
3.3.5. Вольтамперометрическое определение ионов серебра.....	60
3.3.6. Рассмотрение противогрибковой активности.....	61
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	62
4.1. МОРФОЛОГИЯ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА АЛЮМИНИЯ.....	62
4.2. СВОЙСТВА ЧАСТИЦ СИСТЕМЫ «ОКСИД АЛЮМИНИЯ – НАНОСЕРЕБРО».....	63
4.2.1. Вольтамперометрическое определение выделения серебра.....	69
4.2.2. Противогрибковая активность образцов.....	71
Глава 5. ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ.....	74
ВВЕДЕНИЕ К РАЗДЕЛУ «ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ».....	74

5.1	ОЦЕНКА КОММЕРЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА И ПЕРСПЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ С ПОЗИЦИИ РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТИ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЯ.....	74
5.1.1	Анализ конкурентных технических решений	74
5.1.2	SWOT-анализ.....	75
5.2	ПЛАНИРОВАНИЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ РАБОТ.....	78
5.2.1	Структура работ в рамках научного исследования.....	78
5.2.2	Определение трудоемкости выполнения работ и разработка графика проведения.....	78
5.3	БЮДЖЕТ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	81
5.3.1	Расчёт материальных затрат научно-технического исследования.....	82
5.3.2	Расчёт амортизации специального оборудования	82
5.3.3	Основная заработная плата исполнителей темы.....	83
5.3.4	Дополнительная заработная плата исполнителей темы	84
5.3.5	Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)	85
5.3.6	Накладные расходы.....	85
5.3.7	Бюджетная стоимость НИР	85
5.4.	ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕСУРСНОЙ (РЕСУРСОСБЕРЕГАЮЩЕЙ), ФИНАНСОВОЙ, БЮДЖЕТНОЙ, СОЦИАЛЬНОЙ И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ	86
5.4.1	Интегральный показатель финансовой эффективности.....	86
5.4.2	Интегральный показатель ресурсоэффективности	87
5.4.3.	Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки.....	87
	ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ «ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ».....	88
	ГЛАВА 6. СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ.....	89
	ВВЕДЕНИЕ К РАЗДЕЛУ «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ».....	89
6.1.	ПРАВОВЫЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ.....	90
6.2.	ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ: АНАЛИЗ ОПАСНЫХ И ВРЕДНЫХ ФАКТОРОВ И ОБОСНОВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЙ ПО СНИЖЕНИЮ ИХ ВОЗДЕЙСТВИЯ	91
6.3.	ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	101
6.4.	БЕЗОПАСНОСТЬ В ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЯХ	103
	ВЫВОДЫ ПО РАЗДЕЛУ «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ».....	104
	ВЫВОДЫ	106

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ.....	107
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ	108
ПРИЛОЖЕНИЕ А. DEVELOPMENT OF Al ₂ O ₃ -Ag NANOCOMPOSITRES USING GREEN SYNTHESIS METHODS (analytical review).....	114
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. ПЭМ.....	130

ВВЕДЕНИЕ

Способность наночастиц проникать вглубь тканей и клеток может применяться в медицине. Потенциально это может помочь в лечении некоторых хронических и трудноизлечимых на данный момент заболеваний. Наноразмерные носители могут выполнять функцию подложки, стимулировать химическую активность функциональных групп лекарственных препаратов, выполнять функцию адресной доставки.

Преимуществами использования оксидов металлов в качестве носителей лекарственных препаратов являются возможность регулирования их морфологии для формирования материала под конкретную задачу, а также их инертность, вследствие чего они, во-первых, меньше химически взаимодействуют с осажённым на них препаратом, а во-вторых, медленнее подвергаются деградации в среде человеческого организма [1, 2].

Наиболее распространёнными способами производства наноразмерных оксидов, применяемых в том числе в медицине, являются химические методы синтеза – многостадийные процессы с синтезом прекурсора и его последующей термообработкой. Основные преимущества данного метода – низкая себестоимость продукции и возможность получения порошков заданного состава в промышленных масштабах. Однако этот метод имеет и существенные недостатки – высокая степень агломерации продуктов синтеза, а также широкий разброс размеров частиц и агломератов. На сегодняшний день наиболее действенным и перспективным является метод распылительной сушки, позволяющий избегать агломерации частиц, добиваться их меньшего разброса по размерам и получать частицы более применимой для адресной доставки лекарств сферической формы [3].

Препараты на основе наночастиц серебра известны своими бактерицидными, антисептическими и бактериостатическими свойствами, которые могут оказаться полезными для применения в медицине, например, для лечения инфекционных заболеваний, обеззараживания и т.п. Однако серебро обладает достаточно высокой токсичностью, отчего использовать его в организме в чистом виде нецелесообразно. Решить эту проблему может уменьшение размера частиц серебра, а также использования системы Ag вместо чистого серебра [4, 5].

Целью данной работы является получение и исследование композиционных систем Al_2O_3 -Ag с помощью аппарата нанораспылительной сушки для использования в качестве антибактериального препарата.

Задачи работы:

1) Провести литературный поиск работ по антибактериальным свойствам и методам получения наночастиц серебра, классификации и методам получения наноразмерных оксидов металлов.

- 2) Синтезировать наночастицы Al_2O_3 методом нанораспылительной сушки.
- 3) Осадить серебро на носитель различными способами: одновременное выделение из суспензии с гидроксидом алюминия, последовательное осаждение из растворов различной природы, включая экстракт березы.
- 4) Изучить морфологию полученных систем.
- 5) Оценить скорость растворения ионов серебра с поверхности носителя в растворе Рингера методом вольтамперометрии.
- 6) Оценить противогрибковые свойства композитов в среде пектиновых гелей.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Наноразмерные материалы используются в медицине в целях терапии, визуализации, диагностики, мониторинга заболеваний, восстановления клеток и тканей. Чаще всего для применения в медицине рассматривают серебро, известное своими бактерицидными, антисептическими и бактериостатическими свойствами [6].

В связи с выбранным направлением исследования для проведения литературного обзора для освещения были выбраны следующие направления:

- антибактериальные свойства наночастиц серебра;
- инертные наноразмерные носители для адресной доставки лекарственных препаратов.

1.1. МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СЕРЕБРА

Серебро известно своими бактерицидными, антисептическими и бактериостатическими свойствами, однако из-за высокой токсичности в больших количествах оно считается малоэффективным для подобных целей. Выяснено, что наибольшую бактерицидную эффективность показывают именно наноразмерные частицы серебра, большая удельная площадь поверхности наночастиц позволяет бороться с болезнетворными микроорганизмами эффективнее.

Перспективы использования такого наносеребра видят в лечении инфекционных заболеваний и воспалений, обеззараживании, санации и заживлении ран и травм, использование для профилактики заражения в качестве бактерицидного слоя (например, на имплантатах), а также для дезинфекции воды, консервации продуктов и применения в сельском хозяйстве, транспортной и многих других отраслях промышленности [7, 8, 9, 10]. В тоже время получают развитие работы, посвящённые использованию наносеребра для стимулирования деления клеток человеческих тканей, для замены традиционных антибиотиков.

В исследовании [11] рассматривали влияние диамин фтористого серебра ($\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{F}$, далее ДФС), наночастиц серебра отдельно и в связке с фторидом калия на морфологию дентинового коллагена и цветное окрашивание дентина, а также противокариесные свойства с точки зрения антибактериального эффекта и потенциальной реминерализации дентина на уровне коллагеновых фибрилл. Исследование проводили для изучения возможности предотвращать активные и неактивные поражения зубов путём непосредственного местного нанесения на поражение без удаления какой-либо зубной ткани, а также для исследования возможностей альтернативы для ДФС, известного окрашиванием зуба и изменением морфологии коллагена дентина.

Образцы были получены из шейной части корней бычьего резца (образцы с

трещинами были исключены). Зубы были разрезаны горизонтально чуть ниже цементно-эмалевого соединения, затем шейная часть корня была разрезана вертикально для получения образцов дентина с щечной и язычной поверхностей с использованием микротома из твердых тканей, оснащенного медленной алмазной пилой с водяным охлаждением. Поверхности образцов полировали с использованием бумаги из карбида кремния с зернистостью 600 – 2000 под струей воды, чтобы обнажить поверхности корневого дентина. Примеси удаляли ультразвуковой очисткой в течение 5 минут в дистиллированной воде.

Образцы были разделены на пять групп в зависимости от применяемого раствора: контрольную, с ДФС, наночастицами Ag, системой Ag-KF и с KF непосредственно. Перед погружением в рабочие растворы образцы были деминерализованы в 17% этилендиаминтетрауксусной кислоте в течение 21 дня и затем подверженные ультразвуковой обработке в дистиллированной воде в течение 5 минут. Каждый образец погружали в соответствующий раствор и выдерживали при постоянном перемешивании в течение 3 минут. Затем образцы промывали обильным количеством дистиллированной воды. Каждый образец хранили в герметичном флаконе, содержащем 1,5 мл искусственной слюны при 37°C в течение 6 месяцев при еженедельной смене слюны. Затем образцы фиксировали с использованием 2,5% глутарового альдегида в течение 2 часов при 4°C для первичной фиксации, затем с 0,1% раствором осмия в течение 2 часов при 4°C для вторичной фиксации и, наконец, обезвожены в этаноле с восходящим содержанием (50 – 95%) по 25 минут каждый и дважды в 100% этаноле по 25 минут.

ДФС, Ag и KF приобретались на предприятиях и в лабораториях, опытная система Ag-KF была произведена смешиванием наночастиц серебра и KF в массовом соотношении 1:1 при pH = 9. Образцы 38%-ДФС высушивали на воздухе, после чего аликвоту 0,5 мл ДФС наносили на поверхности дентина с помощью микрощетки на 1 минуту, затем оставляли на 2 минуты и, наконец, промывали дистиллированной водой в течение 30 с. Образцы Ag, Ag-KF и KF высушивали на воздухе, после чего одну каплю раствора наносили с помощью микрощетки на 3 минуты, затем промывали обильным количеством дистиллированной воды в течение 30 с, чтобы удалить оставшийся непрореагировавший раствор.

Для исследования изменения цвета образцы были дополнительно поделены на две большие группы: здоровый и деминерализированный дентин. Для посленей группы на полированные поверхности корней был нанесен слой прозрачного кислотостойкого лака. Затем каждый образец индивидуально погружали в 20 мл деминерализующего раствора (pH=5) и хранили при 37°C в течение 5 дней. Свежий деминерализующий раствор готовили

и меняли каждые 24 часа. Цвета образцов дентина после их погружения в опытные растворы фиксировали в разные промежутки времени: до обработки поверхности, сразу после обработки, 1, 2 дня и 7 дней. Для исследования антибактериальных свойств каждый образец погружали в суспензии с *Streptococcus mutans* MT8148 в отдельные лунки стерильного 96-луночного планшета с плоским дном для культивирования.

Диамин фтористого серебра показал большее изменение цвета, в то время как изменения двух других групп оказались незначительными (рисунок 1).

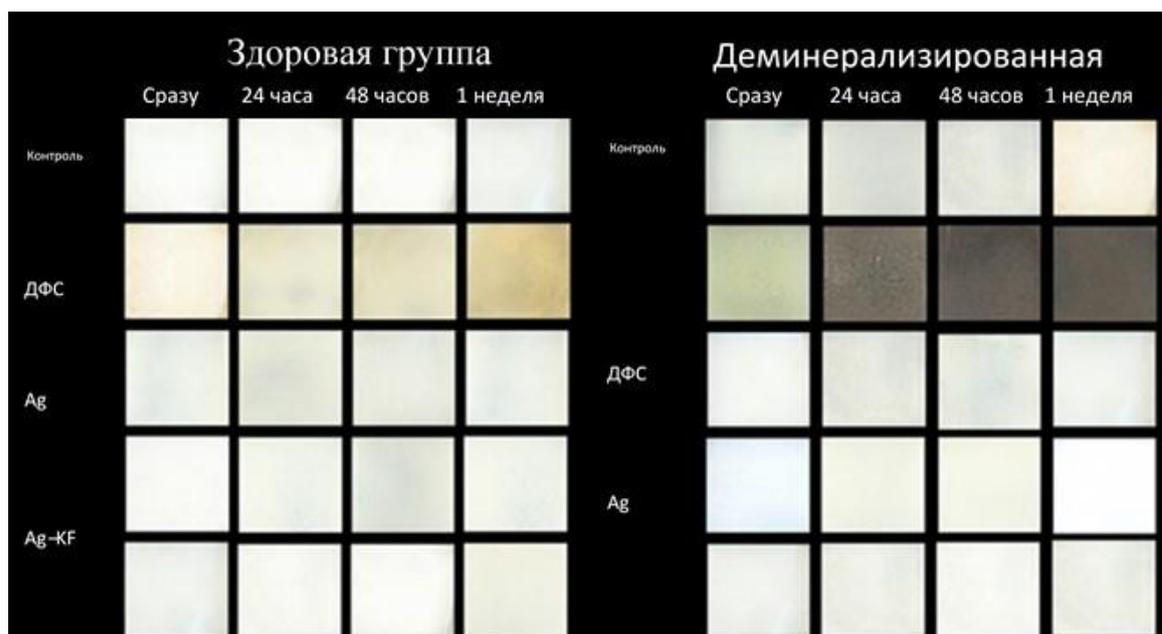


Рисунок 1 – Диаграмма изменения цветов различных образцов дентина

ДФС показал также изменение коллагеновых фибрилл, что может поспособствовать антикариозному эффекту, в то время как другие препараты показали интактные фибриллы. Что касается антибактериальной активности, ДФС и система «серебро-фторид калия» показали наибольший антибактериальный эффект. Таким образом, несмотря на негативное воздействие на эстетику зуба, наиболее действенным антикариозным соединением явился диамин фтористого серебра, альтернативой которому может быть система «серебро-фторид калия», которая может сохранять коллаген дентина, обеспечить высокое противокариесное свойство с внутрифибрилярной реминерализацией и значительным антибактериальным эффектом, не проявляя цветовых изменений зуба.

В [12] оценивали эффективность и безопасность нанесения наносеребра в сочетании с рекомбинантным эпидермальным фактором роста человека при глубоких ожогах второй степени. Анализ проводили через поиск релевантных рандомизированных исследований в открытых базах данных, по итогу которого было рассмотрено двенадцать исследований, в которых использовали перевязки с рекомбинантным человеческим эпидермальным фактором роста с содержанием наноразмерного серебра. Использование

описанной повязки рассматривали для замены сульфадиазина серебра, используемого в качестве антибиотика. Однако поверхностный слой, задерживающий заживление раны, а также его гидрофобность, затрудняет использование данной системы из-за короткого периода полураспада рекомбинантного человеческого эпидермального фактора роста человека (далее, РЧЭФР). В анализе предполагается, что наночастицы серебра помогут повысить стабильность РЧЭФР, а также увеличить концентрацию лекарства в месте раны.

Результаты метаанализа показали, что, во-первых, существует необходимость в большем количестве исследований на эту тему с открытыми результатами, но при этом, во-вторых, использование повязок с наносеребром в сочетании с РЧЭФР приводит к уменьшению времени заживления ран, а также улучшает показатели самого заживления: авторы пришли к выводу, что такое комбинированное лечение является безопасным и может улучшить заживление ран, уменьшить количество микробной колонизации в ране и снизить риск гипертрофического рубцевания.

В исследовании [13] авторы создали стандартизованную и воспроизводимую модель термической ожоговой раны с частичной толщиной, инфицированной *Pseudomonas aeruginosa*, основываясь на которой, исследовали эффективность модифицированной наносеребром подслизистой оболочки тонкой кишки свиньи (далее, наносеребро) в качестве биологической производной повязки для лечения инфицированных ожоговых ран частичной толщины.

Бактерии *P. aeruginosa* культивировали в среде LB в течение ночи, ресуспендировали в 10% глицериновой среде и хранили при -80°C . Перед вакцинацией животных рану бактерии разводили физиологическим раствором. Спектрофотометр использовали для регулировки концентрации. Суспензию бактерий подвергали серийным разведениям и высевали на чашки с LB-агаром для определения колониеобразующей единицы. Подслизистая оболочка тонкой кишки свиньи была приготовлена из свежей тощей кишки. Слой подслизистой оболочки выделяли путем соскоба слизистой и мышечной ткани. После механической очистки кишечник разрезали на 10-сантиметровые срезы, которые обрабатывали посредством ряда химических стадий очистки путем инкубации в этилендиаминтетрауксусной кислоте, гидроксиде натрия, соляной кислоте и хлориде натрия. Полученную подслизистую оболочку подвергали вакуумной сушке и стерилизовали гамма-излучением. Для осаждения наносеребра (15 нм) использовали самосборку поскольку оболочка обладает трехмерной сетчатой структурой, а коллагеновые волокна в ней имеют отрицательный заряд, из-за чего она может быть легко прикреплена к частицам наносеребра благодаря положительному заряду на поверхности частиц серебра. Подслизистую оболочку погружали в раствор наносеребра (50 мг/мл) в биореакторе со

скоростью 50 об/мин во встряхиваемой колбе при 37°C в течение 24 часов.

Наносеребро способствовало заживлению ран и восстанавливало нормальный рост крыс. Были значительно более низкие уровни экспрессии провоспалительного цитокина и С-реактивного белка в группе с наносеребром по сравнению с остальными группами при лечении инфицированных ожоговых ран. Гистологические исследования выявили значительно меньшее количество воспалительных клеток, инфильтрацию, реэпителизацию и неоваскуляризацию в группе наносеребра. Также было меньше инфильтраций воспалительных клеток в главных органах в группе наносеребра. В качестве итога авторы выделили, что модифицированную наноразмерным серебром подслизистую оболочку тонкой кишки свиньи можно использовать в качестве биологической производной повязки для лечения инфицированных ожоговых ран различной толщины.

Статья [14] посвящена нанесению нанопокрyтия наночастицами серебра на т.н. «жидкую древесину» или биопластик в процессе физического осаждения из паровой фазы для создания нанокомпозитов с антибактериальными свойствами, что может в дальнейшем быть использовано в аэрокосмической, автомобильной, химической, транспортной и прочих областях. Жидкая древесина имеет вид гранул, которые для обработки плавятся и впрыскиваются, как пластмассы. Это исследование предназначено для изучения потенциальных преимуществ объединения жидкой древесины с наночастицами серебра. В зависимости от формулы, жидкая древесина может содержать биополимеры, такие как полиэстер (например, биополиэтилен), крахмал, полимолочную кислоту, биополиолефины, биополиамиды, лигнин, природные смолы, натуральные воски, натуральные масла, натуральные жирные кислоты, целлюлозу, органические добавки и натуральные армирующие волокна. Такие материалы разработаны для сочетания биоразлагаемости и устойчивости к условиям внешней среды в зависимости от предполагаемого применения. Список применений жидкой древесины очень широк, он может быть использован для обширной категории предметов: от простых игрушек и фигурок до сложных гаджетов, одноразовых стаканов с долговечными автомобильными деталями, изготовленной на заказ мебели для сверхпрочных шлемов, декоративных подарочных коробок, цветных карандашей, коробок для карандашей и динамиков.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) на жидких древесных гранулах, покрытых серебром, показала одинаковое поведение контрольного и опытного образцов во время процесса нагревания до 200°C (рисунок 2), из чего следует, что взаимодействие между структурой полимера и металлическим покрытием отсутствует.

Авторы исследования отмечают, что этот новый материал, изготовленный из наночастиц жидкой древесины и серебра, будет обладать как антибактериальными, так и

лучшими механическими свойствами благодаря легированию этих двух нетрадиционных материалов.

В работе [15] авторы сравнивают эффективность антибактериального действия нескольких составов в борьбе с бактериями *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*: антисептических препаратов катапол и диоксидин, наноразмерного серебра, золота, платины, цинка, меди и железа, стабилизированных арабиногалактаном, в чистом виде и с содержанием антимикробного ардезина, а также катапола, модифицированного акриловой и метакриловой кислотами.

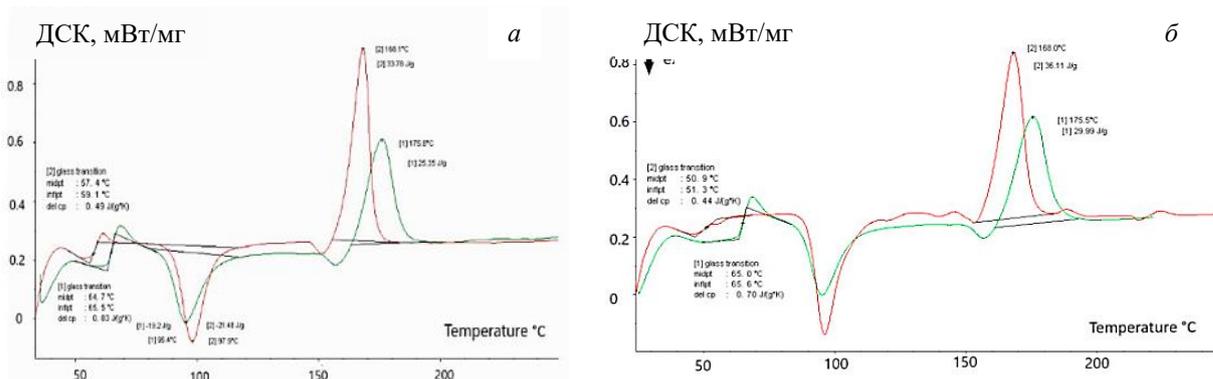


Рисунок 2 – ДСК-анализ контрольного образца жидкой древесины (а) и опытного образца с наносеребром (б)

После 15-минутной экспозиции соответствующих концентраций микроорганизмов, антимикробное действие растворов нейтрализовали универсальным нейтрализатором (3% твин-80, 3% сапонина, 0,1% цистеина, 0,1% гистидина), а также 0,5%-ми растворами тиосульфата натрия и хлористого натрия (для нейтрализации содержащих серебро антисептиков). После проводили высев на соответствующую плотную среду с использованием количественных методов посева. Антисептики считали эффективными при подавлении роста 99,99% КОЕ микроорганизмов. Посевную дозу готовили, используя стандарт мутности 0,5 по МакФарланду ($1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл). После посева соответствующих микроорганизмов и аппликации материалов, содержащих антисептики, чашки Петри инкубировали при 37°C. Зоны задержки роста микроорганизмов измеряли с точностью до 0,5 мм.

По итогу исследований наиболее эффективными для борьбы с бактериями *E. Coli* являются соединения наносеребра с ардезином (0,25 мас.%) и катапола с акриловой и метакриловой кислотами. Их эффективность обеззараживания сопоставима с эффективностью обеззараживания *P. aeruginosa* диоксилином и *S. aureus* диоксилином, чистым катаполом, повидарголом и селенополом. Результаты представлены в таблице 1.

Таким образом, авторы сделали вывод, что наногель-плёнки бактериальной целлюлозы с иммобилизованными на них антисептиками имеют перспективы использования в качестве матрицы биоактивных раневых покрытий, а модифицированный

акриловой кислотой катапол как для использования в качестве антисептического компонента раневых покрытий, так и для обработки ран.

Таблица 1 – Антибактериальная активность исследуемых антисептиков

Препарат	С, %	Эффективность обеззараживания, %		
		<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. Coli</i>
Диоксидин	1	99,99	99,99	29,6±2,70
Диоксидин	0,5	99,99	99,99	34,3±1,53
Диоксидин	3	99,99	99,99	30,2±1,98
Катапол	2,5	99,99	99,99	34,5±1,37
Повиаргол	2,5	99,99	94,0	99,99
Селенопол	0,5	99,99	98,0	99,99
Наносеребро	0,15	90,99	96,0	98,0
Наномедь	1,7	10,0	15,0	55,0
Наноцинк	2,15	21,0	10,0	28,0
Наносеребро с ардезином	0,1 мас.	10,0	55,0	60,0
Наносеребро с ардезином	0,25 мас.	99,99	99,99	99,99
Наножелезо с арабиногалактаном	0,01 и 2,5	6,0	8,0	8,0
Наноплатина с арабиногалактаном	0,028 и 2,5	8,0	10,0	8,0
Катапол с акриловой кислотой	1,5	99,99	99,99	99,99
Катапол с метакриловой кислотой	1,5	99,99	99,99	99,99

1.2. НОСИТЕЛИ ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Для адресной доставки лекарств пористый материал является идеальным кандидатом. К характеристикам, необходимым для такого носителя, относятся биосовместимость, длительное обращение в организме, физико-химическая стабильность и высокая емкость загрузки лекарственного средства. Классификация таких носителей в зависимости от материалов и размерностей приведена в таблице 2 [6].

Таблица 2 – Классификация и размерности наноносителей лекарственных препаратов

Классификация		
Неорганические	Органические	Биологические
Оксиды железа Мезопористый оксид алюминия Цинк, Оксид меди Золото Серебро Квантовые точки Углеродные нанотрубки Лантаноиды	Мицеллы Липосомы Дендримеры Циклодекстрины Полимерные мицеллы, Наносферы, Нанокапсулы	Экзосомы Ферритин Липопротеины Вирусы Квантовые Точки
Размерности		
Нульмерные	Одномерные	Двухмерные
Наночастицы Фуллерены Дендримеры Нанопоры Нанокапсулы	Нановолокна Нанотрубка Нанонити	Нанотолщинные Фольги

В последние годы были проведены исследования полимерных, металлических и керамических материалов. Последние предлагают большие преимущества по сравнению с остальными претендентами в отношении более длительного биоразложения, меньшей чувствительности к изменениям pH и отсутствия набухания в водных средах. Помимо этого, они обладают удовлетворительными электрическими, механическими и оптическими свойствами, которые можно варьировать в широких пределах [16, 17, 18, 19].

Формы носителей также могут отличаться. Как правило наноразмерные носители представляют собой пористые нульмерные тела – наночастицы, нанокапсулы, дендримеры из различных материалов, а также фуллерены и квантовые точки. К одномерным материалам, применяемым в качестве носителей для адресной доставки лекарств, относят нановолокна: нанотрубки, наностержни, нанопроволоки и нанонити [6, 19].

Некоторыми из наиболее распространенных керамических материалов для применения в наномедицине являются диоксид титана (TiO_2), диоксид кремния (SiO_2), оксид алюминия (Al_2O_3) и другие. Диоксид кремния является цитотоксичным в определенных морфологических и поверхностных условиях, тогда как диоксид титана является относительно дорогим. Оксид алюминия же является биосовместимым и менее дорогим материалом. Пористые наноструктуры оксида алюминия обеспечивают высокую площадь поверхности, а свойства получаемой системы можно дополнительно настраивать путем функционализации поверхности оксида алюминия. Оксид алюминия подвержен лёгкой модифицируемости своей поверхности, что может улучшить химическую стабильность, биосовместимость и другие свойства, влияющие на удержание и высвобождение лекарственного средства. И хотя он отлично подходит для использования в доставке лекарств, но требует дорогих прекурсоров, сложного электрохимического синтеза и измельчения, а также переработки токсичных отходов [19, 20, 21].

Наночастицы с магнитными характеристиками имеют дополнительные преимущества по сравнению с обычными немагнитными носителями, поскольку механизм нацеливания можно очень точно контролировать, направляя их с помощью магнитных эффектов. Следовательно, структуры на основе ферритовых наночастиц имеют важное значение для адресной доставки лекарств. Уникальные свойства, а именно высокое магнитное насыщение, суперпарамагнетизм, возможность контроля морфологии посредством синтеза и биосовместимость ферритовых наноконструкций и наночастиц, привели к большой научной привлекательности в направлении использования наночастиц оксида железа (II,III) (Fe_3O_4) и гамма-оксида железа (III) ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) для доставки лекарств [22, 23, 24]. Помимо использования в доставке лекарств, наночастицы феррита также используются в других областях, таких как магнитно-резонансная томография [25],

лечение гипертермии, доставка генов и восстановление тканей и т.д. Достижения в методах адресной доставки лекарств привели к разработке некоторых наночастиц, которые быстро реагируют на внешние раздражители, что делает их пригодными для дистанционно контролируемого высвобождения лекарств, вызываемого внешней силой. Одним из таких методов является микроволновое излучение, при котором внешний запуск может обеспечить глубину проникновения до 15 см [20, 26].

Основная цель производства наночастиц, вне зависимости от метода, является их получение с узкой функцией распределения размеров, а также в предотвращении их агломерации. К сожалению, идеально одинаковых по размеру наночастиц получить не может, что обычно исправляется, например, при вспомогательных технологических операциях, однако это приводит к понижению производительности конкретного метода.

Основными двумя группами методов получения наноразмерных частиц являются физические (диспергационные) и химические (конденсационные) методы.

К группе физических способов получения наночастиц относят конденсацию исходного материала в вакууме, термическое испарение наночастиц при обработке лазером, плазмой, электрической дугой и т.д., электроэрозионную обработку, нанолитографию, механохимическое диспергирование и т.д.

Самыми распространёнными же методами производства наноразмерных материалов на данный момент являются методы химического синтеза наночастиц ввиду широты спектра методов и их простоты.

Например, широко распространённым методом синтеза наноразмерных материалов также является золь-гель метод. Это большая группа многостадийных методов получения неорганических и органо-неорганических материалов (катализаторы, адсорбенты, мембраны, керамика и другие композиты) на основе создания высокодисперсной (жидкой или газообразной) коллоидной системы с содержанием другой дисперсной (твёрдой, жидкой или газообразной) фазы – золя – и перевода её в коллоидную систему, в которой частицы дисперсной фазы объединены в структурную сетку – гель – за счёт процессов гидролиза и конденсации, а также старения, сушки и термообработки получаемых продуктов. Наиболее известным процессом золь-гель метода является образование металлооксополимерных цепей – золя или геля, образованных в результате гидролиза металлоорганических соединений, как правило, алкоксидов $M(OR)_x$, где M – Si, Ti, Al, W или другой атом металла, а OR – алкоксильная группа, стабилизирующая наивысшую степень окисления металла [27]. К преимуществам золь-гель методов относят их энергоэффективность, возможность контроля размера, формы, состава и структуры получаемых частиц, к недостаткам – чувствительность процесса к температуре и нестабильность золя по времени.

Также широко используется метод совместного химического осаждения из раствора. Наночастицы, полученные данным способом, как правило имеют сферическую форму, что является важным критерием для нанопорошков, используемых в качестве носителей лекарственных препаратов для их адресной доставки

Однако этим методом получают порошки с широким разбросом размеров частиц, средний размер которых порядка десятков нанометров. Более того, такие частицы часто стремятся к агломерации. Для отдельных наночастиц, особенно применяемых в медицинских целях, агломерация является нежелательным процессом, для предотвращения которого проводят стабилизацию наночастиц. Также её проводят не только ради препятствия образованию агломератов, но ещё и для предотвращения роста отдельных наночастиц [25, 28].

Для стабилизации наночастиц, помимо электростатического метода, используют ПАВ, многие из которых являются токсичными [29, 30]. Примером такой стабилизации является пэгилирование (PEGylation) – модификация поверхности наноматериала полиэтиленгликолем (ПЭГ, англ. PEG). Оно позволяет повысить биосовместимость наноматериала, а также образовать гидрофильные хвосты для предотвращения опсиназации (образования способствующих фагоцитозу антител) и дальнейшего фагоцитоза (уничтожение потенциально патогенных твёрдых частиц в организме) [19, 21].

Второй способ избежать агломерации – это использование специальных установок, позволяющих быстро извлекать продукт из раствора или суспензии, формируя сферические частицы. Например, распылительная сушка представляет собой метод удаления растворителя из суспензий и растворов, основанный на впрыскивании их капель в поток газа-носителя, нагретого до температуры 100 – 300°C, с последующей сепарацией твёрдых частиц. Распылительная сушка – один из основных методов получения сухих продуктов и препаратов в том числе в фармацевтической промышленности [31].

Процесс распыления является важнейшим фактором формирования размеров и морфологии частиц. Вне зависимости от типа используемой распылителя на процесс распыления влияют такие сложные взаимосвязанные факторы, как поверхностное натяжение, распределение капель по размеру и их вязкость, которые влияют на скорость и угол распыления, инерционные и сдвиговые силы и т.д. Важное влияние на формирование морфологии нанопорошков оказывают и геометрия распылительной головки, в частности, диаметр сопла, отчего в комплекте к ним идут несколько съёмных сопел с разными диаметрами отверстий [32, 33].

Главными достоинствами синтеза наночастиц методом распылительной сушки являются меньший диапазон размеров получаемых материалов, их большая удельная площадь, что позволяет использовать их в качестве носителей лекарственных веществ для их адресной

доставки к больным органам с большей эффективностью, меньшая агломерация частиц, их высокая плотность и почти идеальная сферическая форма. На протяжении всего процесса сушки возможен постоянный контроль непрерывной обработки. Помимо этого, наноразмерные частицы, полученный методом распылительной сушки, получается более чистым по сравнению с продуктами, полученными многими химическими методами, а сам процесс проходит быстрее – одностадийный процесс распылительной сушки длится не больше одного часа. Одними из основных недостатков синтеза наночастиц методом распылительной сушки является большие размеры установок для сушки и, как следствие, их малая мобильность, а также дороговизна как установок в целом, так и отдельных её запчастей, в то время как количество получаемого нанопорошка несравнимо мало. Однако, несмотря на многие достоинства и существенные достижения технологии распылительной сушки, её применение к биологически сложным продуктам всё ещё требует обширных исследований [34].

1.3. МЕТОДЫ СИНТЕЗА НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА

Для получения наночастиц серебра используют химические, физические и биологические методы: лазерная абляция, ионное распыление, сольвотермический синтез, химическое восстановление, золь-гель-метод, биологический синтез и другие [35].

В последнее время всё большее внимание привлекает к себе метод зеленого синтеза биосинтеза наночастиц. Из-за снижения опасных условий производства и использования материалов, методы биологического синтеза наночастиц являются более безопасными. Применение биологических систем в биосинтезе наночастиц является новым подходом, и недавно для биосинтеза наночастиц были использованы грибы, дрожжи, бактерии, растения и водоросли. В результате процессов биосинтеза были получены различные наноматериалы с особыми характеристиками, такими как уникальные механические, оптические, электрические и магнитные свойства, высокая монодисперсность, контролируемый размер, биологически уникальная активность и стабилизация.

Эволюция организмов и окружающей их среды вынуждала их выбирать лучшие стратегии защиты от вредных факторов мест обитания, таких как токсичные соединения. Микроорганизмы используют различные стратегии для дезактивации токсичных ионов в их среде обитания, при которых посредством ферментативного процесса происходит переход из токсичной формы в нетоксичную. Производство неорганического материала посредством биологического процесса называется биоминерализацией и представляет собой эффективный подход к сборке наноматериалов. Образование наночастиц происходит естественным образом у микроорганизмов, которые можно использовать в качестве экологически чистого подхода

для крупномасштабного производства вместо химических методов. Микроорганизмы, такие как бактерии и грибы, успешно используются в биоремедиации загрязненной среды благодаря их способности восстанавливать металлы и сульфаты.

Было доказано, что микроорганизмы, такие как цианобактерии, актиномицеты, бактерии и грибы, могут синтезировать металлические наночастицы путем восстановления ионов металлов. Известно, что грибы являются наиболее подходящими кандидатами для синтеза наночастиц металлов (синтез наночастиц грибами называется микосинтез наночастиц или миконанотехнология). Основными свойствами грибов при промышленном применении являются более высокая скорость производства специфических ферментов или метаболитов, высокая скорость роста, легкость, безопасность и эффективность требований к производственному процессу.

Уделение внимания опасному потенциалу микробов как нанофабрик для человека, животных и растений является решающим фактором при выборе их для промышленного производства. Семьдесят процентов грибов, которые были изучены как агенты биосинтеза серебряных наночастиц, являются патогенными для растений, человека или животных и имеют большие производственные затраты, связанные с их последствиями для человеческого общества и окружающей среды. Следовательно, использование грибов, которые не оказывают вредного воздействия, очень важно для сохранения окружающей среды, помимо производства больших количеств наночастиц. Некоторые виды триходерм, которые являются потенциально важными агентами биологического контроля против других патогенных грибов, были описаны как грибы, которые имеют потенциал для использования в синтезе наночастиц. *Trichoderma reesei*, который является самым известным грибом для синтеза внеклеточных ферментов в промышленном масштабе, *Trichoderma viride*, хорошо средство биологического контроля, и *Trichoderma asperellum* являются хорошими примером нитчатых грибов для безопасного и экологически чистого производства наносеребра [36].

1.3.1. Синтез наносеребра физическими методами

В работе [37] исследовали цитотоксичность и антибактериальные свойства полиэфирэфиркетона с наносеребряным покрытием, получаемого путем магнетронного распыления, для применения в качестве зубных имплантов.

После подготовки образцы случайным образом разделили на контрольную группу (группа ПЭЭК, сокращение от полиэфирэфиркетон) и опытные группы с наноразмерным покрытием. Последние были модифицированы с использованием магнетронного распылительного устройства SBC-12. Покрытия наносеребра толщиной 3, 6, 9 и 12 нм наносились на поверхности дисков посредством магнетронного распыления.

Модифицированные диски были разделены на следующие группы в зависимости от толщины покрытия: ПЭЭК-3 (от размера наночастиц серебра – 3 нм), ПЭЭК-6 (6 нм), ПЭЭК-9 (9 нм) и ПЭЭК-12 (12 нм).

Токсичность полученных образцов была проверена на клетках фибробластов мыши L929 методом подсчёта числа клеток (методом ССК-8), а антибактериальные свойства – на бактериях *Streptococcus mutans* и *Staphylococcus aureus*, суспензии которых были диспергированы на образцы, результаты взаимодействия с бактериями наблюдали на поверхности образцов с помощью РЭМ (рисунок 3).

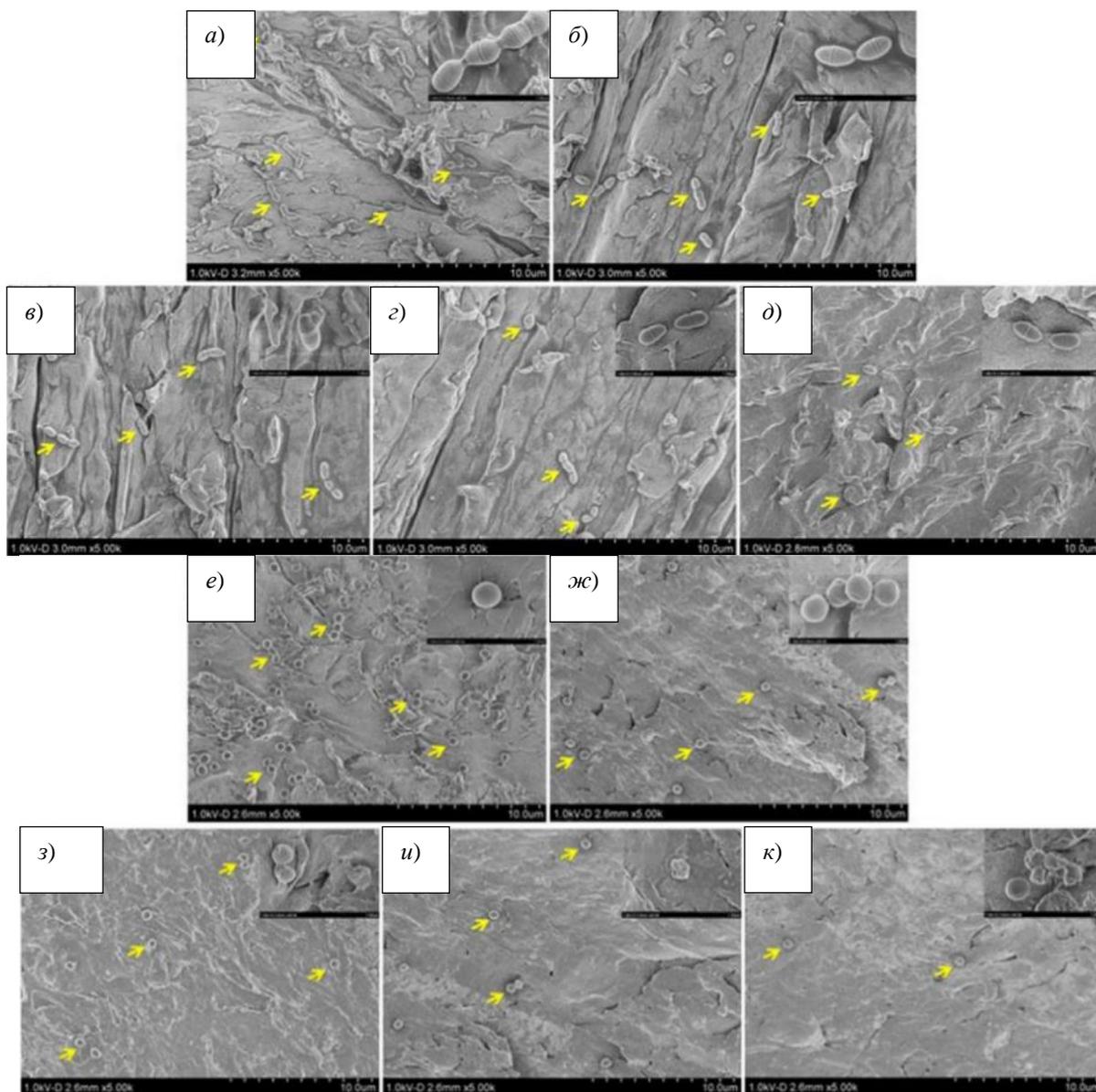


Рисунок 3 – РЭМ- изображения бактерий *S. mutans* (а – д) и *S. aureus* (е – и) на поверхностях образцов: контрольных (а, е), ПЭЭК-3 (б, ж), ПЭЭК-6 (в, з), ПЭЭК-9 (г, и), ПЭЭК-12 (д, к) (расположение бактерий отмечено жёлтыми стрелками)

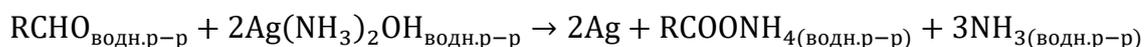
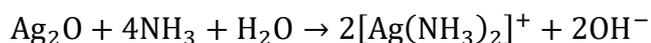
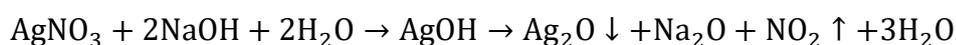
Исследование антибактериальной активности показало, что контрольные образцы ПЭЭК антибактериально не активны, а образцы остальных групп показали антибактериальную активность выше 99%. На контрольных образцах обнаруживались большие колонии бактерий

S. mutans или *S. aureus*, на образцах с серебряным покрытием бактерий наблюдалось в разы меньше (с увеличением толщины серебряного слоя количество бактерий уменьшалось).

1.3.2. Синтез наносеребра химическими методами

В работе [38] исследована вспомогательная роль кремнезёмных наносфер с поверхностью, модифицированной наночастицами серебра, в антибактериальной фотодинамической терапии на примере фотосенсибилизатора фотолон.

Наночастицы кремнезёма были получены модифицированным синтезом Штобера. Молярное соотношение химических веществ $\text{NH}_4\text{OH}:(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_4\text{Si}:\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ составляло 14:1:49. Смесь перемешивали в течение 30 минут на магнитной мешалке со скоростью 400 об/мин при комнатной температуре. Затем смесь промывали в метиловом спирте, центрифугировали и сушили при 70°C в течение 24 часов. Эти сферы были использованы в качестве подложки для иммобилизации наночастиц благородных металлов. Для получения наноматериалов на основе кремнезёма, легированного серебром, применен метод Толленса. Нанопорошки диспергировали в дистиллированной воде и добавляли комплексный раствор серебра с аммиаком $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2^+$ (0,2 М, 0,02 мл/мг). В качестве восстановителя использовали 0,4 М раствора глюкозы (0,02 мл/мг). Молярное соотношение химикатов $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2^+:\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_7$ составляло 1:2. Общие химические реакции:



Исходные растворы фотосенсибилизатора фотолон в стерильном 0,9% хлориде натрия были свежеприготовленными путем обработки ультразвуком в течение короткого времени. Оптические и антибактериальные свойства были исследованы для обоих синтезированных материалов (SiO_2 и Ag-SiO_2). Оптические абсорбционные свойства растворов фотолон были исследованы в различных концентрациях в стерильном 0,9%-м хлориде натрия. Таблица 3 отражает свойства образцов, используемых для оптических измерений.

Было обнаружено, что максимальное оптическое поглощение фотолон зависит от его концентрации и может быть усилено присутствием наночастиц серебра. Таким образом, присутствие наночастиц серебра может привести к снижению концентрации фотосенсибилизатора при достижении того же уровня антибактериальной эффективности, что и в случае более высокой концентрации фотосенсибилизатора без присутствия наночастиц серебра. Из этого был сделан вывод, что эффективность антибактериальной фотодинамической терапии была повышена за счет комбинации наносфер, легированных кремнезёмом, которые обладают мощной антимикробной и бактерицидной активностью, и фотоактивного фотосенсибилизатора.

Таблица 3 – Характеристики синтезированных материалов

Материалы	Растворитель	Концентрация материалов (мг/мл)	Концентрации серебра (мг/мл)
SiO ₂	Фотолон с 0,9%-стерильным NaCl с концентрациями 55,68, 16,71 и 8,35 мкмоль/дм ³	0,038	–
		0,050	–
		0,075	–
		0,150	–
Ag–SiO ₂		0,038	0,36
		0,050	0,47
		0,075	0,71
		0,150	1,42

В исследовании [39] описаны синтез, структурная характеристика и антимикробные анализы четырех комплексов серебра с четырьмя поколениями препаратов цефалоспорины: цефрадин, цефокситина натрия, цефотаксима натрия и цефепима гидрохлорида натрия.

Раствор цефрадина, цефокситина натрия, цефотаксима натрия и цефепима гидрохлорида натрия (2 мМ в 50 мл метанола) добавляли к раствору нитрата серебра (1 мМ в 20 мл метанола). Полученные смеси кипятили в обратном холодильнике в течение 1 часа, а затем добавляют метанольный раствор 0,1 М NH₄OH при постоянном перемешивании, когда комплексы осаждаются (рН=7 – 8). Полученные продукты от черного до темно-коричневого цвета отделяли фильтрованием, промывали небольшим количеством горячего метанола и сушили в вакууме.

Размер частиц соединений наносеребра находился в наноразмерном диапазоне 113 – 173 нм. Все исследованные комплексы имеют стабильную форму. РЭМ-изображения также подтверждают однородность и сходство форм частиц синтезированных комплексов, что свидетельствует о том, что наличие морфологических фаз имеет однородную матрицу (рисунок 4). Наконец, биологическая активность показала эффективность против бактерий.

Инфракрасные и протонные спектроскопические измерения ядерного магнитного резонанса (ЯМР) показали, что все лиганды цефалоспорины координированы с Ag⁺ через атомы кислорода карбонильной β-лактамной и карбоксилатной групп, тогда как атом кислорода амидной (NH-CO) группы и атом азота аминогруппы не участвуют в хелатировании с ионами металла серебра. Предлагаемые координационные режимы показывают случай координации, когда два иона Ag⁺ связаны между собой атомом кислорода карбонильной β-лактамной и карбоксилатной групп двух лигандов. Антимикробная оценка показала, что комплексы серебра более активны против некоторых видов бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*), чем родительские препараты цефалоспорины.

В работе [40] авторы стабилизировали наносеребро ПАВ: додецилсульфатом натрия (ДСН), поливинилпирролидоном (ПВП) и их смесью; для изучения изменения его антимикробной активности. Исследование проводилось на микроорганизмах *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* и *C. albicans*. Активность микроорганизмов рассматривали по коэффициенту редукции R, выраженному в lg. Для стабилизации серебра ПАВ растворяли в воде, после чего в раствор добавляли AgNO_3 (концентрация – $1,5 \cdot 10^4$ моль/дм³) и NaBH_4 (0,00227 г), после чего смесь интенсивно перемешивали 30 минут (общий объём раствора – 40 см³). Молярное соотношение ПАВ к металлу следующие: ДСН – 15:1, ПВП – 1:1.

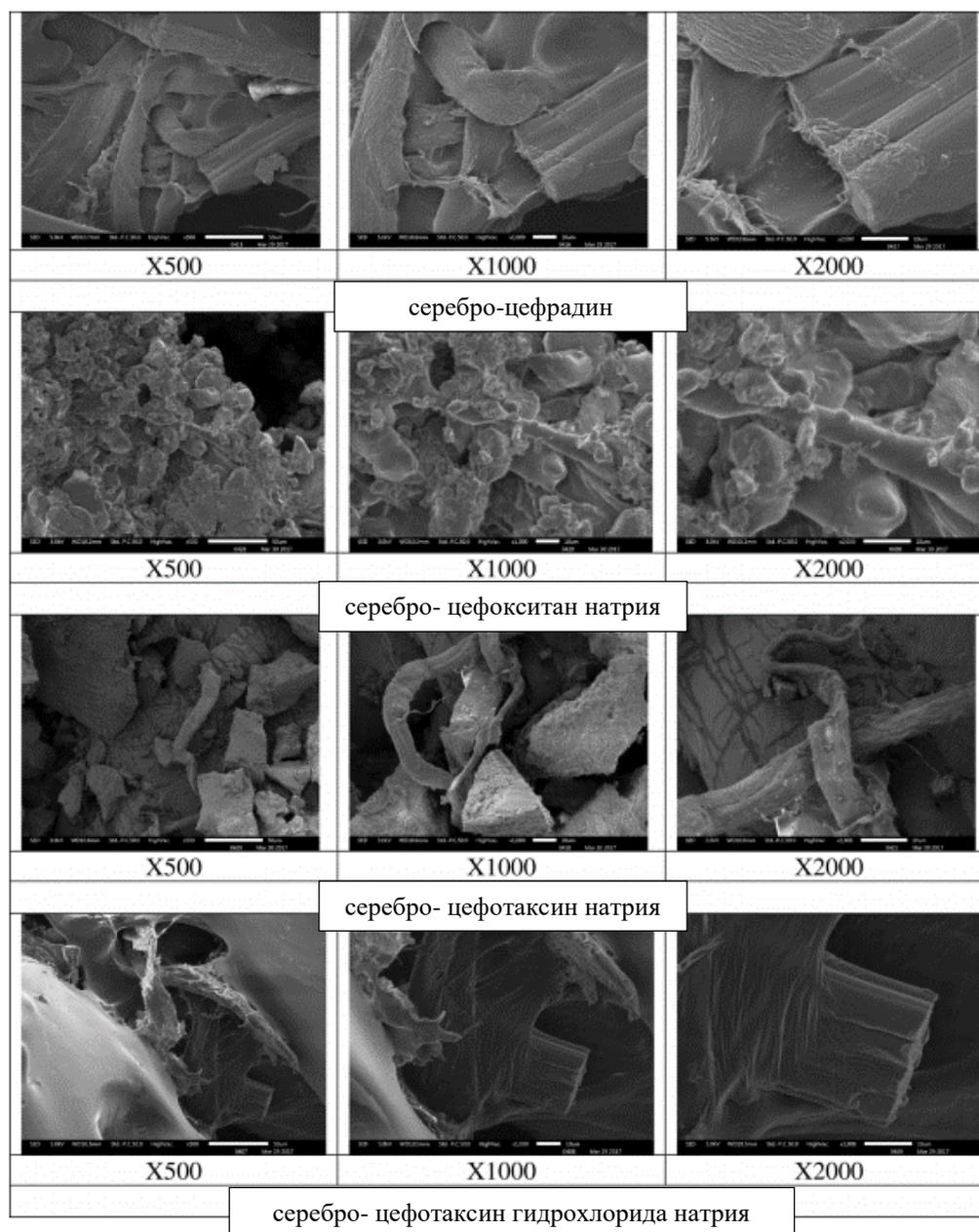


Рисунок 4 – РЭМ-изображения комплексов «серебро-цефалоспорин»

Результаты антимикробного действия разных коллоидных составов представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Антимикробная активность коллоидных растворов серебра со стабилизаторами и без них

Материал (концентрация, %)	Экспозиция, ч	Активность микроорганизмов, lgR			
		<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
Исходное количество микроорганизмов, lg		7,45	–	7,17	6,68
Ag (0,0016)+ДСН	1	>5,06	–	2,73	>4,19
	2	>5,06	–	5,01	>4,19
	4	>5,06	–	>5,18	>4,19
	24	>5,06	–	>5,18	>4,19
Ag (0,0016)+ПВП	1	<0,39	–	<0,43	<0,57
	2	<0,39	–	<0,43	<0,57
	4	<1,08	–	<0,43	<0,57
	24	>5,06	–	<0,43	<0,57
Ag (0,0016)+ДСН+ ПВП	1	>5,06	–	1,57	>4,19
	2	>5,06	–	2,07	>4,19
	4	>5,06	–	4,35	>4,19
	24	>5,06	–	>5,18	>4,19
Исходное количество микроорганизмов, lg		7,45	7,20	7,14	6,68
ДСН (0,064)	1	<1,63	<1,20	<1,32	<0,86
	2	<1,63	<1,20	<1,32	<0,86
	4	<1,63	<1,20	<1,32	<0,86
	24	<1,63	<1,20	<1,32	<0,86
ПВП (0,18)	1	<1,63	<1,20	<1,32	<0,86
	2	<1,63	<1,20	<1,32	<0,86
	4	<1,63	<1,20	<1,32	<0,86
	24	<1,63	<1,20	<1,32	<0,86
ДСН+ПВП	1	<1,63	<1,20	<1,32	<0,86
	2	<1,63	<1,20	<1,32	<0,86
ДСН+ПВП	4	<1,63	<1,20	<1,32	<0,86
	24	<1,63	<1,20	<1,32	<0,86
Исходное количество микроорганизмов, lg		7,37	7,25	7,39	6,42
Ag (0,0016)	1	>5,22	4,06	<1,57	>4,27
	2	>5,22	5,00	2,07	>4,27
	4	>5,22	5,40	4,35	>4,27
	24	>5,22	>5,46	>5,24	>4,27
Ag (0,0008)	1	4,07	3,71	<1,57	>4,27
	2	5,11	4,35	<1,57	>4,27
	4	>5,22	5,35	2,72	>4,27
	24	>5,22	>5,46	>5,24	>4,27
Ag (0,0004)	1	3,97	0,58	<1,57	>4,27
	2	5,07	4,03	<1,57	>4,27
	4	>5,22	4,46	<1,57	>4,27
	24	>5,22	>5,46	7,39	>4,27

Наличие стабилизаторов наночастиц серебра позволяют сохранить преимущество от малого размера частиц (8 – 12 нм) вследствие предотвращения их агрегации, что

позволяет стабильно и эффективно бороться с микроорганизмами и, по словам авторов исследования, позволяет рекомендовать систему «наносеребро-ПАВ» для применения в отраслях, требующих наличия антимикробного действия.

В работе [41] биоразлагаемые, химически сшитые и пористые гибридные композиты наногидрогелей полиакриламида с декстраном и наносеребром рассматриваются в качестве носителей препарата орнидазол.

Полиакриламид получают полимеризацией акриламида *in situ* в присутствии декстрана. Использовался водный раствор с N, N'-метиленабисакриламидом в качестве сшивающего агента и персульфатом аммония в качестве инициатора. Для этой цели в трехгорлом сосуде готовили 4 мл акриламида (1,4 М), декстрана (1%, 3%, 5%, 8% и 10%) и 2 мл пероксодисульфата аммония (0,1 М) при температуре 55°C с перемешиванием в течение 20 минут. Сшивающий агент N, N'-метиленабисакриламид (0,1 М) (2 мл) добавляли в реакционную смесь и перемешивали при той же температуре до образования гелеобразного продукта. Смесь выливали в чашки Петри и сушили в печи с горячим воздухом при 500°C.

50 мг высушенных гидрогелей помещали в дистиллированную воду на 24 часа, после чего эти набухшие диски переносят в стакан, содержащий AgNO₃ (0,1 мМ), еще на 24 часа. В течение этого периода времени ионы серебра диффундируют в гель через. Затем этот гидрогель обрабатывают NaBH₄ (0,1 мМ) при 50°C в течение 3 часов для восстановления ионов серебра до наночастиц серебра. Эти набухшие в серебре наногидрогелевые диски сушат в печи с горячим воздухом при 500°C. Появление наночастиц серебра внутри гидрогелей становится заметным из-за коричневого цвета геля вследствие адсорбции наночастиц серебра либо через атомы азота, либо через атомы кислорода макромолекулярных цепей наногидрогеля (рисунок 5).

Препарат-антибиотик орнидазол используется в качестве модельного препарата из-за его растворимости в воде и широкого антибактериального спектра. Загрузка лекарств на гидрогели происходит путем их вымачивания в 40 мг водного раствора орнидазола при 250°C. Гидрогели с наночастицами серебра и без них содержатся в растворе препарата в течение 24 часов. Через определенное время образцы геля удаляли из раствора, сушили при температуре окружающей среды и взвешивали. Эксперименты по высвобождению лекарства из системы носителя проводят путем встряхивания высушенных образцов гидрогелей в 80 мл буферных капсул (рН=7,0). После периодических интервалов времени 1,0 мл высвобождающей среды извлекают и анализируют с помощью оптической спектроскопии с использованием УФ-спектрофотометра для определения количества лекарственного средства, высвобождаемого в каждый момент времени, и аликвоту

возвращают в стакан. Количество высвобождаемого орнидазола определяется количественно путем сравнения оптической плотности при 285 нм со стандартной калибровочной кривой, приготовленной для чистых растворов лекарственных средств в соответствующих областях концентрации.

Предварительную цитосовместимость гидрогеля «полиакриламид-декстран» (5%), а также «полиакриламид-декстран-наносеребро» (1,5%) определяют количественно следующим образом: порошкообразные образцы превращают в гранулы для оценки жизнеспособности и пролиферации клеток. Гранулы стерилизуют, используя 70% спирт и ультрафиолет с последующим промыванием фосфатным буферным раствором (рН=7,5).

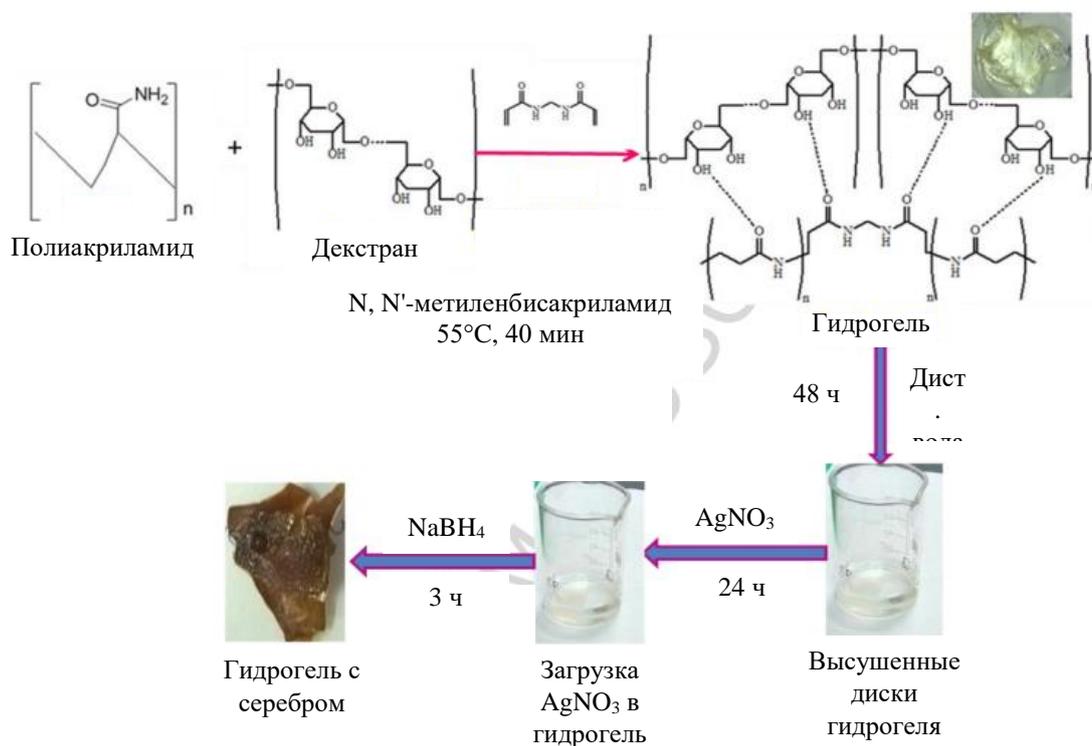


Рисунок 5 – Механизм синтеза гибридных композиций «гидрогель полиакриламид-декстран» и декорированных серебром гибридных композиций «гидрогель полиакриламид-декстран»

Морфология поверхности гибридных композитов наногидрогелей изучается с помощью полевого эмиссионного сканирующего электронного микроскопа, с помощью которого наблюдалось, что наночастицы серебра равномерно распределены по всей сети наногидрогелей. Из просвечивающей электронной микроскопии выявлено, что средний размер частиц серебра составляет 20 нм. Установлено, что скорость высвобождения орнидазола в пробирке составляет 98,5% за шесть часов. Наногидрогели полиакриламида с декстраном и серебряным декорированием являются стабильными, нетоксичными с антибактериальным действием, вследствие чего могут рассматриваться как подходящие для доставки лекарств.

В работе [42] функциональное покрытие системы «наносеребро с гидротальцитом, магнием и алюминием» (Ag-Mg-Al-гидротальцит) было изготовлено на магниевом сплаве

одностадийной гидротермальной реакцией для улучшения его антибактериальных и разлагающих свойств. По изначальному предположению авторов, модифицирование магния как биосовместимого и биоразлагаемого материала алюминием и слоистыми двойными гидроксидами (СДГ) позволит повысить его коррозионную стойкость, а добавление в систему серебра позволит избежать послеоперационной инфекции без повышения бактериальной резистивности к антибиотикам, что позволит использовать его в качестве материала для имплантатов.

Результаты анализа мертвых клеток (рисунок б, а) показывают, что мертвые клетки, окрашенные иодидом пропидия, имеют самую высокую плотность среди опытных образцов, а количество клеток на поверхности, как показано, значительно меньше, чем культивируемых изначально для контрольного образца.

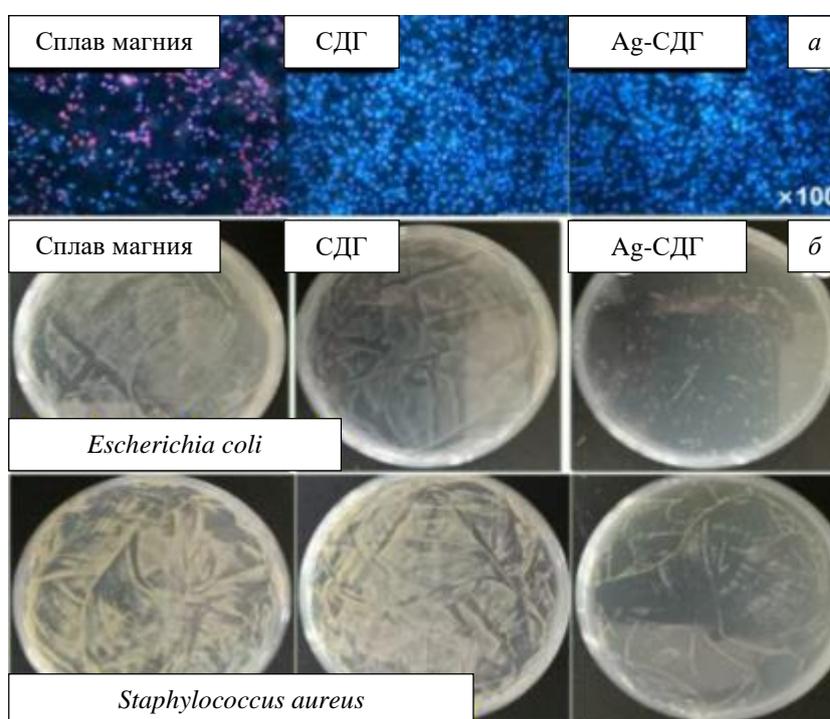


Рисунок б – Окрашенные иодидом пропидия мёртвые клетки, показывающие антибактериальное действие материалов (а) и изображения бактерий в чашках Петри (б)

Для сравнения, живые клетки с синим окрашиванием хорошо прикреплены к поверхностям образцов с СДГ и Ag-СДГ. Оба они демонстрируют одинаково более высокую плотность клеток, и наблюдается небольшое окрашивание в красный цвет, так как наблюдается присутствие мертвых клеток, что позволяет предположить, что покрытие из гидротальцита способствует пролиферации клеток и что на наночастицы серебра, загруженные на клетки, значительного влияния нет. Эта совместимость клеток важна для антимикробной функции покрытия с Ag-СДГ, потому что существует потребность в покрытии, способствующем адгезии и быстрой пролиферации костных клеток при гибели бактерий. Что касается эффективности Ag-СДГ в отношении антибактериальных средств,

на рисунке б, б̄ показана антибактериальная активность различных образцов. Можно наблюдать, что количество живых бактерий на поверхности контрольных образцов и образцов с СДГ было больше, чем у образцов с Ag-СДГ, которые в свою очередь продемонстрировали выдающийся антибактериальный эффект, связанный с присутствием наносеребра, разрушившего структуру клеточной мембраны бактерий что по итогу приводит к их гибели. На основании этих результатов авторы сделали вывод, что покрытие, содержащее систему из наносеребра и слоистого двойного гидроксида может эффективно улучшить функциональность и коррозионную стойкость магниевого сплава для биомедицинских целей.

1.3.3. Синтез наносеребра с применением биологических компонентов («зелёный» синтез)

В работе [43] авторы восстанавливали наночастицы серебра с помощью экстракта листьев растения *Corylus avellana* (лещина обыкновенная или фундук). Полученные данным методом наночастицы по словам авторов могут быть использованы в качестве терапевтических агентов с противоопухолевыми и антиоксидантными свойствами. Авторы отмечают большую предпочтительность зелёного синтеза наночастиц серебра ввиду отсутствия использования токсичных химикатов, используемых в традиционных методах синтеза, таких как борогидрид натрия, тринатрийцитрат, свободный альдегид, кетонные группы и органические вещества, и возможности перерабатывать сельскохозяйственные отходы.

Листья фундука измельчали с помощью жидкого азота и к измельченному порошку добавляли дистиллированную воду. Полученный экстракт проводили через фильтровальную бумагу и оставляли в печи на некоторое время для удаления растворителя, после чего хранили при 4°C. Далее 5 мл экстракта листьев фундука добавляли к 95 мл 1 мМ раствора нитрата серебра и после перемешивания в колбе оставляли инкубироваться при 85°C в течение 40 минут для контроля изменения цвета, которое указывает на образование наночастиц: после добавления раствора серебра цвет экстракта листьев фундука менялся с салатного на бурый. Супернатант использовали для оптической спектроскопии и анализа антибактериальной активности. Раствор удерживали в темноте для предотвращения любых фотохимических реакций во время эксперимента. Наночастицы серебра очищали центрифугированием в течение 5 минут и собирали для дальнейшей характеристики.

Для определения антибактериальных свойств наночастиц серебра использовали бактерии *Salmonella infantis*, *Klebsiella pneumonia*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis*, на основе исследования которых была объяснена минимальная ингибирующая концентрация,

подавляющая рост бактерий в обычных условиях. Все штаммы бактерий инокулировали в среде LB, рост бактерий стандартизировали до 0,5 мутности по МакФарланду ($1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл (КОЕ – колониеобразующие единицы)). Во все лунки 96-луночного микротитрационного планшета добавляли питательную среду и раствор с тем же значением помещали в первую лунку. Смесь разбавляли от 5 мг/мл до 0,15625 мг/мл с использованием 96-луночного планшета, который инкубировали при 37°C, после чего их содержимое инокулировали в чашки Петри и инкубировали при 37°C в течение 24 часов. Сравнение антибактериальных свойств проходило с тетрациклином по минимальной ингибиторной концентрации (МИК) и минимальной бактерицидной концентрации (МБК).

По завершению реакции синтеза наночастиц серебра (спустя 40 минут отстаивания в пробирке с экстрактом листьев фундука) методом оптической спектроскопии наблюдался сильный пик концентрации наночастиц необходимого размера (0 – 100 нм) при длине волны 430 нм (рисунок 7).

Результаты рентгеновской дифрактометрии показали, что все отражения полученных наночастиц соответствуют чистому металлическому серебру. Изображения, полученные методом СЭМ, показывают сферическую форму наночастиц, диапазон их размеров от 9 до 50 нм, а также наличие дополнительного слоя толщиной 5 нм на наночастицах (предположительно, состоящего из фенольных соединений из экстракта фундука). По результатам

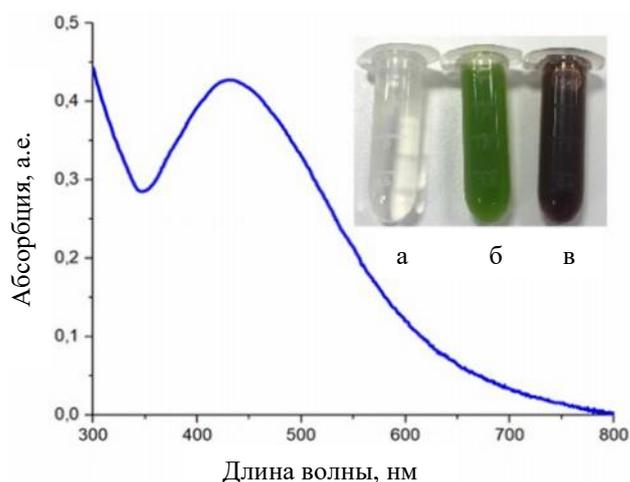


Рисунок 7 – Оптический спектр поглощения синтезированных (в пробирках – растворы: AgNO_3 (а), экстракта листьев фундука (б), наночастиц серебра (в))

ПРЭМ-исследования размеры наночастиц серебра колеблются от 8 до 23 нм, что, по словам авторов исследования, согласуется с аналогичными исследованиями в литературе. Бактерицидные свойства были отмечены на всех восьми рассматриваемых штаммах бактерий в большей степени, чем у тетрациклина. На всех штаммах (кроме *S. infantis*) также наблюдалась высокая бактерицидная активность как по МИК, так и по МБК.

Авторы исследования [44] синтезировали наносеребро из водного экстракта стебля *Achyranthes aspera* (соломоцвета шероховатого) с использованием различной концентрации водного раствора AgNO_3 . Использовать наночастицы серебра, синтезированные данным методом предполагалось в качестве инсектицида для борьбы против *Aedes aegypti* L. (комаров жёлтолихорадочных).

Стебли *A. aspera* тщательно промывали водопроводной водой, а затем дважды дистиллированной водой для удаления пыли и грязи. Стебли были тщательно изучены на предмет любых заболеваний, разрезаны на мелкие кусочки, взвешены и измельчены в электрическом блендере. 10 г смешанных стеблей переносили в стеклянный стакан на 250 мл, содержащий 100 мл дважды дистиллированной воды. Бульон стебля готовили кипячением содержимого при 60°C в течение 15–20 минут. Водный экстракт оставляли в покое на 2–3 часа и фильтровали через муслиновую ткань с последующей фильтрацией через фильтровальную бумагу для удаления твердых частиц. Полученный прозрачный экстракт охлаждали (4°C) во флаконах для культивирования янтарного цвета для дальнейших исследований. Предварительные исследования проводились с различными объемами экстракта стебля (в диапазоне от 0,8 мл до 2,0 мл), добавленного к 10 мл 3 мМ AgNO₃. На основании результатов для синтеза нанокomпозитов было отобрано 1,8 мл экстракта *A. aspera*. Впоследствии нанокomпозиты были приготовлены путем добавления выбранного объема экстракта стебля (1,8 мл) с различными концентрациями нитрата серебра (1, 2, 3, 4 и 5 мМ). Смеси инкубировали при 85–95°C в течение 30 мин, оставляли для охлаждения и периодически контролировали для оценки биовосстановления ионов серебра Ag⁺ в водном растворе. Изменение цвета от светло-зеленого до темно-коричневого, как и в некоторых ранее обзореваемых работах, было использовано в качестве индикатора биосинтеза нанокomпозитов (рисунок 8).



Рисунок 8 – Изменение окраски в экстрактах стеблей *A. aspera* (на банках отмечены как AASE) и серебряно-нитратных смесях с различной концентрацией (1 – 5 мМ), что указывает на синтез нанокomпозитов серебра; (а) исходные смеси; (в) конечные смеси.

По стандартному протоколу ВОЗ от 2005 г. была внесена небольшая модификация для оценки ларвицидной (инсектицидной) активности наночастиц системы

«соломоцвет- AgNO_3 » по отношению к ранним четвертым стадиям *Ae. aegypti*. Концентрация наночастиц, оцениваемых на эффективность, варьировалась от 2 до 50 мкг/мл. Всего 20 активных ранних четвертых стадий *Ae. aegypti* переносили в тщательно перемешиваемую смесь 1 мл нанокомпозитов и 149 мл дехлорированной воды. Пять повторов были выполнены одновременно для каждой концентрации. Контрольные наборы подвергали воздействию водного раствора AgNO_3 . Личиночная смертность регистрировалась через каждые 24 часа до 3 дней.

Оценка ларвицидного потенциала наносеребра против ранних четвертых возрастов *Ae. aegypti* показал значительную активность, токсичность возрастала с увеличением концентрации нитрата серебра. Настоящие исследования рекомендуют наночастицы серебра из стеблей *A. aspera* в качестве недорогой и экологически чистой альтернативы химическим инсектицидам для борьбы с комарами.

Работа [45] описывает синтез и функциональную оценку наночастиц серебра в катионном гуаровом биополимере. Авторы исследования, отмечая важность экологически безопасного синтеза (здесь и ранее называемого «зелёным») наночастиц, фиксируют важность таких материалов как серебро и золото в широком спектре сфер применения, в частности для промышленного, биомедицинского, оптического, электронного и коммуникационного оборудования.

Катионный гуаровый полимер синтезировали из гуаровой камеди: 25 г камеди погрузили в трехгорлую круглодонную колбу, прикрепленную к конденсатору, механической мешалке и впускному отверстию для газообразного азота. Изопропиловый спирт (100 мл) добавляли при перемешивании 100 об/мин, смесь оставляли для впитывания в течение 1 часа при непрерывной продувке азотом (0,3 л/ч). Затем добавляли гидроксид аммония (например, 0,91, 25 мл) и температуру реакции повышали до $55 \pm 5^\circ\text{C}$. Эпихлоргидрин (25 мл) дополнительно добавляли по каплям при перемешивании в течение 1 часа. pH реакции поддерживали в интервале от 8 до 9 с помощью гидроксида аммония, перемешивание продолжали еще в течение полутора часов. Светло-желтое твердое вещество отфильтровывали, промывали изопропиловым спиртом в дистиллированной воде (80%) и далее этанолом в дистиллированной воде (50%). Полученное твердое вещество повторно растворяли в подкисленной воде и промывали этанолом и изопропанолом. Конечный продукт высушивали и хранили в эксикаторах.

Наночастицы серебра, иммобилизованные в биополимер, были получены следующим методом: гидрофильный гуаровый биополимер (500 мг) растворяли в 100 мл воды. pH доводили до 8, используя разбавленный раствор NaOH (0,1 М), и раствор быстро доводили до контролируемого нагрева $65 \pm 2^\circ\text{C}$. Раствор AgNO_3 (20 мМ, 1 мл) впрыскивали

в него при перемешивании и продувке азотом. Реакционную смесь непрерывно перемешивали при 150 об/мин на магнитной мешалке в течение 10 минут. Раствор охлаждали, нейтрализовали разбавленной HNO_3 (0,1 М), добавляли 100 мл этанола и продукт отделяли центрифугированием при 10000 об/мин при 25°C в течение 10 минут. Порошковый нанобиокомпозит серебра растворяли в небольшом количестве воды и подвергали диализу в течение двух дней для удаления следов реагентов от проточной воды при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$. Полученный раствор подвергали лиофильной сушке в лиофильной сушилке настольного типа FDU-1200. Пленки с наночастицами серебра или без них готовили выпариванием воды из 40 мл 1%-х (вес/объем) растворов. Каждый образец отбирали в полипропиленовые чашки Петри, дегазировали и помещали в печь на 24 часа для сушки при 60°C. Высушенные пленки отслаивали и хранили в эксикаторах.

Биоцидную активность нанобиокомпозитной пленки предварительно оценивали с использованием метода диффузии на диске. В качестве модельных вариантов применяли бактерии *E. coli*, *V. cholerae*, *S. aureus*, *B. pumilus*, загрязняющие пищевые продукты.

Наночастицы серебра, заключенные в катионный гуар, сохранялись в виде пленок в течение нескольких месяцев без какого-либо значительного влияния на размер частиц, распределение или интенсивность плазмонного излучения. Наночастицы серебра вызвали заметную водоотталкивающую способность поверхности и понизили влагопроницаемость: угол контакта воды с гуаровой пленкой – 115° , тогда как в случае пленки катионного гуанового полимера с наносеребром – 59° . Биополимер проявлял интенсивную антимикробную активность при тестировании против ряда микроорганизмов. Имобилизованные наночастицы серебра в биополимере по оценке авторов могут быть реально использованы в качестве микробицидных пленок, подходящих для текстиля, упаковки и применения в биомедицинских устройствах.

Работа [46] описывает фотокаталитический синтез наночастиц серебра в бесклеточном ферментном золе для получения нанокомпозита «наносеребро-щелочная протеаза» и его применение в качестве средства для удаления волос в кожевенной промышленности, которое не требует какой-либо химической функционализации синтезированных наночастиц серебра для повышения активности. Исследование включало синтез наночастиц серебра в ацетон-концентрированном золе фермента с использованием 0,005 М раствора AgNO_3 , образованного в течение времени взаимодействия 24 ч посредством фотокатализа.

Биоконъюгатный состав готовили для щелочной протеазы вместе с наночастицами серебра. Композицию фермента с наносеребром для протеазы, собранную из среды на основе кожуры картофеля, получали в виде системы «наносеребро-щелочная протеаза».

Неочищенную, концентрированную ацетоном и частично очищенную щелочную протеазу, полученную с использованием бульона из кожуры картофеля, стандартизировали для приготовления состава. При достижении максимальной активности щелочной протеазы ферментный бульон подвергали центрифугированию в течение 20 минут. Бесклеточный неочищенный бульон щелочной протеазы использовали для синтеза наночастиц серебра, используя стерилизованный фильтром исходный раствор 0,1 М AgNO₃. Нитрат серебра добавляли в 100 мл неочищенного бульона щелочной протеазы при 0,0001, 0,001, 0,005, 0,01 М. Все вышеуказанные обработки проводились под прямыми солнечными лучами с прерывистым встряхиванием, чтобы вызвать фотокаталитический синтез наночастиц серебра. Вышеуказанные обработки проводили при комнатной температуре 28°C под прямыми солнечными лучами с прерывистым встряхиванием, чтобы обеспечить фотопосредованный катализ для синтеза наночастиц в золе фермента. Схема производства формулята представлена на рисунке 9.

Композит «наносеребро-щелочная протеаза» продемонстрировал 1,9-кратное увеличение активности фермента. Анализ методом ПЭМ выявил синтез серебряных наностержней с размерами от 40 до 8 нм. Энергодисперсионная рентгеновская спектроскопия показала наличие 18,32 масс.% и 3,79 атомн.% элемента Ag. Подготовленный состав был исследован на предмет удаления волос. Идеальное удаление было достигнуто при 37°C после 12 часов обработки. Гистопатологические исследования показали, что было достигнуто полное удаление волос с минимальным разрежением, и было обнаружено, что они работают лучше по сравнению с коммерческими препаратами из щелочной протеазы и контрольной неочищенной протеазы.

Целью исследования [47] было определение бактерицидной эффективности наносеребра с его разрушающим мембрану свойством с помощью лекарственно-устойчивой бактерии *S. aureus*.

Для синтеза наносеребра использовали стебли *T. cordifolia* (тиноспоры сердцелистной). Стебли сушили при комнатной температуре и затем превращают в мелкий порошок. Экстракт стебля растения получали, взяв 5 г порошка стеблей в 100 мл воды очищенной системой Milli-Q, смесь кипятили при 70°C в течение 10 минут и дважды фильтровали через фильтровальную бумагу. Фильтрат использовали в качестве источника экстракта для синтеза наносеребра из AgNO₃. Далее 5 мл экстракта стеблей добавляли к 55 мл 0,5 мМ раствора AgNO₃ и после перемешивания в колбе оставляли инкубироваться при 25°C в течение 18 ч. Раствор удерживали в темноте для предотвращения любых фотохимических реакций во время эксперимента. Показателем появления ионов серебра стала перемена цвета на бурый.

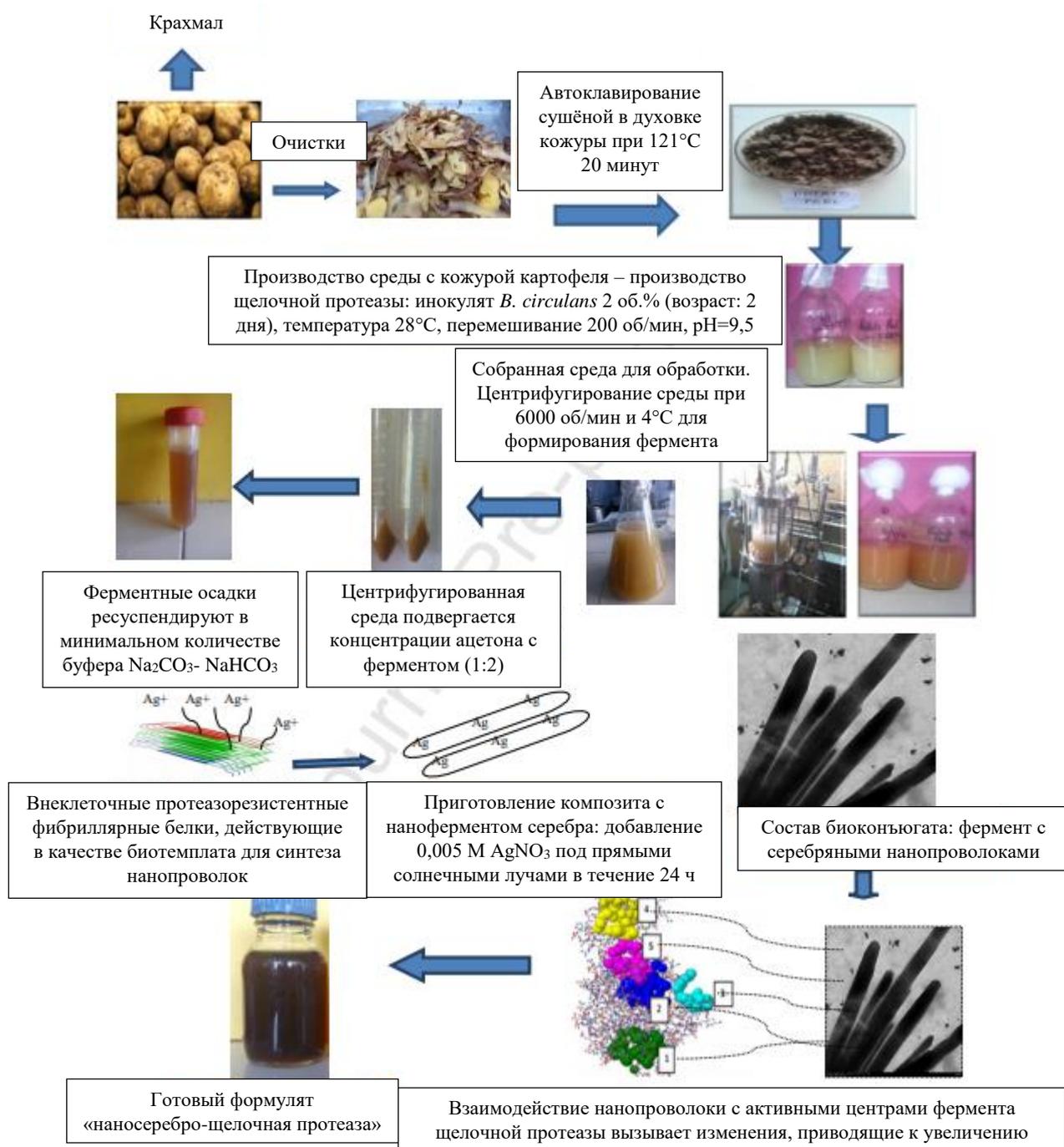


Рисунок 9 – Схема формулята «наносеребро-щелочная протеаза»

Наночастицы серебра очищали центрифугированием в течение 5 минут [48]. Чтобы получить наноразмерные частицы серебра небольшого размера с более высокой стабильностью, синтез был выполнен при различных условиях, таких как концентрация раствора нитрата серебра (0,5, 1,0, 1,5 и 2,0 мМ), соотношение экстракт ствола до раствора нитрата серебра (5:55, 10:50, 20:40 и 30:30 мл), температура реакции (25, 40, 55 и 70 °С) и время (4, 8, 12 и 18 ч).

Взаимодействие наносеребра с бактериальной мембраной было проведено для понимания вероятного бактерицидного действия. Влияние наносеребра на бактериальные ДНК оценивали электрофорезом в агарозном геле. Бактерицидная оценка наносеребра показала

очень сильное бактерицидное действие по сравнению с другими антибиотиками (рисунок 10).

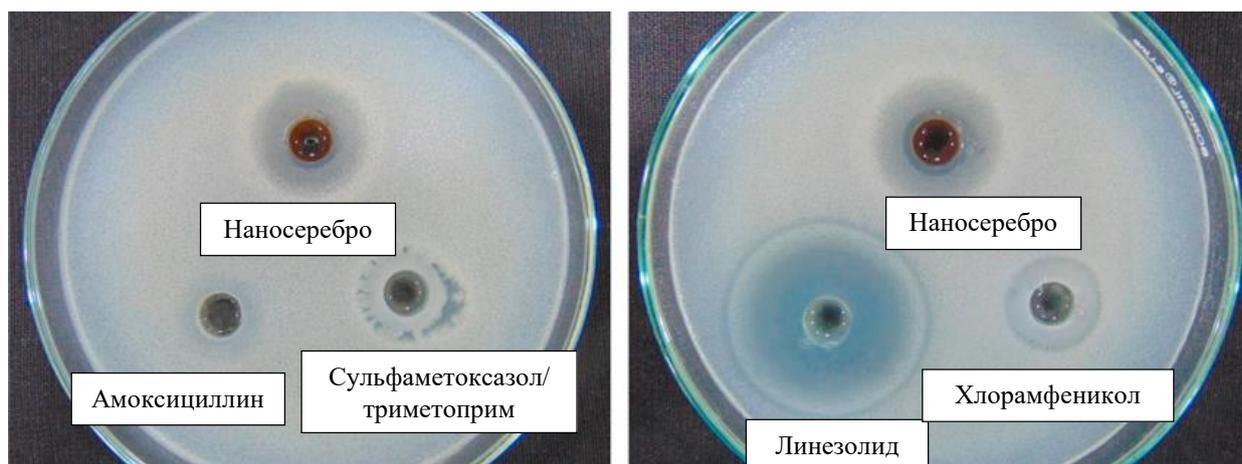


Рисунок 10 – Сравнение бактерицидной эффективности наносеребра с различными антибиотиками широкого спектра действия против *S. aureus*

Аффинность связывания наносеребра с бактериальной мембраной вызывала потерю каталитической активности дегидрогеназ дыхательной цепи. Анализы дзета-потенциала, СЭМ и ГХМС также выявили обширное повреждение мембраны бактериальной клетки. Кроме того, анализ электрофореза в агарозном геле показал, что наносеребро может усиливать разлагаемость бактериальной ДНК, которая непосредственно прикреплена к мембране бактериальной клетки. Полученные данные свидетельствуют о том, что наносеребро напрямую взаимодействует с поверхностью бактериальных клеток без необходимости проникновения, что, по мнению авторов исследования, может сделать серебро бактерицидным средством, способным заменить антибиотики.

В исследовании [49] была рассмотрена конвекция Рэлея-Бенара в водном растворе наносеребра, синтезированного «зелёным» методом, с использованием растений *A. indica* (ним) в качестве эффективного биопрепарата.

Свежие листья несколько раз промывали водой, чтобы удалить частицы пыли, и высушивали на солнце, чтобы удалить остаточную влагу, после чего их измельчали для образования экстракта. Раствор растительного экстракта готовили путем смешивания 1% растительного экстракта с деионизированной водой в конической колбе объемом 25 мл. Раствор инкубировали в течение 30 минут и затем подвергали центрифуге в течение 30 минут при комнатной температуре со скоростью 5000 об/мин. Супернатант отделяли и фильтровали через фильтровальную бумагу 1 класса. Приготовленный раствор использовали для восстановления ионов до наночастиц. 25 мл раствора 10 мМ раствора AgNO_3 готовят путем смешивания 42,46 мг нитрата в 25 мл дистиллированной воды, к которой добавляют 3 мл экстракта листьев нима. Колбу помещают в инкубатор на 48 ч в темноту, в результате чего цвет раствора меняется с прозрачного на коричневый.

Для наблюдения ячеек Рэлея-Бенара в водном растворе наносеребра его помещают в

открытую чашку Петри и ставят на горячую плиту с устойчивой температурой 80°C. По итогу время образования ячеек оказалось больше в растворе наночастиц, что подтверждает, что теплоемкость увеличивается, потому что для образования ячеек требуется больше нагрева.

1.4. МЕТОДЫ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ С НАНОРАЗМЕРНЫМИ НОСИТЕЛЯМИ

Адресными называются агенты, концентрирующие лекарства в органах-мишенях посредством местного введения. Они имеют много преимуществ, таких как фокусирование лекарств на больных тканях, чтобы максимизировать роль лекарств, и могут снизить токсичность лекарств для нормальных тканей человека. Активные нацеливающие агенты представляют собой «бомбы с точным наведением», создаваемые путем введения нацеливающих лигандов в носители лекарств, которые используют свои специфические целевые свойства для доставки лекарств в целевой район для лечения. С углубленным изучением адресных носителей лекарств, безопасность их собственных материалов постепенно стала центром внимания. Поэтому поиск биосовместимых материалов для дальнейшего снижения токсичности самого носителя стал ключом к разработке адресных носителей лекарств. Терапевтическая эффективность таких наноразмерных носителей, однако, может быть малоудовлетворительной ввиду того, что наночастицы небольшого размера не могут накапливаться в участках тканей, поражённых болезнью, и будут перекачиваться обратно в кровоток, тогда как крупные наночастицы могут накапливаться в больных участках, но не могут глубоко проникать и убивать самые глубокие клетки. Это затрудняет одновременное удержание и проникновение наночастиц.

Размер, будучи одним из важнейших физико-химических свойств наночастиц, играет важную роль не только в больных участках, но и влияет на поведение наночастиц от начала до конца. Мононуклеарная фагоцитарная система, состоящая из моноцитов крови, дендритных клеток и тканевых резидентных макрофагов, является первым барьером, с которым сталкиваются наночастицы после внутривенного введения в организм. Система интернализует чужеродные нанопрепараты посредством фагоцитоза, и образованная внутренняя фагосома является местом назначения большинства чужеродных нанопрепаратов, подлежащих деградации, что соответственно приводит к недостаточному накоплению в больных участках. Известно, что с уменьшением размеров наночастиц снижается их поглощение монокулярной фагоцитарной системой, однако наночастицы размером менее 50 нм и 5,5 нм легко изолируются печенью и почками соответственно и быстро очищаются, тогда как частицы от 200 нм до 1,2 мкм могли проникать через поры сосудов и попадать в больных участки. Таким образом после проникновения в больные ткани большие наночастицы (около 150 нм) являются желательным выбором для

удержания, а маленькие наночастицы (~10 нм) демонстрируют возможность проникать глубоко в ткань.

Поиск оптимального размера наночастиц является предметом многочисленных исследований. Наночастицы большого размера не могут глубоко проникать в больные ткани, в то время как наночастицы малого размера легко перекачиваются обратно в кровотоки, демонстрируя плохую задержку [17].

Помимо модификации наноносителей биологическими лигандами или придания им свойств, чувствительных к внутренним и внешним стимулам, некоторыми исследователями разработаны наносистемы для клеточных мембран. Различные клетки имеют различные и специфические функции в биологических средах в зависимости от их собственных мембранных белков и сахаридов. Таким образом, с помощью покрытия наночастиц различными клеточными мембранами можно замаскировать наночастицы, под различные типы живых клеток. Соответственно, покрытые мембраной наночастицы в определенной степени выполняют определенные функции клеток-источников (рисунок 11 [50]).

В живых организмах специфические клетки обеспечивают иммунный ответ и имеют длительный период полувыведения, тогда как другие связываются с опухолью или биологической средой. Такая связь включает в себя распознавание клеток, адгезию и индуцированный цитокинами рекрутинг, чему способствуют активности мембранных молекул адгезии или секретируемых цитокинов. Основываясь на естественном средстве между исходными и опухолевыми клетками, наноносители имеют тенденцию активно распознавать и прикрепляться к опухолевым клеткам с помощью лиганд-рецепторов. Некоторые типы наноплатформ, сконструированных клетками, также рекрутируются химическими сигналами цитокинов в микроокружении опухоли в качестве биологического поведения их исходных клеток. Модификация наночастиц с такими селективными клеточными мембранами стимулирует нацеливание [16].

Некоторые наночастицы могут самостоятельно собираться в различные формы или размеры после стимуляции, и большинство из них состоят из амфифильных блок-сополимеров. При правильной разработке наночастицы претерпят разрушение, образование или морфологическое преобразование в результате изменений амфифилов или электростатических взаимодействий.

Также отмечено, что обычно на поверхности злокачественных опухолей наблюдается много углеводов. В то же время маркеры ухудшения рака, помимо прочего, зависят от увеличения клеточной адгезии углеводов или увеличения количества углеводов на поверхности клеток, то есть от увеличения соответствующих рецепторов на поверхности больных клеток. Увеличенные рецепторы могут специфически связываться с

большим количеством углеводов или их производных.

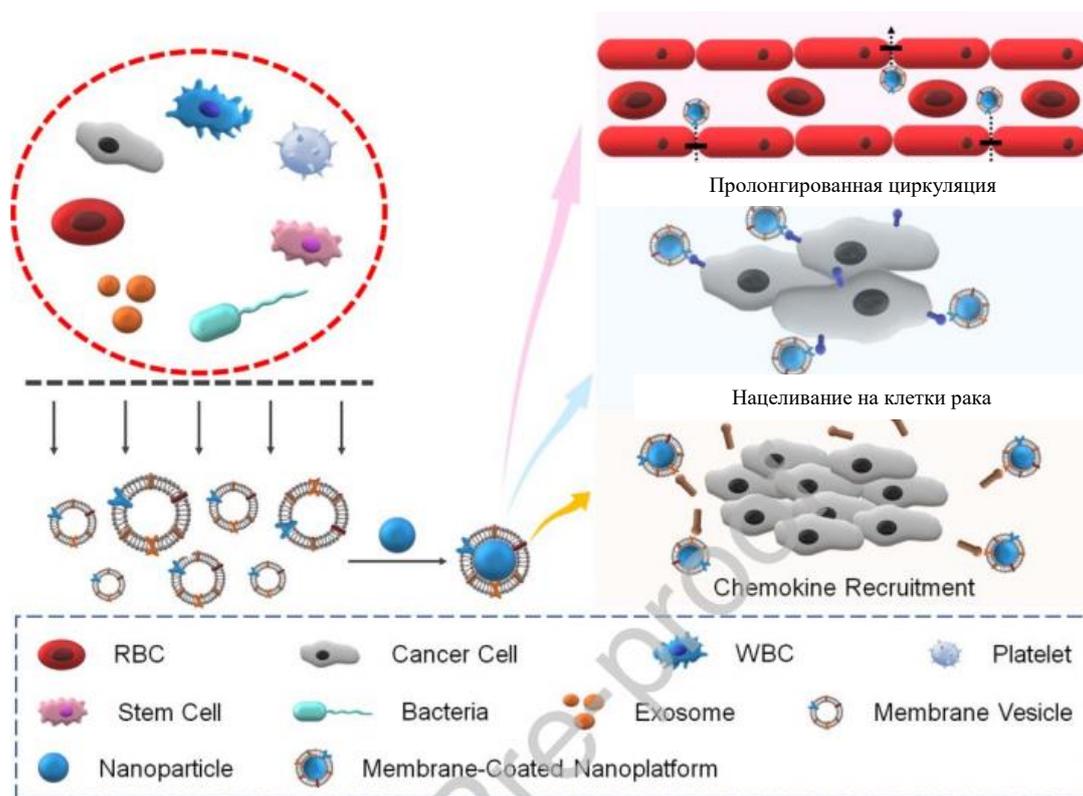


Рисунок 11 – Схема действия замаскированных клеточными мембранами наночастиц, адресно нацеленных на раковые клетки

В настоящее время многие исследователи синтезировали носители лекарств, нацеленные на углеводы, с хорошим нацеливанием, высокой трансфекцией и низкой токсичностью, которые достигли значительных успехов в медицинской области. Одними из самых заметных материалов для таких носителей являются сахара и их соединения, обладающие хорошей специфичностью, биосовместимостью, низкой токсичностью. Сахара связаны с лекарственными носителями, молекулярный дизайн носителя и структура сахарной цепи могут не только достигать эффективного и активного нацеливания на различные ткани и клетки, но также загружать различные виды лекарств и генов, чтобы реализовать лечение заболеваний [17].

Известно также, что во многих плотных опухолях образуются протекающие стенки капилляров, благодаря которым нагруженные лекарством наноносители могут высвобождать лекарства. Наноразмерные препараты настроены на циркуляцию в течение более длительных периодов времени, потому что они меньше и выводятся из организма почками и больше, чтобы быть захваченными тканевыми макрофагами. Следовательно, эти наноразмерные лекарственные средства предпочитают проникать в ткани опухолей через проницаемую сосудистую сеть и остаются поглощенными внутри структуры опухоли из-за уменьшенного лимфодренажа. Следовательно, наноносители, которые обычно резистентны к нормальному прохождению эндотелия, обладают повышенной способностью достигать

опухолевых тканей, и, таким образом, в здоровые ткани высокая токсичность, направленная на поражённые болезнью ткани, не проникает [21].

Из-за гипоксидной среды и уникального процесса аэробного гликолиза в местах опухолей наблюдается слабокислотная среда: рН эндосом и лизосом, который в нормальных условиях составляет около 6,5, снижается до 5,0 – 5,5, тогда как кровь и нормальные ткани поддерживают относительно нейтральный рН около 7,2÷7,4. Это свойство может быть использовано в качестве маркера для агрегации наночастиц в этом месте. Обычно используемые рН-чувствительные молекулы представляют собой цвиттер-ионные соединения, такие как 2,3-диметилмалеиновый ангидрид, 2-диметиламиноэтилметакрилат, чувствительные к гидролизу амиды. Эти молекулы сохраняют стабильность в нейтральном состоянии, но, попав в кислое микроокружение опухоли, нарушенный баланс заряда приводит к образованию наноагрегатов. Кроме того, некоторые пептиды и макромолекулы также могут быть использованы для образования рН-чувствительного предшественника благодаря их особым композициям с кислотой и основанием. Также исследованы чувствительные к рН золотые наночастицы размером 10 нм, покрытые чувствительными к гидролизу цитраконовыми амидными звеньями. Такие частицы поддерживали отрицательный заряд во время циркуляции кровотока, но, попав в мягкую кислотную среду, цитраконовые амидные единицы изменили на положительный заряд, в то время как другие негидролизованые части все еще показали отрицательный заряд, что привело к немедленной агрегации через электростатические взаимодействия между двумя противоположными заряженными группами, диаметр которых изменен с 14 нм до 200 нм.

Использование внешних раздражителей может предотвратить цитотоксичность для нормальных тканей и сделать процесс трансформации более контролируемым. Внешние стимулы, например, световое излучение обладает преимуществом пространственной и временной управляемости. В системе доставки лекарств преждевременное высвобождение лекарственного средства в нежелательном месте является ключевой проблемой низкой эффективности доставки, однако эту проблему можно решить путем искусственной корректировки облучения. Изменение морфологии происходит только тогда, когда излучается свет, и загруженное лекарство внутри чувствительных к свету наночастиц впоследствии высвобождается, что является хорошим способом гарантировать высвобождение лекарства по требованию. Такие соединения как азобензолы, спирибензопиран, диазириин являются обычно используемыми фотоактивными группами, и изменения структуры будут происходить после облучения ультрафиолетовым и видимым излучением. Что еще более важно, было разработано много новых материалов, которые

специально реагируют на облучение с большей длиной волны, создавая возможность для работы с тканями со слабой светопрозрачностью с более короткой длиной волны.

Ещё одним фактором для концентрации и агрегации наночастиц может стать высокая температура. Чувствительные к температуре полимеры могут подвергаться фазовым переходам и образовывать наноразмерные агрегаты после изменения температуры, на что влияет два фактора: верхняя и нижняя критическая температура растворения (ВКТР и НКТР соответственно). Агрегации будут происходить независимо от того, находится ли температура выше НКТР или ниже ВКТР, и, что более важно, температура может регулироваться путем модификации полимера, обеспечивая более гибкий и разнообразный выбор для формирования структуры наночастиц. Прямой способ создания термочувствительной наноплатформы состоит в том, чтобы модифицировать термочувствительные полимеры на слое наночастиц и вводить внутриопухолево, изменяя при этом локальную температуру от 25°C до 37°C, поднимая её выше НКТР. При применении *in vivo* значение НКТР исходных полимеров должно быть больше 37°C, чтобы обеспечить успешное проникновение в больную ткань при относительно небольших размерах. В то время как после входа в целевые подложки и обработки соответствующей специфической стимуляцией, ожидается, что НКТР затем снизится ниже 37°C, что приведет к агрегации полимеров. Изменение НКТР сочетают с изменением pH, поскольку температура не так проста в управлении, вызванные температурой агрегации могут быть более сложными и требуют большей точности в начале проектирования [17].

Для изучения эффективности адресной доставки лекарств наноразмерными носителями было проведено критериальное сравнение некоторых систем «носитель-активное вещество-лекарство». Результаты представлены в таблице 5.

В работе [51] рассматривалась доставка доксорубина на клеточную линию MCF7 (аденокарцинома молочной железы человека) с помощью носителей на основе бычьего сывороточного альбумина (БСА) – белка плазмы крови домашней коровы. Шло сравнение носителей на основе одного БСА и соединения его с аптмером AS1411 – олигонуклеотида, обнаруживаемого в цитоплазме и на поверхности больных клеток (у здоровых клеток он встречается лишь в ядре). Доксобуцин осаждали на носитель из раствора с гидрохлоридом доксобуцина с дальнейшей диализацией. После этого на частицы системы «БСА-доксорубин» конъюгировали AS1411 с дальнейшим диализом и лиофилизацией.

Таблица 5 – Критериальная таблица (*АВ – активное вещество)

Критерии	БСА+ доксобуцин	БСА+AS1411+ доксобуцин	СМГК+ палитаксел	СМГК+ПЭГ+ палитаксел	СМГК+ПЭГ+ антиген+ палитаксел	СuO+ГПП+ тетрациклин	Fe ₃ O ₄ +аминосилан+ телмисартан	Fe ₃ O ₄ +адамантан+ ибупрофен	Fe ₃ O ₄ + адамантан+ метотрексат
Синтез носителя	Приобретены					Химическое осаднение из Cu(NO ₃) ₂	Химическое осаднение из FeCl ₂ и FeCl ₃	Приобретён	
Цена носителя, Р/г	43		от 0,07			от 0,07	от 0,4		
Цена активного вещества, Р/г	–	–	–	от 0,12	21750000	–	от 0,45	от 2,1 (SiO ₂) от 12900 (адамантан)	
Синтез АВ*	–	Приобретено	–	Химическое осаднение из сополимера (с нанесением лекарства)	Приобретено	Полимеризация глицидола с диализом и лиофилизацией	Приобретены		
Нанесение АВ	–	Конъюгация с лиофилизацией	–		Осаждение		Функционализация	Многоступенчатое химическое соосаждение	
Нанесение лекарства	Химическое осаднение с диализом		Химическое осаднение из сополимера (с синтезом и нанесением АВ)			Химическое осаднение	Осаждение в C ₂ H ₅ ОН	Осаждение в физрастворе с заменой неореагировавших лекарств свежими	
Размер частиц, нм	145±2,5	163±2,5	197±1	177±4	243±10	65	7	25÷70	
Эффективность инкапсуляции, %	85,3	78,8	99±0,8	99,2±0,1	99,4±0,1	65÷92	65÷92	–	–
Загрузка лекарства, %	4,8	4,4	19,8±0,2	19,8±0,1	16,6±0,1	5,5÷18,7	6,3÷17	–	–
Высвобождение лекарства, %	62 (46 ч)	56 (46 ч)	–	17 (48 ч)	–	35 (5 дней)	99 (рН 3,5, 41 ч) 64 (рН 5,5, 41 ч) 32 (рН 7,4, 41 ч)	12 (рН 1,2, 240 ч) 94 (рН 7,4, 240 ч)	17 (рН 1,2, 240 ч) 97 (рН 7,4, 240 ч)
Целевые клетки	MCF7		Caco-2, SW480			MCF7, L929	PC3	–	

Результаты исследования показывают, что нет значительного изменения уровней загрузки лекарственного средства и эффективности инкапсуляции до и после модификации системы AS1411. Благодаря специфическому распознаванию между аптамером AS1411 и его рецептором, сверхэкспрессированным на опухолевых клетках, модифицированные аптамером наночастицы, однако, демонстрируют повышенное клеточное поглощение в отношении клеток MCF-7 по сравнению с наночастицами без модификации аптамера AS1411, а также более высокую внутриклеточную концентрацию лекарственного средства по сравнению с системой «БСА-доксорубицин» и свободным доксорубицином. Таким образом, повышенные клеточное поглощение и предотвращение прогрессирования и метастазирования опухоли показывает системы «БСА-доксорубицин», модифицированной аптамером AS1411 по сравнению с системой без него и чистым доксорубицином.

Для воздействия на клеточные линии человеческой эпителиальной колоректальной аденокарциномы Caco-2 и SW480 в работе [52] рассматривался паклитаксел на носителе из самостоятельных частиц сополимера молочной и гликолевой кислот (СМГК) и в системе с полиэтиленгликолем (ПЭГ, $C_{2n}H_{4n+2}O_{n+1}$), функционированных карциноэмбриональным антигеном кишечных эпителиальных клеток и не функционированных им. Это лекарство, хотя и является высокоэффективным, чрезвычайно гидрофобно, что ограничивает его растворимость даже при внутривенном введении. Наночастицы были получены методом химического осаждения. Средний размер образцов, их эффективность ассоциации и загрузка лекарств не сильно отличаются друг от друга – все образцы показывают большой размер частиц, хорошую эффективность инкапсуляции и малую загрузку лекарств (таблица 6).

Таблица 6– Свойства полученных образцов

Образец	Размер, нм	Эффективность инкапсуляции, %	Загрузка лекарств, %
СМГК с паклитакселом	197±1	99±0,8	19,8±0,2
СМГК-ПЭГ с паклитакселом	177±4	99,2±0,1	19,8±0,1
СМГК-ПЭГ с паклитакселом и карциноэмбриональным антигеном	243±10	99,4±0,1	16,6±0,1

Высвобождение свободного паклитаксела достигало около 60% в течение 48 часов. В наночастицах СМГК-ПЭГ высвобождение паклитаксела начиналось через 8 ч условий инкубации и достигало максимума 17% через 48 ч. В процессе выполнения работы было показано, что частицы СМГК-ПЭГ с паклитакселом и карциноэмбриональным антигеном по своему размеру идеально подходят для внутривенного введения. Высокие значения эффективности ассоциации и загрузки лекарственного средства, а также округлая форма частиц и длительное высвобождение

паклитаксела в течение 48 часов также являются преимуществами этой системы.

Наночастицы оксида меди (CuO), рассматриваемые в работе [53], представляют большой интерес для биомедицинских и технологических применений, однако непосредственно они проявляют токсическое действие на клетки млекопитающих, кроме того, низкая гидрофильность металлических наночастиц приводит к ограничению их применения. По этой причине была создана система оксида меди с гиперразветвленным полиглицеролом (ГПГ): он имеет преимущества из-за малого распределения по размерам, глобулярной формы, которая влияет на их лекарственные свойства, большого периода полураспада в крови и большей грузоподъемности. В качестве лекарства был выбран тетрациклин, целевыми клеточными линиями выбраны MCF7 (аденокарцинома молочной железы человека) и L929 (мышинные фибропласты). Наночастицы оксида меди получали с помощью химического осаждения из раствора с $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ в качестве прекурсора и NaOH в качестве восстановителя. Тетрациклин в различной концентрации добавляли в раствор, перемешивали для осаждения и центрифугировали для удаления неинкапсулированных лекарств. Большинство наночастиц в образце имеют круглую форму со средним диаметром 65 нм. Сравнение изображений приводит к тому, что наночастицы с покрытием увеличивают водную дисперсность наночастиц оксида меди и избегают агрегации. Оптимальная концентрация тетрациклина для анализов захвата была доведена до 18,7% от общего веса наноносителя. Узкая полидисперсность, растворимость в воде и биосовместимость являются первыми преимуществами этого покрытия из наночастиц. Полученные конъюгаты наночастиц продемонстрировали подходящий носитель для лекарств, которые образуют комплексобразующее соединение с металлами. Высокая растворимость в воде, низкая токсичность, надлежащий размер, высокая грузоподъемность и длительный выпуск являются привлекательными особенностями этой системы.

В качестве наноносителей лекарств часто предлагаются магнитные наночастицы, однако их функционализация лекарством снижает намагниченность, которая влияет на эффективность адресной доставки лекарств. В связи с этим в работе [54] была рассмотрена функционализация магнетита 3-аминопропилтриэтоксисиланом ($\text{C}_9\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Si}$), который сохраняет изначальную намагниченность носителя. Система «магнетит-аминосилан» с телмисартаном в качестве лекарства нацеливалась на клеточную линию PC3 рака предстательной железы человека.

Наночастицы Fe_3O_4 готовили методом соосаждения из раствора с хлоридами железа ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), осадок выделялся из раствора магнитным полем, промывался и сушился в вакууме при комнатной температуре. 3-аминопропилтриэтоксисилан был функционализирован непосредственно на магнетит.

Телмисартан добавляли в систему «магнетит-аминосилан» в разных соотношениях (5:1, 10:1 и 15:1), помеченных как партия А, партия В и партия С. Наночастицы являются однородными и хорошо разделёнными, их средний размер составляет около 7 нм. Характеристики загрузки лекарств на наночастицы были определены путем изменения весового отношения системы «магнетит-аминосиланин» к телмисартану. Эффективность инкапсуляции и загрузки наночастиц представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Характеристики загрузки телмисартана на наноносители

Партии	Соотношение «наночастица-лекарство»	Эффективность загрузки, %	Эффективность инкапсуляции, %
А	5:1	17,0	57,4
В	10:1	9,3	76,2
С	15:1	6,3	85,6

Лекарственное средство, связанное с частицами системы «магнетит-аминосиламин», высвобождалось постепенно, и при кислотном рН высвобождение было более значительным, чем при стандартном физиологическом, то есть нейтральном рН. Для разных рН спустя 41 час высвобождение лекарств из наночастиц составило 99, 64 и 32%.

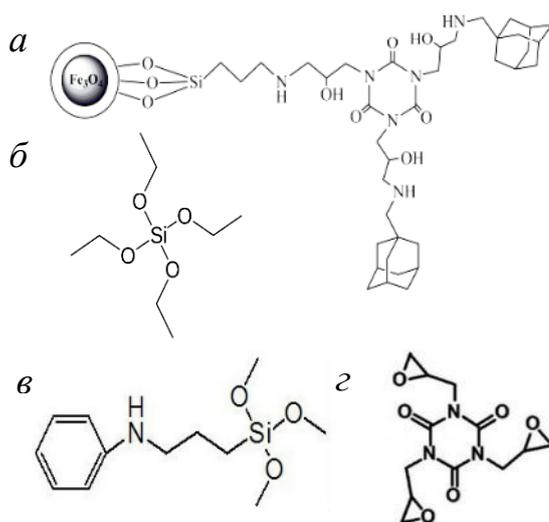


Рисунок 12 – Молекулы системы «магнетит-кремнезём-1 адамантанмитааламин» (а), тетраэтилортосиликата (б), 3-аминопропилтриметоксисилана (в) и триглицидилизоцианурата (г)

Амидная связь стабильна при физиологическом рН, и, следовательно, соединение «магнетит-аминосиламин-телмирсартан» не будет токсичным для нормальной ткани или во время кровообращения, тогда как внеклеточная кислая среда в месте опухоли вызывает высвобождение лекарственного средства.

В работе [55] был рассмотрен ещё один рН-чувствительный магнитный наноматериал, Исследуемая каскадная система основана на магнитном ядре Fe_3O_4 , находящемся в связи с производным адамантана,

1-адамантанметиламином ($C_{11}H_{19}N$), и лекарствами ибупрофен и метотрексат. Частицы «магнетит-кремнезём-адамантан» были получены многоступенчатым соосаждением тетраэтилортосиликата, 3-аминопропилтриметоксисилана, триглицидилизоцианурата и 1-адамантанметиламина в растворе с Fe_3O_4 (рисунок 12). Конечный продукт – наночастицы системы «магнетит-кремнезём-адамантан» магнитно отделялся, промывался и сушился. Лекарства осаждались на получившиеся нанопорошки в физрастворе с

заменой нефун функционализированных лекарственных частиц из надосадочной жидкости свежими частицами. Морфология синтезированных материалов была проанализирована с помощью ПЭМ. Образцы состояли из сферических частиц с размером от 20 до 50 нм или от 25 до 70 нм для нефункционализованного или функционализованного магнетита соответственно. В зависимости от значения pH соединения с обоими лекарствами показывают разные значения высвобождения лекарств.

ВЫВОДЫ ПО ЛИТЕРАТУРНОМУ ОБЗОРУ

1. На основании реферирования научных статей и литературных источников, были рассмотрены бактерицидные свойства наночастиц серебра. На основании этого было проведено сравнение методов получения и областей применения каждого образца или системы. Сравнение представлено в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнение полученных наночастиц и их систем

Система	Исходное сырьё	Получение	Применение
Ag	Ag	Магнетронное распыление	Зубные имплантаты
Ag-SiO ₂	AgNO ₃ , (C ₂ H ₅ O) ₄ Si	Химический синтез методами Штобера и Толленса	Фотодинамическая терапия
Ag-цефалоспориновые антибиотики	AgNO ₃ , цефалоспориновые антибиотики	Кипячение, химический синтез с осаждением антибиотиков	Антибиотик
Ag-додецилсульфат натрия-поливинилпирролидон	AgNO ₃ , ДСН, ПВП	Химическое осаждение	Антибактериальный препарат
Полиакриламид-декстран-Ag	AgNO ₃ , акриламид, декстран	Полимеризация, химическая обработка	Система адресной доставки лекарств
Ag-Mg-Al-гидротальцит	AgNO ₃ , сплав Mg-3Zn-0,5Zr-0,5Sr, Al(NO ₃) ₃ , гидротальцит	Одностадийная гидротермальная реакция	Бактерицидный магниевый сплав
Ag	AgNO ₃	Инкубирование из листовного экстракта	Антибактериальный препарат
Ag			Инсектицид
Ag-гуаровый полимер	AgNO ₃ , гуаровая камедь	Полимеризация, химическая обработка с внедрением AgNO ₃	Микробицидные плёнки
Ag-щелочная протеаза	AgNO ₃ , щелочная протеаза	Фотокаталитический синтез	Удаление волос в кожевенной промышленности
Ag	AgNO ₃	Инкубирование из листовного	Антибактериальный препарат
Ag			

Система	Исходное сырьё	Получение	Применение
		экстракта	
Ag–биопластик	Ag, биопластик	Физическое осаждение из паровой фазы (синтез компонентов не рассматривался)	Химическая, транспортная и другие области
Ag(NH ₃) ₂ F	Ag(NH ₃) ₂ F	Не рассматривалось	Антикариозные покрытия
Ag	Ag		
Ag–KF	Ag–KF		
Ag–измельчённая подслизистая оболочка тонкой кишки свиньи	Ag, подслизистая оболочка тонкой кишки свиньи		Антибактериальный слой на повязках
Ag	Ag		Антибактериальный препарат
Ag– ардезин	Ag, ардезин		

2. В рамках литературного обзора были рассмотрены методические подходы к синтезированию наносеребра на инертных носителях трёх условных групп: на основе физических методов, с использованием сторонних химических веществ и «зелёные» методы с использованием растений. По итогу проведения обзора был сделан вывод, что наименее затратными являются «зелёные» методы, использующие меньшее количество стадий синтеза, оборудования, методик и сторонних веществ.

3. Были рассмотрены области применения наноматериалов в организме человека и возможность их использования для адресной доставки лекарственных препаратов в качестве носителей, а также методы их синтеза, включая метод распылительной сушки.

ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА

В результате выполнения литературного обзора была составлена методология дальнейшего эксперимента по синтезу наночастиц системы «оксид алюминия–серебро» для использования их в качестве носителей лекарственных средств для их адресной доставки к больным тканям.

В научно-исследовательской работе планируется создание наночастиц системы «оксид алюминия-серебро», которые в перспективе могут быть использованы в качестве транспорта для адресной доставки лекарственных препаратов к больным тканям. Для составления методологии дальнейшего эксперимента были выбраны следующие методы синтеза наночастиц серебра: прямой синтез наночастиц Ag на сферах Al_2O_3 и получение суспензий наночастиц Ag методами «зелёного» синтеза с применением экстракта листьев *B. pendula* (берёза повислая) и химического синтеза. Данные методологии выбраны исходя из возможности получить данным методом наночастицы приемлемого размера и бактерицидного действия, а также лёгкости проведения реакций и доступности реактивов, с чем также связан выбор методики синтеза частиц Al_2O_3 . Метод синтеза частиц системы выбран из возможности получения продуктов приемлемой чистоты, а также контроля их морфологии. Схема получения наночастиц системы «оксид алюминия-серебро» приведена на рисунке 13.

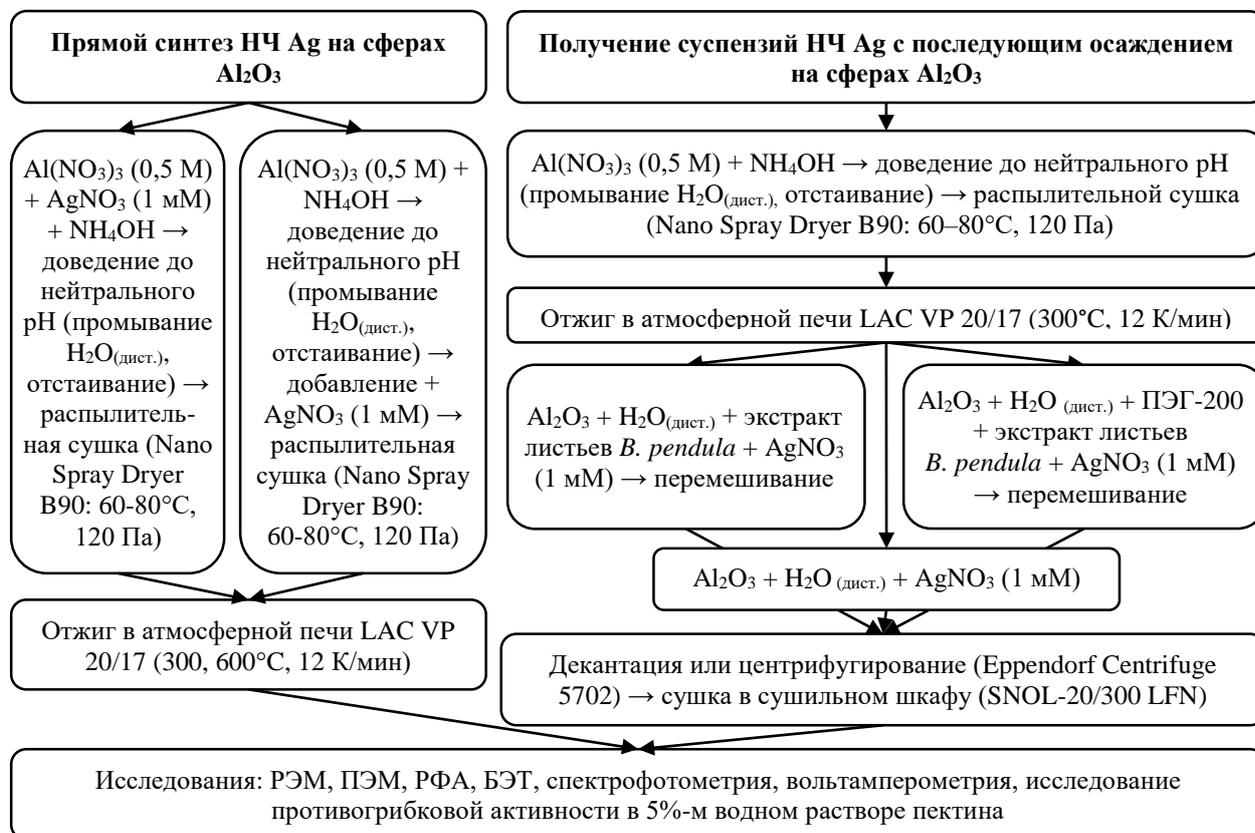


Рисунок 13 – Схема получения и исследования наночастиц

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДИКИ

3.1. ПРИБОРЫ И МАТЕРИАЛЫ

В работе были использованы приборы и реактивы, указанные в таблице 9.

Таблица 9 – Приборы и реактивы

Приборы	Реактивы
<ul style="list-style-type: none">• Весы Shimadzu AUY 120;• Магнитная мешалка Biosan MS 3000;• Распылительная сушилка Nano Spray Dryer B-90;• Сушильный шкаф SNOL-20/300 LFN;• Центрифуга Eppendorf Centrifuge 5702;• Атмосферная печь LAC VP 20/17;• БЭТ-анализатор МЕТА СОРБИ-М;• Растровый электронный микроскоп JEOL JSM-7500FA;• Просвечивающий электронный микроскоп Hitachi H-7650;• Рентгеновский дифрактометр Shimadzu XRD-7000;• Спектрофотометр Apel PD 303 UV;• Потенциостат CorrTest CS310.	<ul style="list-style-type: none">• Нитрат алюминия ($Al_2(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$) (Ч);• Аммиак водный 25% (NH_4OH) (ХЧ);• Этиловый спирт (Ч);• Нитрат серебра ($AgNO_3$) (ХЧ);• Бутилацетат ($C_6H_{12}O_2$) (ХЧ);• Гексан (C_6H_{14});• Полиэтиленгликоль 200 (хч);• Берёзовый концентрат с хлоридом натрия;• Раствор Рингера;• Пектин яблочный HSA 105.

3.2. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ОБРАЗЦОВ

3.2.1. Метод распылительной сушки

Для синтеза оксида алюминия Al_2O_3 использовали суспензию гидроксида алюминия, полученную методом обратного осаждения. Концентрация $Al(NO_3)_3$ в исходных растворах составляла 0,5 М. В качестве «осадителя» использовали водный раствор аммиака. После приготовления раствора суспензию доводили до нейтрального значения pH промыванием дистиллированной водой и декантацией.

Порошки на основе оксида алюминия получали с помощью специальной установки распылительной сушки Nano Spray Dryer B 90 (рисунок 14 [56]).

Стандартная установка для распылительной сушки



Рисунок 14 – Установка Nano Spray Dryer B-90

состоит из четырёх основных компонентов: сушильной камеры, распылительного сопла или головки, aspirатора и коллектора частиц. Процесс сушки происходит внутри распылительного цилиндра (сушильной камеры). После установления стабильного газового потока, через распылительную головку в распылительный цилиндр поступают мельчайшие капельки рабочего раствора. Капли образца высыхают в атмосфере горячего воздуха. Из-за небольшого размера высушенных частиц, требуется достаточно сильное электрическое поле, чтобы вывести их из потока осушающего газа. Осушающий газ проходит через нагреватель и поступает на вертикально (или под углом) закреплённую распылительную головку. Капли образца высыхают в потоке нагретого воздуха по мере движения по распылительному цилиндру. Электрическое поле генерируется благодаря высокому напряжению между электродом-коллектором и электродом высокого напряжения. В то время как высоковольтный электрод изменяет траекторию частиц (сдвигает в сторону стенок), электрод-коллектор притягивает их. Таким образом, частицы собираются на внутренней стороне электрода-коллектора частиц. По завершении работы установки частицы снимают со стенок колбы с помощью специальной лопатки, получая тем самым нанопорошок. Другим способом сбора частиц может быть циклонирование: выделение частиц из общего газового потока через фильтры и их помещение в коллекторный сосуд.

В ходе эксперимента использовали следующие параметры распылительной сушки: скорость газового потока 140 л/мин, относительная интенсивность распыления – 35 – 56 %, $T = 60 - 80^{\circ}\text{C}$, $P = 120$ Па, время работы установки – 5 – 15 минут.

Полученные порошки отжигали в атмосферной печи LAC VP 20/17 при температуре 300°C со скоростью нагрева 12 К/мин.

3.2.2. Методы получения образцов серебра

Систему «оксид алюминия – наносеребро» получали несколькими методами. Изначально была рассмотрена активность синтеза наночастиц серебра в растворах без Al_2O_3 . Для этого были произведены следующие растворы:

- 1) AgNO_3 ($5 \cdot 10^{-3}$ М) в гексане (20 мл) с выдержкой 24 ч при комнатной температуре и 5 ч в термощкафу при 40°C ;
- 2) AgNO_3 ($5 \cdot 10^{-3}$ М) в бутилацетате (20 мл) с выдержкой 24 ч при комнатной температуре и 5 ч в термощкафу при 40°C ;
- 3) AgNO_3 ($1 \cdot 10^{-3}$ М) в бутилацетате с ПЭГ-200 (20 мл смеси, соотношение – 1:3) с выдержкой 24 ч при комнатной температуре и 5 ч в термощкафу при 40°C ;
- 4) ; AgNO_3 ($1 \cdot 10^{-3}$ М) в водном растворе берёзового концентрата с концентрацией 0,0025 (50 мл) с выдержкой 24 ч при комнатной температуре и 5 ч в термощкафу при 80°C ;

5) AgNO_3 ($1 \cdot 10^{-3}$ М) в водном растворе берёзового концентрата с концентрацией 0,005 (50 мл) с выдержкой 24 ч при комнатной температуре и 5 ч в термошкафу при 80°C ;

6) AgNO_3 ($1 \cdot 10^{-3}$ М) в водном растворе берёзового концентрата с концентрацией 0,0075 г/л (50 мл) с выдержкой 24 ч при комнатной температуре и 5 ч в термошкафу при 80°C ;

Изображения растворов до и после термообработки представлены на рисунке 16.

Система «оксид алюминия – наносеребро» была синтезирована в следующих составах:

1) Al_2O_3 (0,804 г) и AgNO_3 (0,045 г) в H_2O (50 мл) (при перемешивании магнитной мешалкой) с выдержкой 24 ч при комнатной температуре, центрифугированием и выдерживании в термошкафу при 110°C до полного испарения растворителя;

2) Al_2O_3 (0,804 г) и AgNO_3 (0,045 г) в водном растворе берёзового концентрата с концентрацией 0,0075 г/л (50 мл) (при перемешивании магнитной мешалкой) с выдержкой 24 ч при комнатной температуре, центрифугированием и выдерживании в термошкафу при 110°C до полного испарения растворителя;

3) Al_2O_3 (0,804 г) и AgNO_3 (0,045 г) в растворе берёзового концентрата с концентрацией 0,0075 г/л в $\text{H}_2\text{O}_{(\text{дист.})}$ (40 мл) с бутилацетатом (10 мл) (при перемешивании магнитной мешалкой) с выдержкой 24 ч при комнатной температуре, центрифугированием и выдерживании в термошкафу при 110°C до полного испарения растворителя;

4) AgNO_3 ($1 \cdot 10^{-3}$ М) в готовой суспензии $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ (0,5 М) с NH_4OH с дальнейшим доведением до нейтрального pH, распылительной сушкой и обжигом в атмосферной печи при 300°C , 12 К/мин.

3.3. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОБРАЗЦОВ

3.3.2. Метод БЭТ

Метод БЭТ (Брунауэра-Эммита-Теллера) заключается в определении площади удельной поверхности частиц нанопорошка с помощью измерения количества газа-адсорбата, сорбируемого на поверхности исследуемого образца, наносимого по модели многослойной адсорбции, то есть покрытия адсорбента несколькими слоями адсорбата (первый слой обуславливается силами взаимодействия между поверхностью и адсорбатом, второй и последующие – на вандерваальсовых силах) при температуре жидкого азота. При этом адсорбат распределяется по адсорбенту неравномерно,

настолько, что местами адсорбата может и вовсе не быть.

Непосредственное измерение удельной поверхности ($S_{уд}$) происходит по методу десорбции: после адсорбции образец нагревают до полной десорбции газа-адсорбата [57]. Исследования по методу БЭТ ведутся на БЭТ-анализаторах.

В методе БЭТ возможен ряд допущений, таких как однородность поверхности адсорбента, учёт взаимодействия адсорбированных молекул только в перпендикулярном направлении и его рассмотрение как конденсации, установление силы взаимодействия адсорбент-адсорбат выше, чем у взаимодействия адсорбат-адсорбат.

3.3.3. Электронная микроскопия

Растровая электронная микроскопия (РЭМ) – метод исследования материала, при котором для построения изображения используются пучок не фотонов, как в оптических микроскопах, а электронов.

Электронный зонд, формируемый электронной пушкой, фокусируется электронными линзами и перемещаются по поверхности анализируемого образца по образующей растр траектории. В результате их взаимодействия возникают ответные сигналы – отражённые, вторичные электроны, рентгеновское излучение, свет и т.д. – которые и формируют итоговое изображение. Перемещение зонда по поверхности образца должно происходить с очень высокой точностью и будет, в конечном счете, наряду с размером зонда, определять величину разрешения прибора. В результате взаимодействия пучка электронов с поверхностью образца возникает ответная реакция, которая регистрируется соответствующими датчиками. Регистрируемый датчиками сигнал используется в дальнейшем для модуляции яркости электронного пучка в электронно-лучевой трубке монитора. Величина этого вторичного сигнала будет зависеть от физических свойств поверхности образца и может меняться от точки к точке. В результате на экране монитора образуется изображение поверхности образца, отображающее топографию соответствующего физического свойства исследуемого образца.

Пространственная электронная микроскопия (ПЭМ) отличается от растровой тем, что электронный пучок просвечивает образец, неоднородное поглощение электронов разными участками образца дает двухмерную картину распределения плотности прошедшего через образец электронного потока, который затем фокусируется на регистрирующей поверхности электронными линзами в увеличенном размере [58].

3.3.4. Рентгенофазовый анализ

Рентгенофазовый анализ (РФА) используется для установления фазового состава исследуемых материалов. Рентгенофазовый анализ проводится на рентгеновском дифрактометре.

В основе данного метода анализа лежит явление дифракции рентгеновских лучей на кристаллической решётке, то есть сильное рассеяние волн на периодической кристаллической решётке рассеивателя (им может быть любой материал) при определённых углах падения волн. Простейший пример такого явления – рассеяние света на дифракционной решётке.

Каждая фаза обладает своей кристаллической решёткой и характеризуется уникальным набором расстояний между соседними кристаллографическими плоскостями d , определяемых по формуле Вульфа-Брэггов:

$$2d \cdot \sin \theta = n\lambda, \quad (1)$$

где θ – угол, под которым наблюдается дифракция, n – порядок дифракции, λ – длина волны падающих на кристалл рентгеновских лучей, и показывается на дифрактограмме отдельными пиками.

После получения дифрактограммы, фазовый состав исследованного вещества определяется путём сравнения экспериментальных значений 2θ , d и I/I_0 с табличными. Начальную же информацию об исследуемом веществе можно получить уже из внешнего вида спектров на дифрактограмме. Так, узкие и высокие пики показывают хорошо кристаллизованный и однородный по параметрам решётки материал, широкие и низкие же пики говорят о неоднородном и плохо кристаллизованном, аморфном материале [59].

3.3.5. Вольтамперометрическое определение ионов серебра

Для изучения процесса диффузии ионов серебра с поверхности носителя в модельный раствор (раствор Рингера) использовали метод вольтамперометрии с трехэлектродной ячейкой на потенциостате CorrTest CS310 (рисунок 15). В качестве фонового электролита использовали 0,1 М раствор нитрата калия, приготовленный и использованием деионизованной воды, объем электролита в ячейке – 40 мл. В качестве рабочего электрода использовали графит ($d = 2$ мм); в качестве вспомогательного электрода и электрода сравнения – насыщенные хлоридсеребряные электроды (рисунок 15б).

Пробы (500 мкл) отбирали из раствора Рингера, где выдерживались композиты Al_2O_3 –Ag, через определенные промежутки времени, устанавливаемые экспериментально. После добавления пробы регистрировали вольтамперную кривую в интегральном режиме изменения потенциалов в интервале от минус 0,8 до 0,9 В, скорость развертки – 20 мВ/сек. Перед анализом проводили запись вольтамперной кривой фонового электролита для контроля его чистоты. Концентрацию серебра, диффундировавшего в раствор с поверхности носителя, проводили методом стандартных добавок.



Рисунок 15 – Потенциостат CorrTest CS310 (а), вспомогательный электрод и электрод сравнения (б)

3.3.6. Рассмотрение противогрибковой активности

Противогрибковую активность наносеребра рассматривали в среде яблочного пектина (молекула пектина приведена на рисунке 16). 10%-й раствор пектина в форме геля наносили на прозрачную рабочую поверхность (брали гели с разными образцами наночастиц Al_2O_3-Ag), а также контрольный образец с чистым пектином) и оставляли открытым до появления первых следов плесени.

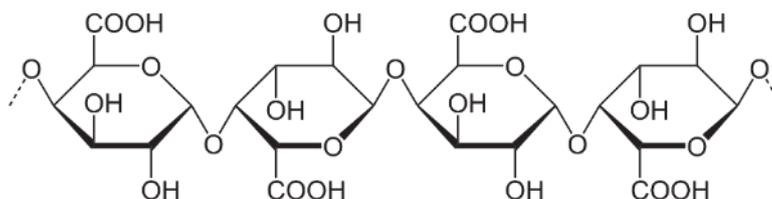


Рисунок 16 – Молекула пектина

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

4.1. МОРФОЛОГИЯ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА АЛЮМИНИЯ

Были взяты образцы оксидов алюминия, коммерческого и синтезированного распылительной сушкой и отожжённых при температурах 600 и 1250°C со скоростями 3, 6 и 12 К/мин.

Согласно результатам РЭМ, частицы образцов оксида алюминия, произведённого в лабораторных условиях методом распылительной сушки, являются почти идеальными сферами, что позволяет использовать их для адресной доставки лекарственных препаратов (рисунок 17, *а*). Средний размер частиц оксида алюминия, полученного методом распылительной сушки – $6,57 \pm 0,19$ мкм. Полученное на основе РЭМ-изображений распределение частиц по размерам показывает, что в полученном преобладают частицы размером от 2,5 до 10 мкм (рисунок 17, *б*). Это также является показателем того, что нанопорошки оксида алюминия, полученные методом распылительной сушки, гораздо лучше подходят для осаждения на них наночастиц серебра, чем коммерческий гамма-оксид алюминия.

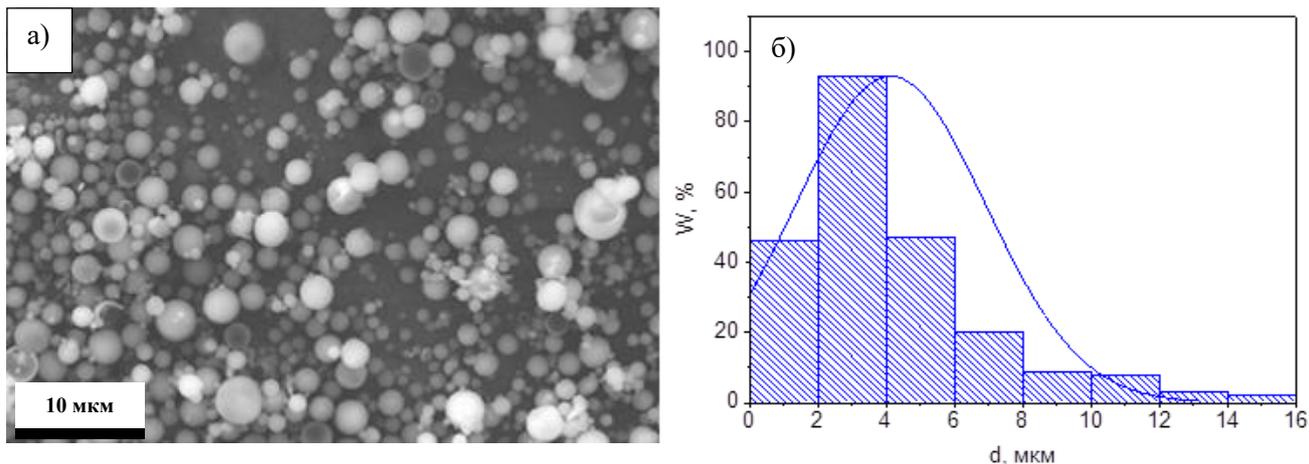


Рисунок 17 – РЭМ-изображение образцов оксида алюминия, полученных методом распылительной сушки (с отжигом при температуре 600°C и скоростью нагрева 12 К/мин) (1:3) (*а*), и распределение частиц данных образцов по размерам (*б*)

В таблице 10 приведены фазовый состав, область когерентного рассеяния и удельная площадь полученных образцов.

У образцов, отожжённых при температуре 600°C преобладает фаза гамма-оксида алюминия, в то время как у отожжённых при 1250°C – альфа- и тета-фазы. Согласно результатам БЭТ-анализа области когерентного значения у образцов, отожжённых при 600°C на порядок меньше, чем у образцов, отожжённых при 1250°C, а значения удельных площадей частиц образцов носителей позволяют предположить, что лучшими сорбционными способностями обладают порошки, отожжённые при температуре 600°C со скоростью 12 К/мин как образцы с наибольшей удельной площадью.

Таблица 10 – Фазовый состав, область когерентного рассеяния и размер удельной поверхности полученного при разных скоростях нагрева порошков Al_2O_3

Скорость нагрева	T, °C	Фазовый состав, %	ОКР, нм	$S_{уд}$, м ² /г
3 К/мин	1250	$\alpha-Al_2O_3 = 85,6$ $\theta-Al_2O_3 = 14,4$	52,84 30,43	8.95 ± 0.11
6 К/мин		$\alpha-Al_2O_3$	61,9	24.04 ± 0.14
12 К/мин		$\alpha-Al_2O_3 = 17,1$ $\theta-Al_2O_3 = 82,9$	8,51 10,33	84.95 ± 0.81
3 К/мин	600	$\gamma-Al_2O_3 = 85,4$ $\theta-Al_2O_3 = 14,6$	9,32 8,20	283 ± 3
6 К/мин		$\gamma-Al_2O_3 = 61,1$ $\theta-Al_2O_3 = 38,9$	9,31 8,62	316 ± 4
12 К/мин		$\gamma-Al_2O_3 = 70,6$ $\theta-Al_2O_3 = 29,4$	9,13 7,89	350 ± 6

В таблице 11 приведены полные значения пропускания в УФ области рассматриваемых образцов после выдержки в растворе метиленового синего.

Таблица 11 – Сорбционная способность образцов оксида алюминия

t, ч	Пропускная способность, %		
	Al_2O_3 (РС, отжиг 600°C, 3 К/мин)	Al_2O_3 (РС, отжиг 600°C, 6 К/мин)	Al_2O_3 (РС, отжиг, 600°C, 12 К/мин)
0,5	60,7	56,1	45,8
1	63,4	58,0	53,2
2	63,8	59,3	55,3
4	65,4	62,4	60,3
24	72,0	71,1	61,9
42	72,5	77,9	65,6

Согласно рисунку 18 образец оксида алюминия, отожжённый со скоростью 3 К/мин, в краткосрочной перспективе проявляет наилучшие сорбционные способности, чем образцы, отожжённые с большими скоростями. Однако в дальнейшем большее количество красителя поглощает Al_2O_3 , отожжённый со скоростью 6 К/мин. Образец оксида алюминия, отожжённый при температуре 12 К/мин, несмотря на большую удельную поверхностную площадь частиц, проявляет заметно худшие сорбционные свойства.

4.2. СВОЙСТВА ЧАСТИЦ СИСТЕМЫ «ОКСИД АЛЮМИНИЯ – НАНОСЕРЕБРО»

Перед синтезом частиц композитов Al_2O_3 –Ag была проверена активность выделения серебра из нитрата $AgNO_3$ в разных растворителях: в гексане, бутилацетате, бутилацетате с ПЭГ-200 и $H_2O_{дист.}$ с экстрактом берёзы. Изображения полученных растворов представлены на рисунке 19.

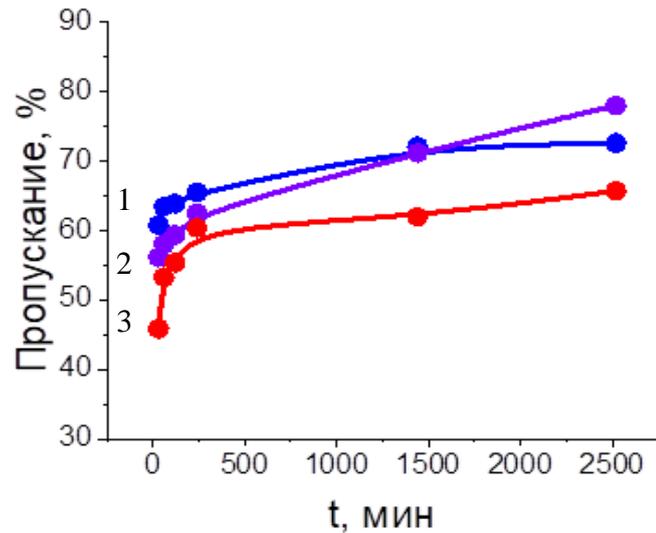


Рисунок 18 – Зависимость пропускной способности от времени отстаивания для образцов Al_2O_3 , полученных распылительной сушкой и отожжённых при температуре 600°C со скоростями 3 (1), 6 (2) и 12 (3) К/мин

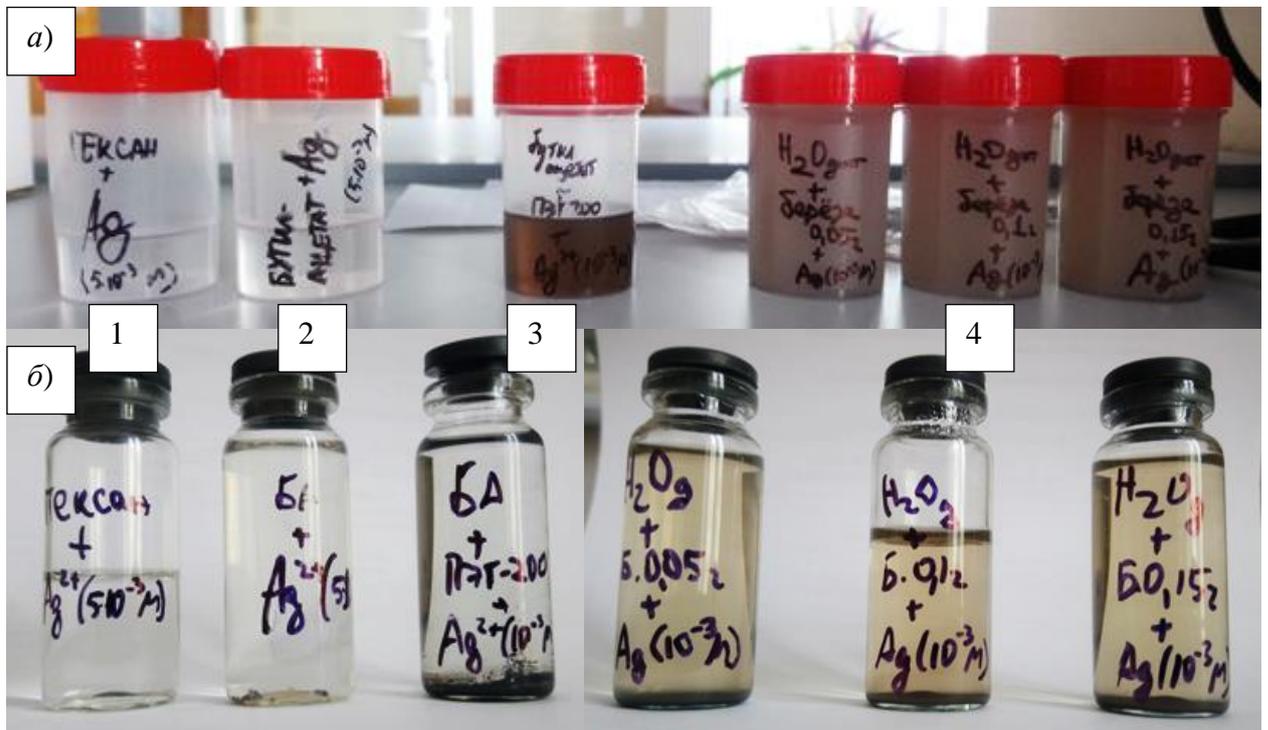


Рисунок 19 – Образцы растворов AgNO_3 в гексане (1), бутилацетате (2), бутилацетате с ПЭГ-200 (3) и берёзовых концентратах разной концентрации (4): (а) 5 ч выдержки, T – комнатная, (б) $T=85^\circ\text{C}$

Растворы с тёмными и коричневыми осадками имеют большую скорость осаждения НЧ, чем прозрачные растворы. Это было отмечено и на образцах серебра, осаждённых на наночастицы Al_2O_3 , полученные методами распылительной сушки и химического осаждения в растворах с экстрактом берёзы (в $\text{H}_2\text{O}_{\text{дист}}$ и $\text{H}_2\text{O}_{\text{дист}}$ с бутилацетатом) и без него (в $\text{H}_2\text{O}_{\text{дист}}$), образцы представлены на рисунке 20.

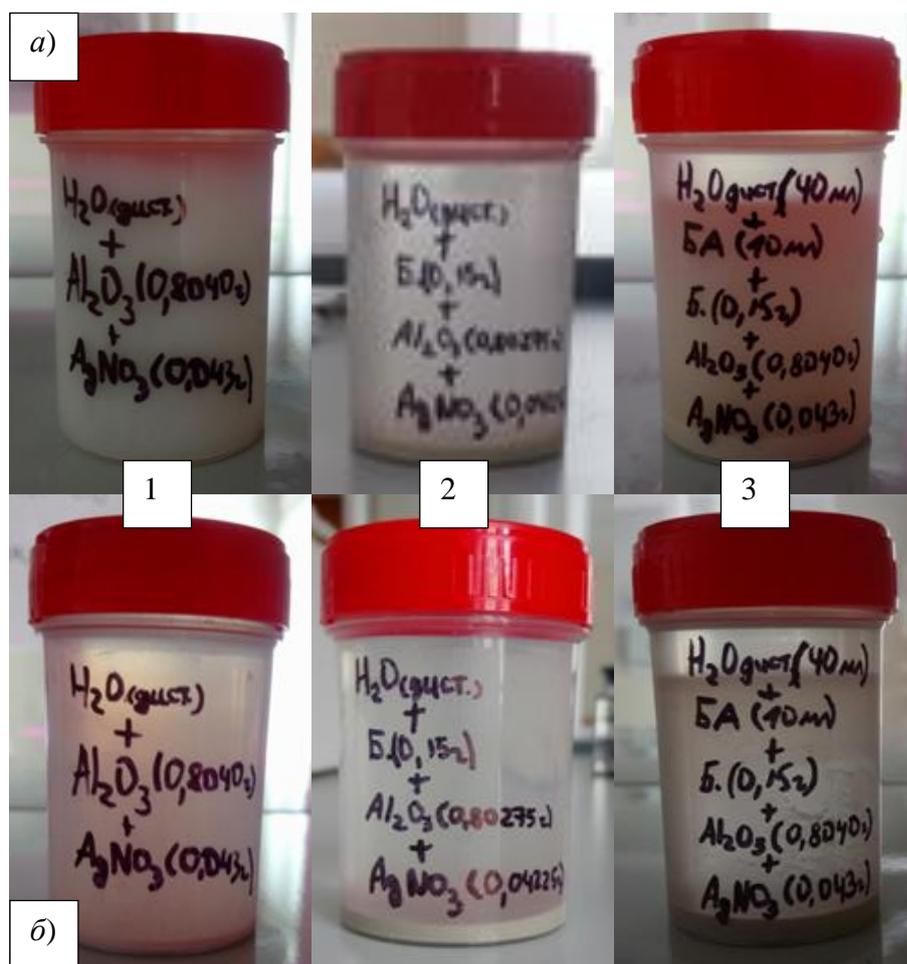


Рисунок 20 – Образцы Al_2O_3 в растворах с AgNO_3 :

- 1 – в $\text{H}_2\text{O}_{\text{дист.}}$ (а – свежеприготовленный, б – 24 ч выдержки),
 2 – в $\text{H}_2\text{O}_{\text{дист.}}$ с экстрактом берёзы (а – свежеприготовленный, б – 21 ч выдержки),
 3 – в $\text{H}_2\text{O}_{\text{дист.}}$ и бутилацетате с экстрактом берёзы (а – свежеприготовленный, б – 4 ч выдержки)

Морфология и фазовый состав образцов композитов Al_2O_3 –Ag были рассмотрены методом ПЭМ. Изображения частиц, дифракционные картины и распределение размеров полученных образцов представлены на рисунках 21 – 25.

Для ПЭМ-исследования были выбраны следующие образцы композитов:

1. Образец, полученный методом распылительной сушки и отожжённый в печи при температуре 300°C со скоростью 12 К/мин, суспензия получалась обратным осаждением $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ и AgNO_3 в NH_4OH (далее – композит 1);
2. Образец, полученный методом распылительной сушки и отожжённый в печи при температуре 600°C со скоростью 12 К/мин, суспензия получалась обратным осаждением $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ и AgNO_3 в NH_4OH (далее – композит 2);
3. Образец, полученный методом химического синтеза из AgNO_3 и осаждения на Al_2O_3 в $\text{H}_2\text{O}_{\text{дист}}$ (далее – композит 3);
4. Образец, полученный методом химического синтеза из AgNO_3 и осаждения на Al_2O_3 в $\text{H}_2\text{O}_{\text{дист}}$ с экстрактом листьев берёзы (далее – композит 4);

5. Образец, полученный методом химического синтеза из AgNO_3 и осаждения на Al_2O_3 в $\text{H}_2\text{O}_{\text{дист}}$ и бутилацетате с экстрактом листьев берёзы (далее – композит 5).

Частицы композита 1 представлены преимущественно в форме сфер с осаждённым на них наносеребром, однако встречаются и частицы призматической и неправильной формы (рисунок 21, *а*, *в*). Дифракционная картина показывает преобладание в составе композита фазы чистого серебра Ag (рисунок 21, *б*). Распределение по размерам частиц имеет четыре ярких пика, наиболее выраженный из которых – пик на 30–50 нм, однако важно отметить широкий разброс размеров частиц (рисунок 21, *г*). Средний размер исследованных частиц – $44,56 \pm 3,46$ нм.

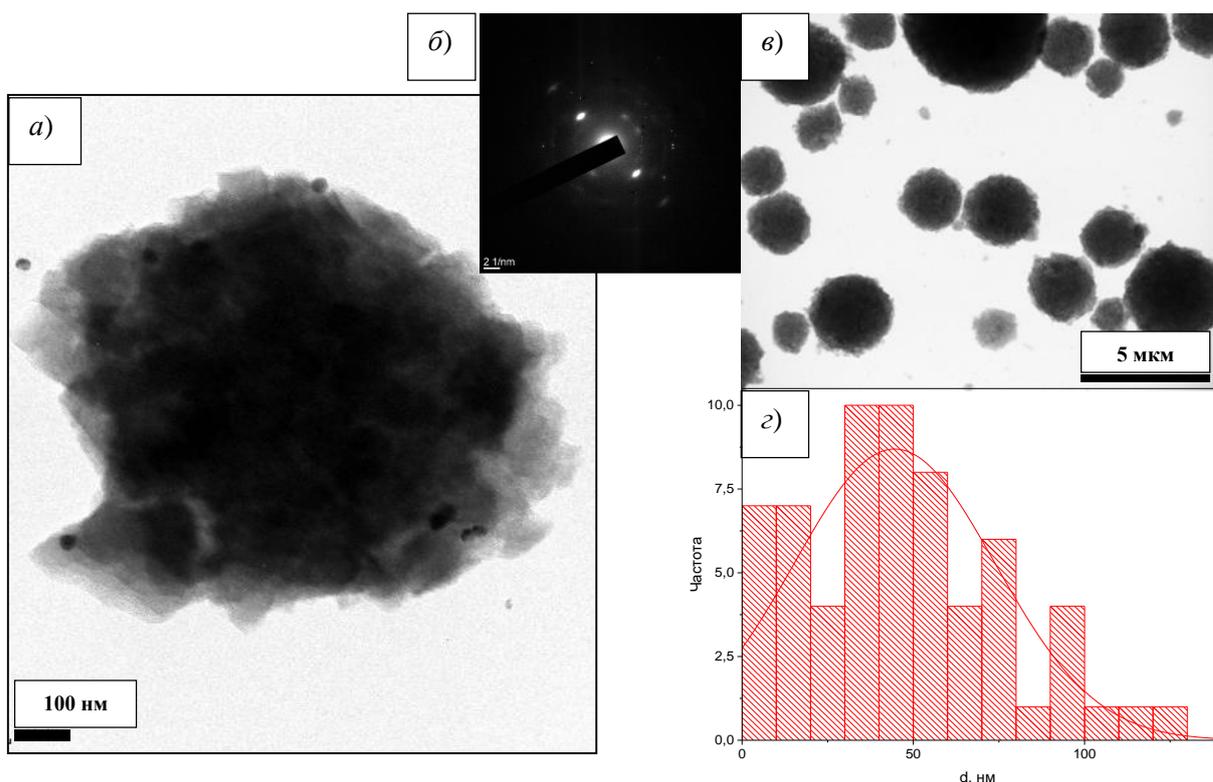


Рисунок 21 – Образцы композита 1: светлопольное ПЭМ-изображение одной (*а*) и нескольких (*в*) частиц, дифракционная картина (*б*), распределение размеров частиц (*г*)

Композит 2 представляет из себя частицы неправильной или сферической с осаждённым на них наносеребром (рисунок 22, *а*). Дифракционная картина показывает наличие в составе композита фазы Ag (рисунок 22, *б*).

Форма частиц композита 3 является сферической, осаждение наносеребра наблюдается не на всех частицах, а некоторые частицы серебра агломерировали вне системы с Al_2O_3 (рисунок 23, *а*, *б*). Распределение размеров показывает два наиболее выраженных пика – на 40–50 нм (наиболее интенсивный) и на 70–80 нм (рисунок 23, *в*). Средний размер частиц композита – $39,17 \pm 2,35$ нм.

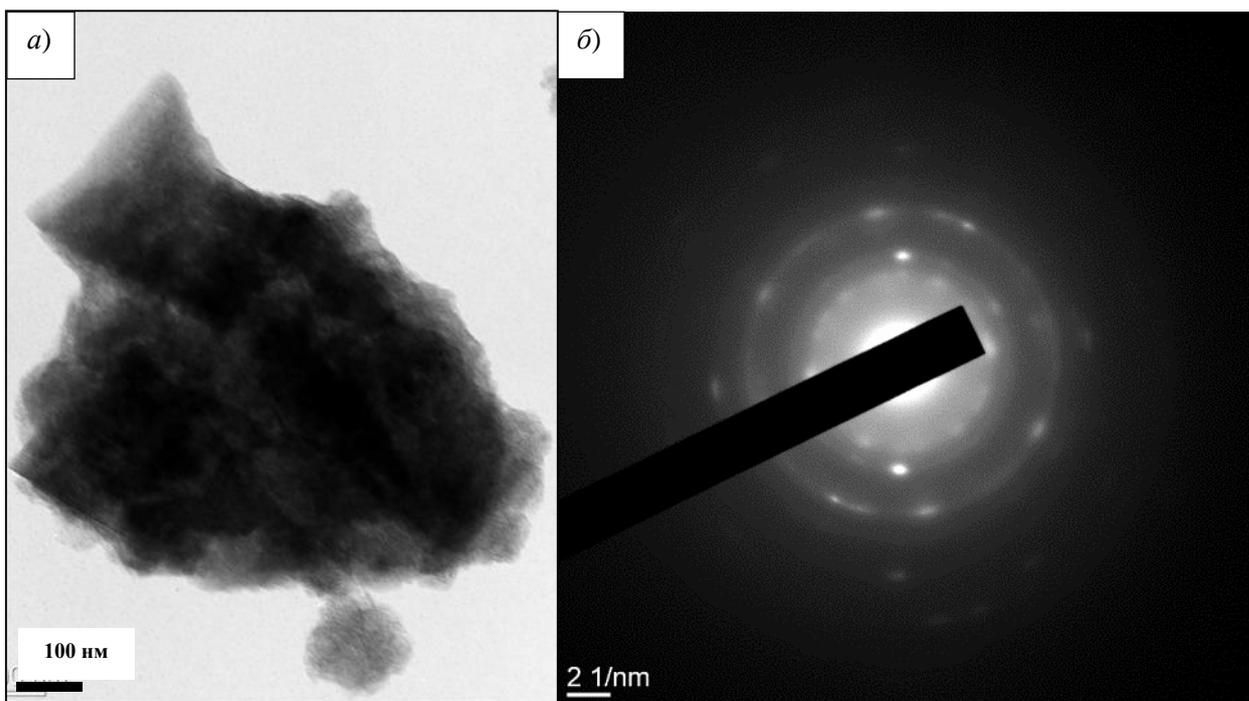


Рисунок 23 – Образцы композита 2: светлопольное ПЭМ-изображение (а), дифракционная картина (б)

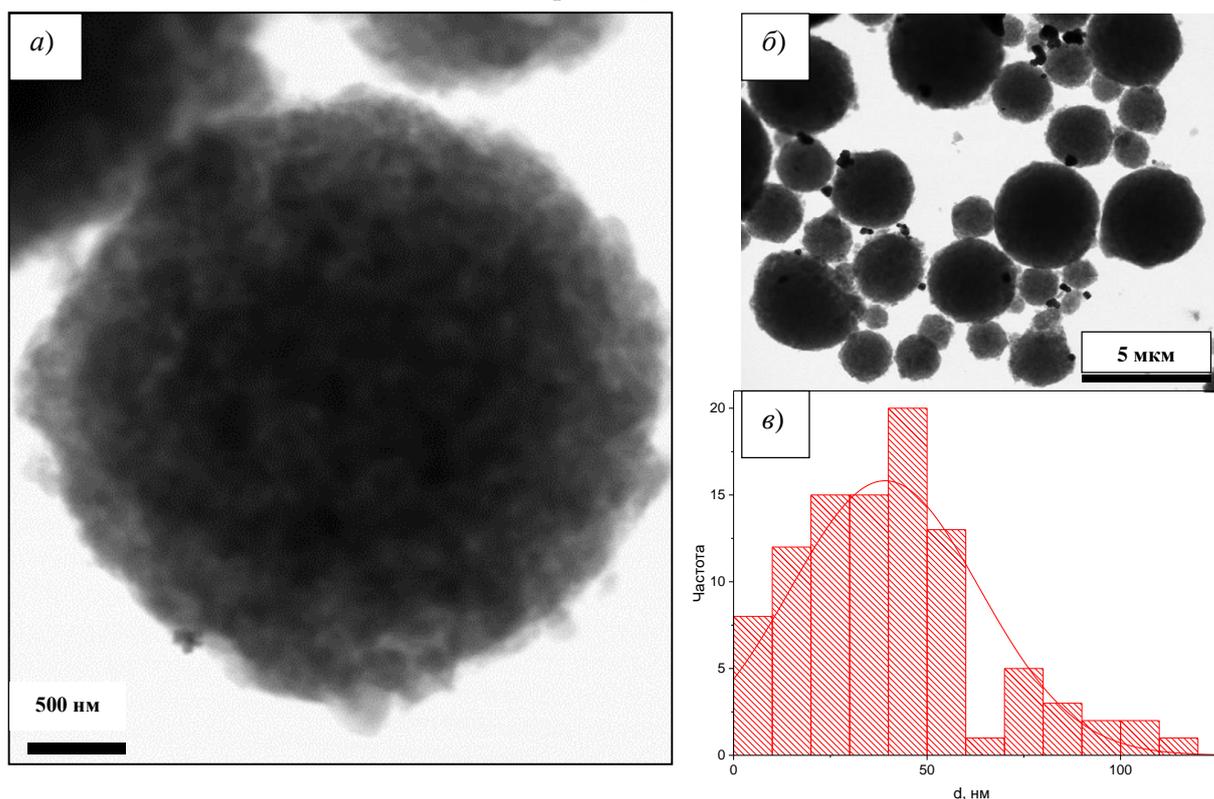


Рисунок 23 – Образцы композита 3: светлопольное ПЭМ-изображение одной (а) и нескольких (б) частиц, распределение размеров частиц (в)

Наночастицы композита 4 обладают сферической и неправильной формой, серебро, как и в растворе без берёзы, также было осаждено не полностью и образовывало агломераты (рисунок 24 а, в). Дифракционная картина показывает преобладание в системе фазы Ag

(рисунок 24, б). Распределение размеров показывает три ярко выраженных пика – на 0–10 нм, 20–50 нм и 60–80 нм (рисунок 24, з). Средний размер частиц – $39,24 \pm 2,70$ нм.

Композит 5 показал наличие частиц как сферической, так и неправильной формы, с заметной агломерацией неосаждённых наночастиц серебра (рисунок 25, а). Дифракционная картина показывает, что в составе данного композита представлена фаза Ag_2O .

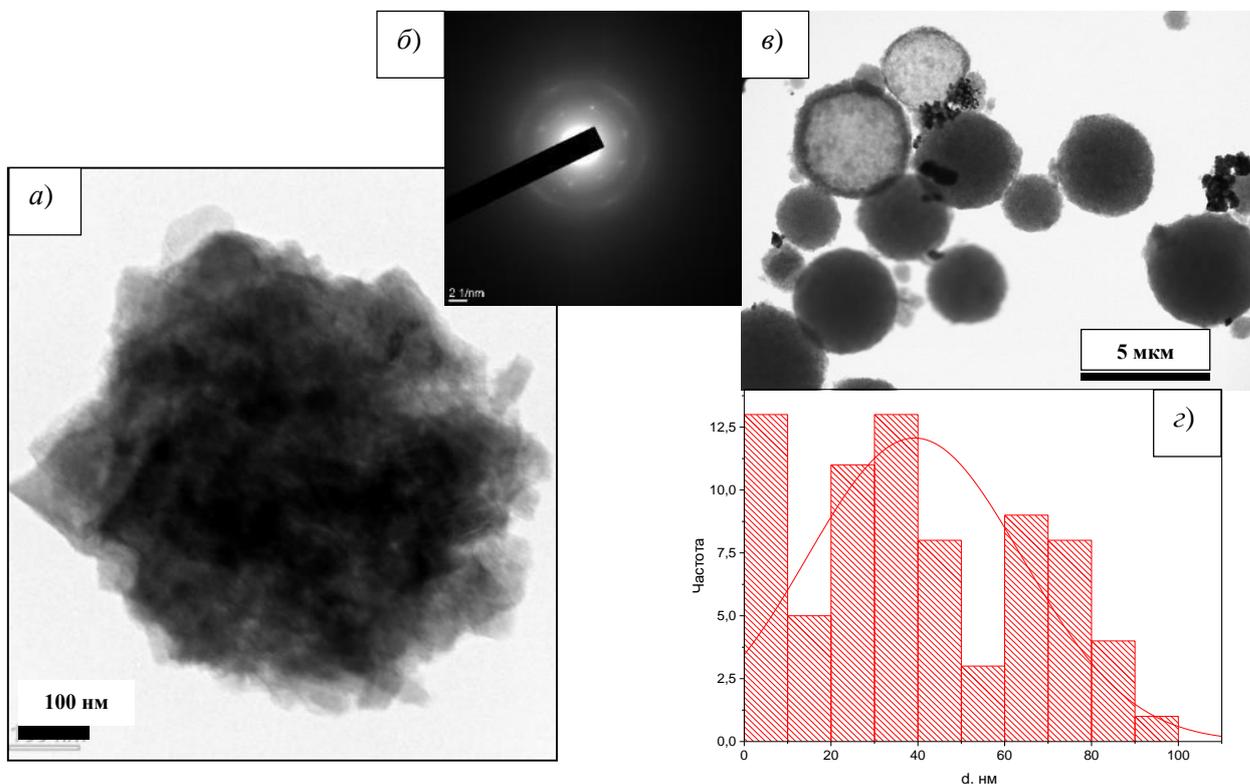


Рисунок 24 – Образцы композита 4: светлпольное ПЭМ-изображение одной (а) и нескольких (в) частиц, дифракционная картина (б), распределение размеров частиц (з)

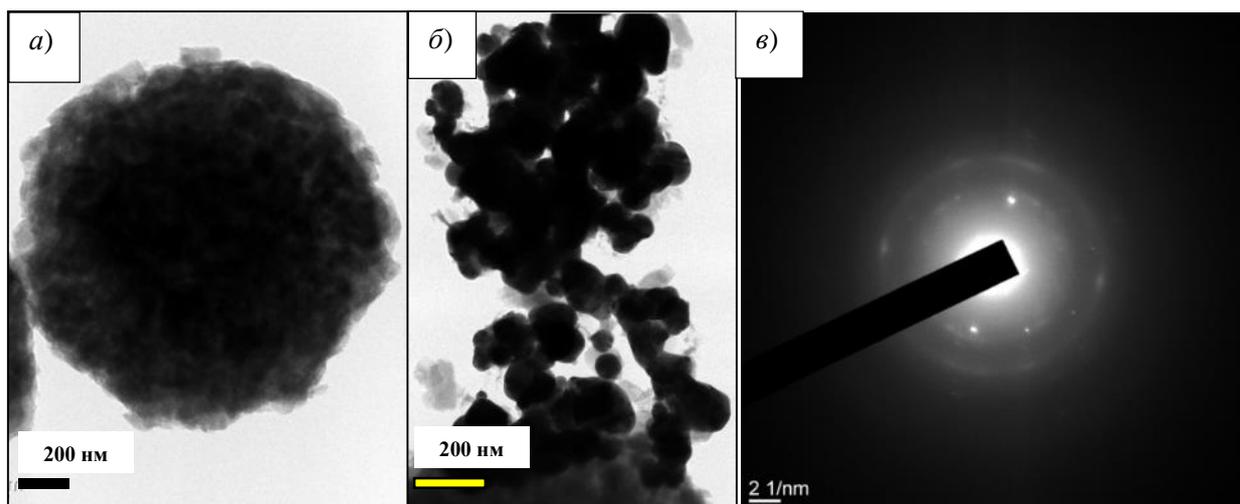


Рисунок 25 – Образцы композита 5: светлпольное ПЭМ-изображение наночастицы композита (а) и агломерированного неосаждённого наносеребра (б), дифракционная картина (в)

4.2.1. Вольтамперометрическое определение выделения серебра

Методом вольтамперометрии определялось выделение ионов серебра с частиц композита в среде раствора Рингера. Выделение серебра в раствор определяется колебанием силы тока, показателем выделившегося в раствор материала является его потенциал (для рассмотрения серебра был выбран интервал от минус 0,8 до 0,9 В). В качестве фона использовался раствор KNO_3 (0,1 М) в деионизованной воде.

Для вольтамперометрии были выбраны следующие образцы:

1. Композит 1;
2. Композит 2;
3. Композит 4;
4. Композит 5;
5. Образец, полученный методом распылительной сушки, выдержанный при комнатной температуре, суспензия получалась обратным осаждением $Al(NO_3)_3$ и $AgNO_3$ в NH_4OH (далее – композит 6);
6. Образец, полученный методом распылительной сушки, неотожжённый в печи (Т – комнатная), суспензия получалась обратным осаждением $Al(NO_3)_3$ в NH_4OH с добавлением $AgNO_3$ в готовую суспензию (далее – композит 7).

На основании вольтамперометрических исследований можно предположить, что для большинства образцов часть серебра остается на поверхности носителя, а часть переходит в раствор в виде коллоидных частиц, что не позволяет зафиксировать выделение ионов серебра в растворе с помощью вольтамперометрии. Наличие наночастиц серебра в растворе Рингера в таком случае наблюдается по их опалесценции (рисунок 26).



Рисунок 26 – Опалесценция растворов композитов 1, 2, 4 и 5

Результаты вольтамперометрического определения выделения ионов серебра в раствор Рингера – зависимости тока образца от его потенциала – представлены на рисунке 27.

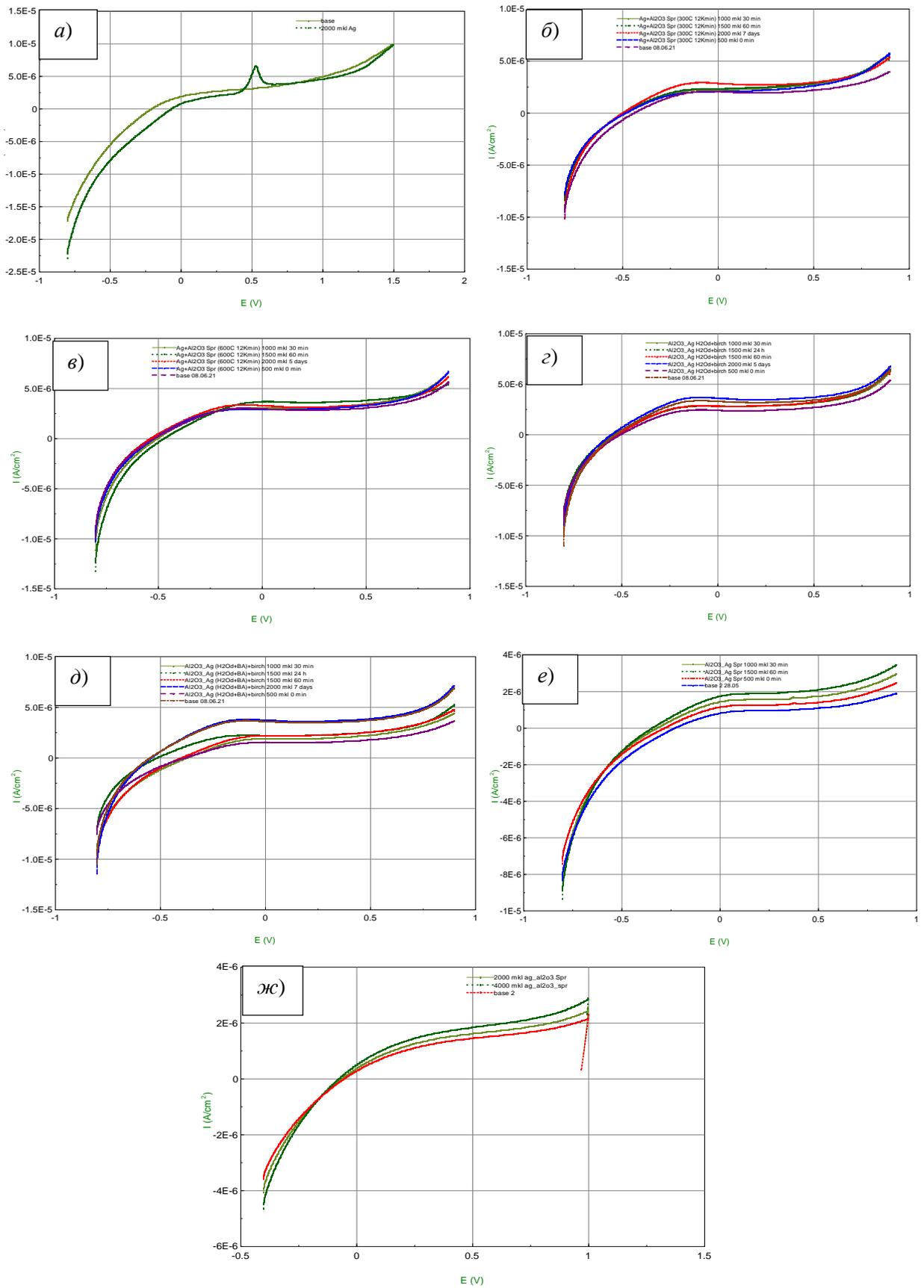


Рисунок 27 – Вольтамперная кривая, характеризующая наличие ионов серебра после выдержки в растворе Рингера: *а* – раствор AgNO_3 10^{-2} М (контроль), *б* – композит 1, *в* – композит 2, *г* – композит 4, *д* – композит 5, *е* – композит 6, *ж* – композит 7

4.2.2. Противогрибковая активность образцов

Противогрибковая активность проверялась в 5%-м растворе пектина в пенициллиновых флаконах при комнатной температуре и воздействии прямых солнечных лучей на следующих образцах:

1. Чистый пектиновый гель (контроль);
2. Композит 1;
3. Композит 2;
4. Композит 3;
5. Композит 4;
6. Композит 5;
7. Композит 6;
8. Композит 7;

9. Образец, полученный методом распылительной сушки и отожжённый в печи при температуре 300°C со скоростью 12 К/мин, суспензия получалась обратным осаждением $Al(NO_3)_3$ в NH_4OH с добавлением $AgNO_3$ в готовую суспензию (композит 8).

Образцы наносились тонким слоем на поверхность раствора пектина. Снимки образцов после приготовления и в момент появления первой плесени представлены на рисунках 28 и 29 соответственно.

Появление первой плесени было отмечено на 5 день эксперимента. Плесенью была покрыта вся поверхность контрольного образца, небольшие и тонкие пятна также были заметны на композитах 7 и 8. В дальнейшем наблюдалось разрастание плесени: контрольный образец был полностью поражён грибами, ушедшими вглубь раствора. На 8 день выдержки на образцах с композитами 4 и 5 отмечалось дальнейшее разрастание плесени, появление плесени в небольших количествах также было отмечено на композитах 4 и 5, на композитах 1, 2 и 6 появления плесени зафиксировано не было. Таким образом, разработанные образцы системы Al_2O_3-Ag , показав высокую противогрибковую активность, доказали свою эффективность в качестве противогрибковых препаратов.



Рисунок 28 – Свежеприготовленные пектиновые гели с образцами Al_2O_3 -Ag: 0 – контроль, 1-8 – композиты 1-8

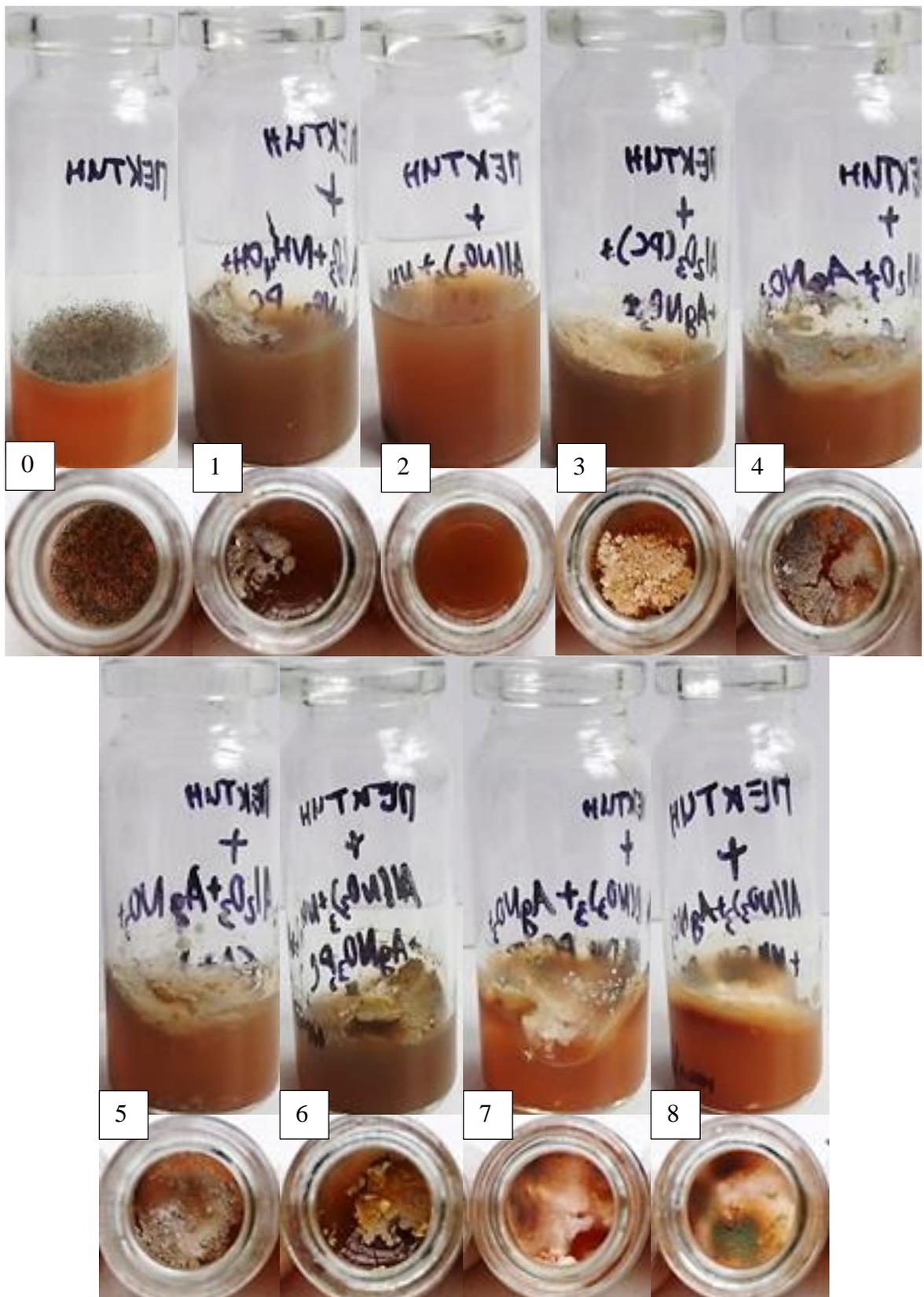


Рисунок 29 – Пектиновые гели спустя 8 дней выдержки с образцами Al_2O_3-Ag : 0 – контроль, 1-8 – композиты 1-8

Глава 5. ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ К РАЗДЕЛУ «ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»

Темой ВКР является разработка наноразмерных систем «серебро–инертный носитель» для применения в медицинских целях. Предполагаемым использованием итогов данного исследования является использование инертных наноразмерных частиц для производства контейнеров для адресной доставки лекарств с возможностью получения наночастиц с необходимыми для адресной доставки лекарств к больным клеткам характеристиками: меньшим содержанием примесей, разбегом частиц по морфологии и их агрегацией.

Основная цель данного раздела – оценить перспективность развития и планировать финансовую и коммерческую ценность конечного продукта, представленного в рамках исследовательской работы. Коммерческая ценность определяется не только наличием более высоких технических характеристик над конкурентными разработками, но и тем, насколько быстро разработчик сможет ответить на следующие вопросы – будет ли продукт востребован на рынке, какова будет его цена, каков бюджет научного исследования, какое время будет необходимо для продвижения разработанного продукта на рынок.

Данный раздел, предусматривает рассмотрение следующих задач:

- Оценка коммерческого потенциала разработки.
- Планирование научно-исследовательской работы;
- Расчет бюджета научно-исследовательской работы;
- Определение ресурсной, финансовой, бюджетной эффективности исследования.

5.1 ОЦЕНКА КОММЕРЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА И ПЕРСПЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ С ПОЗИЦИИ РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТИ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЯ

5.1.1 Анализ конкурентных технических решений

В ходе исследования было проведено сравнение собственной разработки системы «паклитаксел–инертный носитель» (отмечено индексом «ф») с двумя конкурирующими компаниями: «ЛЭНС-Фарм» и «Биокад» (отмечены индексами «к1» и «к2» соответственно). Компонентами их систем являются: противоопухолевое лекарство паклитаксел, а также полиоксил касторового масла и этанол в качестве среды.

Разные препараты имеют разные показатели максимальной концентрации

лекарства в препарате, его биодоступности, периода полувыведения препарата из организма, а также побочные действия и цену как показатель финансовой доступности. В таблице 12 показано сравнение разработок-конкурентов и разработки данного НИ с точки зрения перечисленных критериев оценки эффективности.

Таблица 12 – Сравнение конкурентных технических решений

Критерий оценок	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		Б _ф	Б _{к1}	Б _{к2}	К _ф	К _{к1}	К _{к2}
Цена, Р/амп.	0,1	1	5	4	0,1	0,5	0,4
Максимальная концентрация, мкг/мл	0,15	4	2	2	0,6	0,3	0,3
Биодоступность, %	0,3	5	2	1	1,5	0,6	0,3
Период полувыведения, ч	0,15	4	3	2	0,6	0,45	0,3
Побочные действия	0,3	5	3	2	1,5	0,9	0,6
Итого	1	19	15	11	4,3	2,75	1,9

Расчёт конкурентоспособности определялся по формуле:

$$K = \sum B \cdot B_i, \quad (2)$$

где K – конкурентоспособность проекта, B – вес критерия (в долях единицы), B_i – балл показателя для каждого проекта (i – индекс проекта).

Проведенный анализ конкурентных технических решений показал, что исследование является наиболее актуальным и перспективным, имеет конкурентоспособность.

5.1.2 SWOT-анализ

Для исследования внешней и внутренней среды проекта, в этой работе проведен SWOT-анализ с детальной оценкой сильных и слабых сторон исследовательского проекта, а также его возможностей и угроз.

Первым этапом является составление матрицы SWOT, в которой описаны слабые и сильные стороны проекта и выявленные возможности и угрозы для реализации проекта, которые проявились или могут появиться в его внешней среде. Матрица приведена в таблице 13.

Таблица 13 – Матрица SWOT-анализа

Сильные стороны	Слабые стороны
С1. Низкая цена исходного сырья.	Сл1. Отсутствие ссылок и материалов для соответствующих научных исследований.
С2. Возможность контроля морфологии продукта.	Сл2. Долгое время подготовки образца, используемого при проведении научного исследования.
С3. Более свежая информация, которая была использована для разработки	Сл3. Высокие требования к экспериментальному оборудованию.

Сильные стороны	Слабые стороны
проекта.	
С4. Экологичность технологии.	Сл4. Эксперименты имеют большие погрешности и неопределенности.
С5. Квалифицированный персонал.	Сл5. Вероятность получения брака.
Возможности	Угрозы
В1. Использование оборудования ИНШПТ ТПУ.	У1. Снижение стоимости разработок конкурентов.
В2. Появление потенциального спроса на новые разработки.	У2. Появление зарубежных аналогов и более ранний их выход на рынок.
В3. Внедрение технологии в медицинской области.	
В4. Внедрение на мировой рынок, экспорт за рубеж.	

На втором этапе на основании матрицы SWOT строятся интерактивные матрицы возможностей и угроз, позволяющие оценить эффективность проекта, а также надежность его реализации. Соотношения параметров представлены в таблицах 14 – 17.

Таблица 14 – Интерактивная матрица проекта «Возможности проекта и сильные стороны»

Сильные стороны проекта						
Возможности проекта		С1	С2	С3	С4	С5
	В1	–	–	–	–	–
	В2	–	+	+	–	–
	В3	–	+	–	+	–
	В4	+	+	–	–	–

Таблица 15 – Интерактивная матрица проекта «Возможности проекта и слабые стороны»

Слабые стороны проекта						
Возможности проекта		Сл1	Сл2	Сл3	Сл4	Сл5
	В1	–	–	+	+	+
	В2	–	–	–	–	–
	В3	–	–	–	–	–
	В4	–	–	–	–	–

Таблица 16 – Интерактивная матрица проекта «Угрозы проекта и сильные стороны»

Сильные стороны проекта						
Угрозы проекта		С1	С2	С3	С4	С5
	У1	–	+	–	–	–
	У2	–	+	–	–	–

Таблица 17 – Интерактивная матрица проекта «Угрозы проекта и слабые стороны»

Слабые стороны проекта						
Угрозы проекта		Сл1	Сл2	Сл3	Сл4	Сл5
	У1	–	–	–	+	+
	У2	–	–	–	–	–

Результаты анализа представлены в итоговую таблицу 18.

В результате SWOT-анализа показано, что на преимущества разрабатываемой технологии преобладают над ее недостатками. Данные недостатки, которые на данный

момент на практике не устранены, но в теории уже есть возможности для их устранения.

Результаты анализа учтены в дальнейшей научно-исследовательской разработке.

Таблица 18 – Итоговая таблица SWOT-анализа

	<p>Сильные стороны научно-исследовательского проекта С1. Низкая цена исходного сырья. С2. Возможность контроля морфологии продукта. С3. Более свежая информация, которая была использована для разработки проекта. С4. Экологичность технологии С5. Квалифицированный персонал.</p>	<p>Слабые стороны научно-исследовательского проекта Сл1. Отсутствие ссылок и материалов для соответствующих научных исследований. Сл2. Долгое время подготовки образца, используемого при проведении научного исследования. Сл3. Высокие требования к экспериментальному оборудованию. Сл4. Эксперименты имеют большие погрешности и неопределенности. Сл5. Вероятность получения брака.</p>
<p>Возможности В1. Использование оборудования ИНШПТ ТПУ. В2. Появление потенциального спроса на новые разработки. В3. Внедрение технологии в аэрокосмической области В4. Внедрение на мировой рынок, экспорт за рубеж.</p>	<p>Направления развития В2С2С3. Возможность контроля морфологии продукта позволяет расширить спрос, использование новейшей информации и технологий соответствует потенциальному спросу на новые разработки. В3С2С4. Возможность контроля морфологии продукта и экологичность технологии являются хорошим основанием для внедрения технологии в аэрокосмической области. В4С1С2. Низкая цена исходного сырья и возможность контроля морфологии продукта являются основой для экспорта за рубеж и выхода на мировой рынок.</p>	<p>Сдерживающие факторы В1Сл3Сл4Сл5. Использование новейшего оборудования для удовлетворения требований исследований может уменьшить экспериментальную ошибку и предотвратить появление брака.</p>
<p>Угрозы У1. Снижение стоимости разработок конкурентов. У2. Появление зарубежных аналогов и более ранний их выход на рынок.</p>	<p>Угрозы развития У1С2. Несмотря на снижение стоимости разработок конкурентов, наши продукты имеют лучшие механические свойства, больше перспектив развития. У2С2. Наши продукты обладают лучшими механическими свойствами, являются более привлекательными мировом рынке.</p>	<p>Уязвимости: У1Сл4Сл5. Введение систем совершенствования производственных процессов для снижения погрешности и неопределенности.</p>

5.2 ПЛАНИРОВАНИЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ РАБОТ

5.2.1 Структура работ в рамках научного исследования

Планирование комплекса научно-исследовательских работ осуществляется в порядке:

- определение структуры работ в рамках научного исследования;
- определение количества исполнителей для каждой из работ;
- установление продолжительности работ;
- построение графика проведения научных исследований.

Для оптимизации работ удобно использовать классический метод линейного планирования и управления.

Результатом такого планирования является составление линейного графика выполнения всех работ. Порядок этапов работ и распределение исполнителей для данной научно-исследовательской работы, приведен в таблице 19.

Таблица 19 – Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные этапы	Содержание работ	Должность исполнителя
Разработка технического задания	Составление и утверждение технического задания, утверждение плана-графика	Научный руководитель
	Календарное планирование выполнения НИР	Инженер, научный руководитель
Выбор способа решения поставленной задачи	Обзор научной литературы	Инженер
	Выбор методов исследования	Инженер
Теоретические и экспериментальные исследования	Планирование эксперимента	Инженер, научный руководитель
	Подготовка образцов для эксперимента	Инженер
	Синтез продукта методом распылительной сушки	Инженер
	Изучение свойств полученного продукта	Инженер
Обобщение и оценка результатов	Обработка полученных данных	Инженер
	Оценка правильности полученных результатов	Инженер, научный руководитель
Оформление отчета по НИР	Составление пояснительной записки	Инженер

5.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ и разработка графика проведения

При проведении научных исследований основную часть стоимости разработки составляют трудовые затраты, поэтому определение трудоемкости проводимых работ

является важным этапом составления бюджета.

Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости использована формула:

$$t_{ож\ i} = \frac{3t_{min\ i} + 2t_{max\ i}}{5}, \quad (3)$$

где $t_{ож\ i}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения i -ой работы, человеко-дни, $t_{min\ i}$ – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной i -ой работы, человеко-дни, $t_{max\ i}$ – максимально возможная трудоемкость выполнения заданной i -ой работы, человеко-дни.

Зная величину ожидаемой трудоемкости, можно определить продолжительность каждой i -ой работы в рабочих днях T_{pi} , при этом учитывается параллельность выполнения работ разными исполнителями. Данный расчёт позволяет определить величину заработной платы.

$$T_{pi} = \frac{t_{ож\ i}}{Ч_i}, \quad (4)$$

где T_{pi} – продолжительность одной работы, рабочие дни, $t_{ож\ i}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения одной работы, человеко-дни, $Ч_i$ – численность исполнителей, выполняющих одновременно одну и ту же работу на данном этапе, чел.

Для перевода длительности каждого этапа из рабочих в календарные дни, необходимо воспользоваться формулой:

$$T_{ki\ инж} = T_{pi} k_{кал}, \quad (5)$$

где $T_{ki\ инж}$ – продолжительность выполнения i -й работы в календарных днях, T_{pi} – продолжительность выполнения i -й работы в рабочих днях, $k_{кал}$ – календарный коэффициент.

Календарный коэффициент определяется по формуле:

$$k_{кал\ инж} = \frac{T_{кал}}{T_{кал} - T_{вых} - T_{пр}} = \frac{365}{365 - 104 - 14} = 1,48,$$

где $T_{кал}$ – общее количество календарных дней в году, $T_{вых}$ – общее количество выходных дней в году, $T_{пр}$ – общее количество праздничных дней в году.

Расчеты временных показателей проведения научного исследования обобщены в таблице 20.

На основе таблицы составлен календарный план-график выполнения проекта с использованием диаграммы Ганта (таблица 21).

Таблица 20 – Временные показатели проведения научного исследования

Название работы	Трудоёмкость работ						Длительность работ в рабочих днях, T_{pi}	Длительность работ в календарных днях, T_{ki}
	t_{min} , чел-дни		t_{max} , чел-дни		$T_{ожi}$, чел-дни			
	Исп.1	Исп.2	Исп.1	Исп.2	Исп.1	Исп.2		
Составление и утверждение технического задания, утверждение плана-графика	1	–	3	–	1,8	–	1,8	3,28
Календарное планирование выполнения НИР	3	3	7	6	4,6	4,2	4,6	5,88
Обзор научной литературы	–	7	–	10	–	8,2	8,2	9,68
Выбор методов исследования	–	1	–	3	–	1,8	1,8	3,28
Планирование эксперимента	2	2	4	4	2,8	2,8	2,8	4,28
Подготовка образцов к эксперименту	–	7	–	9	–	7,8	7,8	9,28
Синтез продукта методом распылительной сушки	–	8	–	10	–	8,8	8,8	10,28
Изучение свойств полученного продукта	–	5	–	7	–	5,8	5,8	7,28
Обработка полученных данных	–	8	–	10	–	8,8	8,8	10,28
Оценка правильности полученных результатов	2	4	3	6	2,4	4,8	4,8	5,08
Составление пояснительной записки	–	9	–	12	–	10,2	10,2	11,68
Итого:	8	54	17	77	14,6	63,2	64	80,28

Примечание: Исп. 1 – научный руководитель, Исп. 2 – инженер.

Таблица 21 – Диаграмма Ганта

Вид работ	Исп	Т _{кб} , кал. дн.	Продолжительность работ													
			февр.			март			апр.			май				
			1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3		
Составление и утверждение технического задания, утверждение плана-графика	Исп1	3,28	▨													
Календарное планирование выполнения ВКР	Исп1 Исп2	5,88	▨ ■													
Обзор научной литературы	Исп2	9,68		■												
Выбор методов исследования	Исп2	3,28			■											
Планирование эксперимента	Исп1 Исп2	4,28			▨ ■											
Подготовка образцов для эксперимента	Исп2	9,28				■										
Синтез продукта методом распылительной сушки	Исп2	10,28					■									
Изучение свойств полученного продукта	Исп2	7,28						■								
Обработка полученных данных	Исп2	10,28							■							
Оценка правильности полученных результатов	Исп1 Исп2	5,08										▨ ■				
Составление пояснительной записки	Исп2	11,68											■			

Примечание: ▨ – Исп. 1 (научный руководитель), ■ – Исп. 2 (инженер)

5.3 БЮДЖЕТ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

При планировании бюджета научно-технического исследования учитывались все виды расходов, связанных с его выполнением. В этой работе использована группировка затрат по следующим статьям:

- материальные затраты научно-исследовательской работы (НИР);
- затраты на специальное оборудование для экспериментальных работ;
- основная заработная плата исполнителей темы;
- дополнительная заработная плата исполнителей темы;

- отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления);
- накладные расходы НИР.

5.3.1 Расчёт материальных затрат научно-технического исследования

Данная часть включает все материальные затраты, используемые при получении образцов наночастиц системы Al_2O_3-Ag . Материальные затраты — это затраты организации на приобретение сырья и материалов для создания готовой продукции. Результаты расчета затрат представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Затраты на получение образцов наночастиц Al_2O_3-Ag

Наименование статей	Единица измерения	Количество	Цена за ед., Р.	Итого затраты, Р.
Нитрат серебра $AgNO_3$	кг	0,05	90667,00	4533,35
Нитрат алюминия $Al(NO_3)_3$	кг	1	162,00	162,00
Гидрат аммиака NH_4OH	л	1	250,00	250,00
Бутилацетат $C_6H_{12}O_2$	л	0,9	421,50	379,35
Этиловый спирт 95% C_2H_5OH	л	1	1500,00	1500,00
Экстракт листьев берёзы (с хлоридом натрия $NaCl$)	кг	0,04	4500,00	180,00
Резиновые лабораторные перчатки	пар	100	2,40	2400,00
Набор пенициллиновых флаконов с резиновыми пробками	шт.	250	4,00	1000,00
Набор пробирок типа Эппендорф	шт.	500	0,64	320,00
Канцелярские принадлежности	шт.	3	250,00	750,00
Итого:				11474,70

5.3.2 Расчёт амортизации специального оборудования

Расчет сводится к определению амортизационных отчислений, так как оборудование было приобретено до начала выполнения данной работы и эксплуатировалось ранее, поэтому при расчете затрат на оборудовании учитываем только рабочие дни по данной теме.

Расчет амортизации проводится следующим образом:

Норма амортизации: рассчитывается по формуле:

$$H_A = \frac{1}{n}, \quad (6)$$

где n – срок полезного использования в количестве лет.

Амортизация оборудования рассчитывается по формуле:

$$A = \frac{H_A \cdot m}{12}, \quad (7)$$

где И – итоговая сумма, тыс. руб.; t – время использования, мес.

Таблица 23 – Затраты на оборудование

Наименование оборудования	Кол-во ед.	Срок полезного использования, лет	Время использования, мес.	H_A , %	Цена оборудования, Р	Амортизация
Нанораспылительная сушка Vuchi Nano Spray Dryer B-90 HP	1	10	0,33	10	6750000	18652,5
Атмосферная печь LAC VP 20/17	1	20	0,08	5	1500000	500
Сушильный шкаф SNOL-20/300 LFN	2	20	0,1	5	4875000	2031,25
Ультразвуковая ванна Derui DR LQ20	1	15	0,01	6,67	8400	0,47
Весы Shimadzu AUY 120	1	10	0,15	10	136440	170,55
Просвечивающий электронный микроскоп JEM-2100F	1	20	0,33	5	18000000	247500
Рентгеновский дифрактометр Shimadzu XRD-7000	1	20	0,1	5	15450000	6437,5
ТГ/ДСК/ДТА-анализатор NETZSCH STA 409 PC/PG	1	15	0,1	6,67	12750000	7086,88
Спектрофотометр Apel PD 303 UV	1	10	0,15	10	264735	330,92
Итого:					59734575	282710,07

5.3.3 Основная заработная плата исполнителей темы

В данном разделе рассчитывается заработная плата инженера и руководителя, помимо этого необходимо рассчитать расходы по заработной плате, определяемые трудоемкостью проекта и действующей системой оклада.

Основная заработная плата $Z_{\text{осн}}$ одного работника рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{\text{осн}} = Z_{\text{дн}} T_p, \quad (8)$$

где $Z_{\text{дн}}$ – среднедневная заработная плата, руб.; T_p – продолжительность работ, выполняемых работником, раб. дн. (таблица 25).

Среднедневная заработная плата рассчитывается по следующим формулам:

Для шестидневной рабочей недели (рабочая неделя руководителя):

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_M M}{F_d} = \frac{33171,45 \cdot 10,3}{246} = 1388,89 \text{ Р},$$

где Z_M – месячный должностной оклад работника, Р; F_d – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дней; M – количество месяцев

работы без отпуска в течение года:

- при отпуске в 28 раб. дня – $M = 11,2$ месяца, 5-дневная рабочая неделя;
- при отпуске в 56 раб. дней – $M = 10,3$ месяца, 6-дневная рабочая неделя.

Для пятидневной рабочей недели (рабочая неделя инженера):

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_{\text{м}}M}{F_{\text{д}}} = \frac{21611,85 \cdot 11,2}{213} = 1136,4 \text{ Р,}$$

Должностной оклад работника за месяц:

- для руководителя:
 $Z_{\text{м}} = Z_{\text{тс}}k_{\text{р}}(1 + k_{\text{пр}} + k_{\text{д}}) = 17011 \cdot 1,3 \cdot (1 + 0,3 + 0,2) = 38050 \text{ Р,}$
- для инженера:
 $Z_{\text{м}} = Z_{\text{тс}}k_{\text{р}}(1 + k_{\text{пр}} + k_{\text{д}}) = 11083 \cdot 1,3 \cdot (1 + 0,3 + 0,2) = 21616 \text{ Р,}$

где $Z_{\text{тс}}$ – заработная плата, согласно тарифной ставке, Р; $k_{\text{пр}}$ – премиальный коэффициент, равен 0,3; $k_{\text{д}}$ – коэффициент доплат и надбавок, равен 0,2; $k_{\text{р}}$ – районный коэффициент, для г. Томска равен 1,3.

Таблица 24 – Баланс рабочего времени исполнителей

Показатели рабочего времени	Руководитель	Инженер
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней		
- выходные дни	52/14	104/14
- праздничные дни		
Потери рабочего времени		
- отпуск	48/5	24/10
- невыходы по болезни		
Действительный годовой фонд рабочего времени	246	213

Таблица 25 – Расчет основной заработной платы исполнителей

Исполнители НИР	$Z_{\text{тс}}$, Р	$k_{\text{пр}}$	$k_{\text{д}}$	$k_{\text{р}}$	$Z_{\text{м}}$, Р	$Z_{\text{дн}}$, Р	$T_{\text{р}}$, раб. дн.	$Z_{\text{осн}}$, Р
Руководитель	17011	0,3	0,2	1,3	33171,45	1388,89	14,6	20277,79
Инженер	11083	0,3	0,2	1,3	21611,85	1136,39	64	72728,96
Итого:								93006,75

5.3.4. Дополнительная заработная плата исполнителей темы

Дополнительная заработная плата определяется по формуле:

- для руководителя:
 $Z_{\text{доп}} = k_{\text{доп}}Z_{\text{осн}} = 0,15 \cdot 20277,79 = 3041,67 \text{ Р;}$
- для инженера:
 $Z_{\text{доп}} = k_{\text{доп}}Z_{\text{осн}} = 0,15 \cdot 72728,96 = 10909,34 \text{ Р,}$

где $k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной заработной платы (на стадии проектирования принимаем равным 0,15).

5.3.5. Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

Отчисления во внебюджетные фонды определяется по формуле:

- для руководителя:

$$З_{внеб} = k_{внеб}(З_{осн} + З_{доп}) = 0,3(20277,79 + 3041,67) = 6995,84 \text{ Р};$$

- для инженера:

$$З_{внеб} = k_{внеб}(З_{осн} + З_{доп}) = 0,3(72728,96 + 10909,34) = 25091,49 \text{ Р};$$

где $k_{внеб}$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд ОМС и социальное страхование), общая ставка взносов составляет в 2020 году – 30% (согласно ст. 425, 426 НК РФ).

5.3.6. Накладные расходы

Накладные расходы учитывают прочие затраты организации, не попавшие в предыдущие статьи расходов: печать и ксерокопирование материалов исследования, оплата услуг связи, электроэнергии, почтовые и телеграфные расходы, размножение материалов и т.д.

Величина накладных расходов определяется по формуле:

$$З_{накл} = S k_{накл}, \quad (9)$$

где S – сумма статей, $k_{накл}$ – коэффициент накладных расходов, величина коэффициента принимается равной 0,16.

5.3.7 Бюджетная стоимость НИР

Таблица 26 – Группировка затрат по статьям

Статьи							
Амортизация	Сырье, материалы	Основная заработная плата	Дополнительная заработная плата	Отчисления на социальные нужды	Итого без накладных расходов	Накладные расходы	Стоимость бюджета
282710,07	11474,7	93006,75	13951,01	32087,33	433229,86	69316,78	502546,60

На основании полученных данных по отдельным статьям затрат составляется бюджет НИ «Разработка нанокompозита Al_2O_3-Ag с использованием «зеленых» технологий синтеза» по форме, приведенной в таблице 27. В таблице также представлено определение бюджета затрат двух конкурирующих научно-исследовательских проектов.

Таблица 27 – Группировка затрат по статьям

Наименование статьи	Сумма, Р			Примечание
	Текущий проект	Исп.2	Исп.3	
Материальные затраты НИР	11474,7	12005,36	10446,14	Пункт 4.2.3.1
Затраты на специальное оборудование	282710,07	618444,77	507419,1	Пункт 4.2.3.2

Наименование статьи	Сумма, Р			Примечание
	Текущий проект	Исп.2	Исп.3	
Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	93006,75	93006,75	93006,75	Пункт 4.2.3.3
Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	13951,01	13951,01	13951,01	Пункт 4.2.3.3
Отчисления во внебюджетные фонды	32087,33	32087,33	32087,33	Пункт 4.2.3.4
Накладные расходы	69316,78	123119,24	105105,65	Пункт 4.2.3.5
Бюджет затрат НИР	502546,60	892614,46	762015,98	Сумма ст. 1-6

Примечание: Исп.2 – Аналог 1, Исп.3- Аналог 2

5.4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕСУРСНОЙ (РЕСУРСОСБЕРЕГАЮЩЕЙ), ФИНАНСОВОЙ, БЮДЖЕТНОЙ, СОЦИАЛЬНОЙ И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для определения эффективности исследования рассчитан интегральный показатель эффективности научного исследования путем определения интегральных показателей финансовой эффективности и ресурсоэффективности.

5.4.1 Интегральный показатель финансовой эффективности

Интегральный показатель финансовой эффективности научного исследования получен в процессе оценки бюджета затрат трех вариантов исполнения научного исследования. Для этого наибольший интегральный показатель реализации технической задачи принят за базу расчета (как знаменатель), с которым соотносится финансовые значения по всем вариантам исполнения.

В качестве аналогов данной НИР рассмотрены:

- 1) наночастицы Ag_2O для применения в медицинских целях;
- 2) наночастицы системы $MgAg_2O_4-Fe_xO_y$

Интегральный финансовый показатель разработки рассчитывается как:

$$I_{финр}^{исп.i} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{max}}, \quad (10)$$

где $I_{финр}^{исп.i}$ – интегральный финансовый показатель разработки, Φ_{pi} – стоимость i -го варианта исполнения, Φ_{max} – максимальная стоимость исполнения.

$\Phi_{тек.пр.} = 502546,60$ Р, $\Phi_{исп.2} = 892614,46$ Р, $\Phi_{исп.3} = 762015,98$ Р.

$$I_{финр}^{тек.пр.} = \frac{\Phi_{тек.пр.}}{\Phi_{max}} = \frac{502546,60}{892614,46} = 0,563;$$

$$I_{финр}^{исп.2} = \frac{\Phi_{исп.2}}{\Phi_{max}} = \frac{892614,46}{892614,46} = 1;$$

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.3}} = \frac{\Phi_{\text{исп.3}}}{\Phi_{\text{max}}} = \frac{762015,98}{892614,46} = 0,854;$$

В результате расчета консолидированных финансовых показателей по трем вариантам разработки вариант 1 (текущий проект) со значительным перевесом признан более приемлемым с точки зрения финансовой эффективности.

5.4.2 Интегральный показатель ресурсоэффективности

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов выполнения НИР (I_{pi}) определен путем сравнительной оценки их характеристик, распределенных с учетом весового коэффициента каждого параметра.

Расчет интегрального показателя для разрабатываемого проекта:

$$I_{p1} = 0,08 \cdot 4 + 0,12 \cdot 3 + 0,12 \cdot 4 + 0,18 \cdot 5 + 0,18 \cdot 5 + 0,32 \cdot 5 = 4,56$$

$$I_{p2} = 0,08 \cdot 5 + 0,12 \cdot 5 + 0,12 \cdot 5 + 0,18 \cdot 4 + 0,18 \cdot 3 + 0,32 \cdot 4 = 4,14$$

$$I_{p3} = 0,08 \cdot 4 + 0,12 \cdot 4 + 0,12 \cdot 3 + 0,18 \cdot 4 + 0,18 \cdot 4 + 0,32 \cdot 2 = 3,88$$

Сравнительная оценка характеристик вариантов НИР приведена в таблице 28.

Таблица 28 – Сравнительная оценка характеристик вариантов НИР

Объект исследования Критерии	Весовой коэффициент параметра	Текущий проект	Исп.2	Исп.3
1. Безопасность при производстве	0,08	4	5	4
2. Быстрота производства	0,12	3	5	4
3. Затраты сырья	0,12	4	5	3
4. Экологичность производства	0,18	5	4	4
5. Морфологические свойства	0,18	5	3	4
6. Медицинская эффективность	0,32	5	4	4
Итого	1	4,56	4,14	3,88

5.4.3. Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки

Вычисляется на основании показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{\text{исп.}i} = \frac{I_{p-\text{исп.}i}}{I_{\text{фин.}p}^{\text{исп.}i}} \quad (11)$$

$$I_{\text{исп.1}} = \frac{4,56}{0,979} = 4,66, I_{\text{исп.2}} = \frac{4,14}{1} = 4,14, I_{\text{исп.3}} = \frac{3,88}{0,958} = 4,05$$

Далее интегральные показатели эффективности каждого варианта НИР сравнивались с интегральными показателями эффективности других вариантов с целью определения сравнительной эффективности проекта (таблица 29).

Таблица 29 – Сравнительная эффективность разработки

Показатели	Текущий проект	Исп. 2	Исп. 3
Интегральный финансовый показатель разработки	0,563	1	0,854
Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4,56	4,14	3,88
Интегральный показатель эффективности	4,66	4,14	4,05
Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1	0,89	0,87

Сравнение среднего интегрального показателя сопоставляемых вариантов позволило сделать вывод о том, что наиболее финансово- и ресурсоэффективным является вариант 1 (текущий проект). Наш проект является более эффективным по сравнению с конкурентами.

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ «ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»

1. Результатом анализа конкурентных технических решений является выбор одного из вариантов реализации НИР как наиболее подходящего и оптимального по сравнению с другими.

2. В ходе планирования для руководителя и инженера был разработан график реализации этапа работ, который позволяет оценивать и планировать рабочее время исполнителей. Определено следующее: общее количество календарных дней для выполнения работ составляет 81 день; общее количество рабочих дней, в течение которых работал инженер, составляет 66 дней; общее количество дней, в течение которых работал руководитель, составляет 15 дней.

3. Для оценки затрат на реализацию проекта разработан проектный бюджет, который составляет 502546,60 Р.

4. Результат оценки эффективности НИР показывает следующие выводы:

1) значение интегрального финансового показателя НИР составляет 0,563, что является показателем гораздо большей финансовой выгоды НИР по сравнению с аналогами;

2) значение интегрального показателя ресурсоэффективности НИР составляет 4,56, по сравнению с 4,14 и 3,88;

3) значение интегрального показателя эффективности НИР составляет 4,66, по сравнению с 4,14 и 4,05, и является наиболее высоким, что означает, что техническое решение, рассматриваемое в НИР, является наиболее эффективным вариантом исполнения.

ГЛАВА 6. СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ

ВВЕДЕНИЕ К РАЗДЕЛУ «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Научно-исследовательская работа направлена на разработку частиц системы «оксид алюминия – наночастицы серебра» $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{Ag}$ «зелёными» технологиями синтеза с применением биологических компонентов, а также на изучение полученных частиц. Порошки Al_2O_3 были получены методом распылительной сушки на аппарате Nano Spray Dryer B-90. Наночастицы серебра были получены методами химического осаждения с применением разных растворителей, включая водный раствор экстракта берёзы повислой, и распылительной сушки в системе с оксидом алюминия. Суспензии для сушки были получены обратным осаждением с применением водного раствора аммиака. Полученные растворы и порошки нагревались и сушились соответственно в термощкафу при температурах 40°C , 85°C , 150°C , а также были отожжены в атмосферной печи при температурах 300°C при разных скоростях нагрева и в течение разного времени.

Научно-исследовательская работа была выполнена в Научно-образовательном инновационном центре «Наноматериалы и нанотехнологии». Рабочее пространство – лаборатория площадью 12 м^2 со следующим оборудованием:

- аппарат распылительной сушки Nano Spray Dryer B-90;
- атмосферная печь LAC VP 20/17;
- спектрофотометр PD-303 Apel;
- центрифуга Centrifuge 5702 Eppendorf;
- ультразвуковая ванна Derui DR LQ20
- термостат ТС 1/80-СПУ;
- рН-метр рН-410 «Аквилон»;
- аналитические весы Acculab ALC-210D4;
- весы Shimadzu AU120;
- магнитная мешалка MS-3000 Biosan;
- шкаф для хранения лабораторной посуды – 3 шт.;
- вытяжной шкаф – 2 шт.;
- шкаф для хранения химикатов – 2 шт.;
- раковина – 2 шт.;
- стол с рабочей поверхностью – 4 шт.

В данном разделе рассмотрены вредные и опасные для работников лаборатории факторы, требования безопасности и меры защиты и противодействия чрезвычайным ситуациям.

6.1. ПРАВОВЫЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ

Правильно организовать рабочее место – это обеспечить его в соответствии со специализацией и технологическим назначением, а также с учётом современного уровня технического прогресса, оборудованием, инвентарём, мебелью, средствами связи и оргтехникой, а также создать благоприятные условия труда для осуществления трудовой деятельности и наладить быстрое и непрерывное обслуживание рабочего места другими службами, материалами и информацией. В этом случае оборудование и технические ресурсы должны размещаться в соответствии с содержанием выполняемой работы и требованиями рационального труда.

При организации рабочего места учитывается, что его конструкция, размеры и взаимное расположение его элементов соответствует физиологическим, психофизиологическим и антропометрическим характеристикам человека. Кроме того, учитывается то, что оно не представляет угрозы для здоровья человека и организуется с минимальным потреблением биологических ресурсов. Каждый работник имеет право на труд в отвечающих требованиям гигиены и безопасности условиях, на рабочее место, соответствующее требованиям охраны труда, на отдых. [60, 61].

Работа в НОИЦ «Наноматериалы и нанотехнологии» представляет собой стоячую работу непосредственно в помещении лаборатории за столами, установками или химическими шкафами, а также сидячую работу в лаборатории или рабочем помещении за компьютером. Основные эргономические требования организации рабочего пространства работника лаборатории:

- рабочее оборудование, соответствующее технике безопасности и удобно расположенное;
- хорошее освещение рабочего пространства;
- хорошее проветривание рабочего пространства;
- отсутствие лишних объектов;
- нахождение необходимого на расстоянии вытянутой руки [61].

Площадь рабочего помещения учебной лаборатории на одного человека не должно быть меньше 4,5 м², само помещение должно быть оборудовано средствами противопожарной безопасности и извещения пожарной сигнализации. Температура поверхностей оборудования не должна превышать 45°С, температура помещения не должна превышать 32°С. При работе в химической лаборатории необходимо надевать халат и перчатки – хлопчатобумажные для обычных работ и резиновые для работ с кислотами, щелочами, солями, растворителями. При работе с ядовитыми газами и пылью необходимо

использовать респираторы, противогазы или другие средства защиты органов дыхания. При необходимости нужно использовать очки, щитки, маски для защиты глаз [62].

Сидячая работа регулируется ГОСТ 12.2.033-78. Высота рабочего места при печатании на клавиатуре компьютера составляет 655 мм для мужчин и женщин, высота сиденья – 420 мм. Расстояние от края рабочей поверхности до монитора – не менее 500 мм, пространство для ног под столом – не менее 500 мм в ширину, 650 мм в длину и 600 мм в высоту, расстояние от сиденья до края рабочей поверхности – не менее 150 мм. Нормальная линия взгляда человека на предмет, установленная ГОСТ, наклонена под углом 15° к горизонтальной линии взгляда, параллельной поверхности пола. Для точного и быстрого считывания информации с монитора линия взгляда не должна отклоняться от нормальной линии взгляда больше, чем на 15° в любую сторону [63].

6.2. ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ: АНАЛИЗ ОПАСНЫХ И ВРЕДНЫХ ФАКТОРОВ И ОБОСНОВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЙ ПО СНИЖЕНИЮ ИХ ВОЗДЕЙСТВИЯ

Согласно ГОСТ 12.0.003-2015 [64] производственные факторы подразделяются на вредные и опасные. Согласно определениям, вредным считается производственный фактор, воздействие которого на работающего может в определённых условиях привести к травме или внезапному ухудшению здоровья, в то время как воздействие опасного производственного фактора может привести к заболеванию, снижению работоспособности или травмам (включая смертельные). При этом, опасный фактор может стать вредным, в зависимости от условий воздействия.

В условиях НОИЦ «Наноматериалы и нанотехнологии» на производительность труда инженера-исследователя, находящегося на рабочем месте, влияют вредные производственные факторы, приведённые в таблице 30.

Таблица 30 – Возможные опасные и вредные факторы

Факторы [64]	Этапы работ			Нормативные документы
	разработка	изготовление	эксплуатация	
Недостаточная освещённость	+	+	+	СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95* [65] СанПиН 2.2.1/2.1.1.2585-10 Гигиенические требования к

Факторы [64]	Этапы работ			Нормативные документы
	разработка	изготовление	эксплуатация	
				естественному, искусственному и совмещенному освещению жилых и общественных зданий [66]
Вредные вещества, находящиеся в воздухе рабочей зоны	+	+	+	ГОСТ 12.1.005-88 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны [67] ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности [68]
Повышенный уровень шума, ультразвука и вибрации	+	+		ГОСТ 12.1.003-83 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Шум. Общие требования безопасности (с Изменением N1) [69] СП 51.13330.2011 Защита от шума [70] ГОСТ 12.1.001-89 Система стандартов безопасности труда. Ультразвук. Общие требования безопасности [71] СН 2.2.4/2.1.8.566-96 Производственная вибрация, вибрация в помещениях жилых и общественных зданий. Санитарные нормы [72]
Психофизиологические факторы	+	+	+	ГОСТ 12.0.003-2015 ССБТ. Опасные и вредные производственные факторы. Классификация [64]
Отклонение показателей микроклимата	+	+	+	СанПиН 2.2.4.548-96 Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений [73]
Электромагнитное излучение	+	+		ГОСТ 12.1.006-84 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Электромагнитные поля радиочастот [74]
Электробезопасность	+	+		ГОСТ 12.1.019-2017 ССБТ. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты [75]
Термические и химические ожоги		+		ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения) [62] ГОСТ 12.1.033-81 Система стандартов безопасности труда. Пожарная безопасность. Термины и определения [76]

Недостаточная освещённость. К современному освещению предъявляются высокие требования технико-экономического и гигиенического характера. Существует три вида освещения – естественное, искусственное и комбинированное.

Требования к естественному освещению:

1) Коэффициент естественного освещения для производственных помещений со зрительно напряженными работами должен составлять:

- 0,035 (3,5%) при одном боковом освещении для наивысшей точности;
- 0,025 (2,5%) при одном боковом освещении для работ высокой точности;
- 0,020 (2%) при боковом освещении для работ высокой точности.

2) Световые проемы производственных помещений должны быть ориентированы на север, кроме того, должны быть предусмотрены солнцезащитные приспособления (жалюзи, козырьки, экраны, шторы, матовая окраска стекол и так далее), устраняющие слепящее действие солнечного света на рабочих местах.

В действующих нормах проектирования производственного освещения задаются как количественная (величина минимальной освещенности), так и качественная характеристики (показатель ослепленности и дискомфорта, глубина пульсаций освещенности) искусственного освещения.

Требования к искусственному освещению:

1) Освещенность рабочей поверхности при комбинированном (общем и местном) освещении должна соответствовать нормам. Освещенность рабочих мест светильниками общего освещения в системе комбинированного должна быть не выше 500 и не ниже 150 лк

2) Освещенность рабочих мест в производственных помещениях без естественного освещения должна соответствовать

- не менее 500 лк для работы I разряда;
- не менее 400 лк для работы II разряда;
- не менее 200 лк для работы III разряда и ниже [65].

В лаборатории для работы над дипломным проектом используется комбинированный вид освещения, применяются газоразрядные (люминесцентные) лампы типа ЛБ, тип светильника – ОД (мощность – 40 Вт, оптимальность расположения $\lambda=1,4$), расположение показано на рисунке 30.

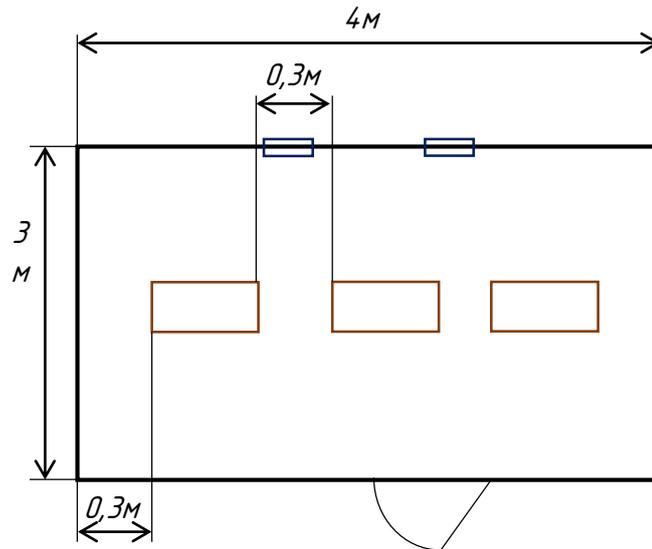


Рисунок 30 – Схема расположения источников света (**синий** – естественный, **коричневый** – искусственный)

Достаточная высота рабочего помещения H рассчитывается по формуле:

$$h = H - h_{\text{рп}} - h_{\text{с}}, \quad (12)$$

где H – высота потолков, $h_{\text{рп}}$ – высота рабочей поверхности над полом, $h_{\text{с}}$ – расстояние светильников от перекрытия. Высота помещения равна

$$h = 3 - 0,8 - 0 = 2,2 \text{ м.}$$

Расстояние между соседними рядами светильниками рассчитывается по формуле:

$$L = \lambda h, \quad (13)$$

$$L = 1,4 \cdot 2,2 = 3,08 \text{ м.}$$

Оптимальное расстояние от крайних светильников до стены:

$$l = \frac{L}{3} = \frac{3,08}{3} \approx 1,0267 \text{ м.}$$

Количество рядов светильников с люминесцентными лампами:

$$n_{\text{р}} = \frac{B - \frac{2}{3}L}{L} + 1 = \frac{3 - \frac{2 \cdot 3,08}{3}}{3,08} + 1 \approx 1,3074,$$

где B – ширина помещения. В данном случае округляется до 1.

Количество светильников в ряду:

$$n_{\text{св}} = \frac{A - \frac{2}{3}L}{l_{\text{св}} + 0,5} = \frac{4 + \frac{2 \cdot 3,08}{3}}{1,2 + 0,5} \approx 3,5608,$$

где A – длина помещения, $l_{\text{св}}$ – длина светильника. В данном случае округляется до 4.

Общее количество светильников:

$$N = n_{\text{р}} n_{\text{св}} = 1 \cdot 4 = 4.$$

Индекс освещения:

$$i = \frac{S}{h(A + B)} = \frac{12}{2,2(4 + 3)} \approx 0,7792,$$

где S – площадь помещения.

Световой поток осветителей в помещении:

$$\Phi = \frac{E_n SK_3 Z}{N_l \eta} = \frac{300 \cdot 12 \cdot 2 \cdot 1,15}{4 \cdot 31} \approx 63,87097 \text{ лм.}$$

где E_n – нормативная освещённость [65], K_3 – коэффициент запаса, учитывающий загрязнение светильника (источника света, светотехнической арматуры, стен и пр., т. е. отражающих поверхностей), наличие в атмосфере цеха дыма, пыли (для лаборатории НОИЦ «Наноматериалы и нанотехнологии» – 2), Z – коэффициент неравномерности освещения (для люминесцентного светильника – 1,1), N_l – число ламп в помещении, η – коэффициент использования светового потока (для люминесцентного светильника, ρ_n – 70%, ρ_c – 50%).

Вредные вещества, находящиеся в воздухе рабочей зоны. В работе используются неорганические и органические вещества, такие как нитрат алюминия ($\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$), сульфат алюминия ($\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$), сульфат магния ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) и гидроксид аммония (NH_4OH), гидроксид натрия (NaOH).

Вредные вещества в воздухе рабочей зоны нормируются предельно допустимой концентрацией ПДК. Данные по вредным веществам представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Показатели токсичности используемых химических соединений, образующих взвеси в воздухе помещения

Вещество	ПДК, мг/м ³	Преимущественное агрегатное состояние в условиях производства	Класс опасности	Действие на организм
Al_2O_3	6	Аэрозоль	3	Фиброгенное
MgO	6	Аэрозоль	3	Фиброгенное
NaNO_3	0,1	Аэрозоль	1	–
$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	10	Аэрозоль	3	–
Соединения серебра	0,5	Аэрозоль	2	–

Показатели токсичности (класс опасности и среднесуточная предельно допустимая концентрация) оксидов железа, используемых в работе, приведены в таблице 32.

Таблица 32 – Показатели токсичности используемых химических соединений

Соединение	Класс опасности	ПДК, мг/м ³
Аммиак	IV	20
Этиловый спирт	IV	1000
Полиэтиленгликоль	III	7

Аэрозоль оксида магния и алюминия может вызывать раздражение глаз и кожных покровов легкой степени. Вдыхание оксида магния может спровоцировать раздражение

горла и носа. Рекомендуется избегать вдыхания и попадание аэрозоля оксида алюминия в глаза и на кожные покровы. Необходимо соблюдение правил безопасности и использование средств защиты:

- средства коллективной защиты – вытяжной шкаф, вентиляция;
- индивидуальная защита – газопылезащитные респираторы, медицинские маски, акриловые перчатки, противогаз марки А (при высоких концентрациях в воздухе рабочей зоны), защита глаз и кожи, герметизация процессов для препятствия выделению паров акриловой кислоты и соответственная вентиляция;
- инструктаж по безопасности труда (вводный, первичный на рабочем месте, повторный, внеплановый, целевой).

Повышенный уровень шума, ультразвука и вибрации. Шум является одним из наиболее распространенных в производстве вредных факторов. Люди, работающие в условиях повышенного шума, жалуются на быструю утомляемость, головную боль, бессонницу. Настоящий стандарт распространяется на машины, технологическое оборудование и другие источники шума, которые создают в воздушной среде все виды шумов.

Для оценки шума используют частотный спектр измеряемого уровня звукового давления, выраженного в дБ, в октавных полосах частот, который сравнивают с предельным спектром, приведены в таблице 33.

Таблица 33 – Допустимые уровни звукового давления и уровня звука на рабочих местах

Рабочее помещение	Уровни звукового давления, дБ в октавных полосах со среднегеометрическими частотами, Гц								Уровень звука, дБ
	63	125	250	500	1000	2000	4000	8000	
Учебная лаборатория для проведения экспериментов	94	87	82	78	75	73	71	70	80

Защита от шума должна обеспечиваться разработкой шумобезопасной техники, применением средств и методов коллективной защиты, в том числе строительно-акустических: звукоизолирующие кожухи, кабины, акустические экраны, выгородки.

Средства индивидуальной защиты (СИЗ) применяются в том случае, если другими способами обеспечить допустимый уровень шума на рабочем месте не удастся. Средства индивидуальной защиты органов слуха работающих установлены: это противозумные шлемофоны (шлемы), наушники, заглушки, вкладыши.

По физической природе вибрация, как и шум, представляет собой колебательное

движение материальных тел. Согласно [72] установлены классификация, нормируемые параметры, предельно допустимые значения производственных вибраций, допустимые значения вибраций в жилых и общественных зданиях, приведённые в таблице 34.

Таблица 34 – Допустимые уровни вибрационного воздействия в октавных полосах частот

Рабочее помещение	Уровни звукового давления, дБ в октавных полосах со среднегеометрическими частотами, Гц								Уровень виброускорения, дБ	Уровень виброскорости, дБ
	8	16	31,5	63	125	250	500	1000		
Учебная лаборатория для проведения экспериментов	123	123	129	135	141	147	153	159	126	–
	115	109	109	109	109	109	109	109	–	112

Лаборатория НОИЦ «Наноматериалы и нанотехнологии» относится к категории 3, тип «в» и соответствует [72] по вышеуказанным параметрам.

Психофизиологические факторы. В течение эксперимента и текущем работе в лаборатории возникают следующие опасные и вредные производственные факторы: физическая нагрузка, перегрузка, монотонность труда, график работы. Для устранения и уменьшения воздействия психофизиологического фактора надо правильно подобрать график работы и взять перерыв своевременно.

Статьей 117 ТК РФ установлено, что работникам, занятым вязанных с неблагоприятным воздействием на здоровье человека вредных физических, химических, биологических и иных факторов, предоставляется ежегодный дополнительный оплачиваемый отпуск. Каждые 40 – 45 минут в соответствии с нормами проводится физкультурная пауза: гимнастика для глаз, лёгкие гимнастические упражнения для тела. Каждый час проводится перерыв, для выполнения гимнастики для глаз, а также выполнять несколько упражнений на расслабление, которые могут уменьшить напряжение, накапливающееся в мышцах при длительной работе за компьютером.

Отклонение показателей микроклимата. В помещении, где проводятся испытательные работы в силу различных причин, может появиться такой фактор, как отклонение температуры и влажности от норм. Оптимальные и допустимые метеорологические условия температуры и влажности представлены в таблице 35.

Для обеспечения нормальных условий труда на одного рабочего должно приходиться 4,5 м² площади помещения и 20 м³ объема воздуха. Помещение лаборатории имеет следующие параметры: длина помещения – 4 м; ширина – 3 м; высота – 3 м. Исходя из этих параметров, площадь и объем данного помещения составляет:

$$S = 3 \cdot 4 = 12 \text{ м}^2; V = 3 \cdot 4 \cdot 3 = 36 \text{ м}^3.$$

Таблица 35 – Оптимальные и допустимые нормы метеоусловий для нормального протекания трудового процесса

Период года	Категория работы	Температура, °С			Относительная влажность, %		Скорость движения воздуха, м/с	
		Оптимальная	Допустимая		Оптимальная	Допустимая	Оптимальная	Допустимая
			Вж.	Нж.				
Холодный	Лёгкая Іб	21 – 23	4	0	40 – 60	75	0,1	<0,2
Тёплый		22 – 24	8	1	40 – 60	60	0,2	0,1 – 0,3

В лаборатории работает 2 – 3 человека. Значит, на каждого человека приходится 4 – 6 м² рабочей площади и 36 м³ объема воздуха, что удовлетворяет санитарным нормам.

Электромагнитное излучение. Последующий анализ и обработка данных, полученных за время эксперимента, предполагает использование ПЭВМ. Это значит, что оператор сталкивается с влиянием электромагнитных полей. Избыточное воздействие электромагнитного поля может стать причиной неврологических нарушений, бессонницы, привести к сбоям в работе желудочно-кишечного тракта и прочим негативным последствиям. Защита человека от опасного воздействия электромагнитного излучения осуществляется следующими способами:

- уменьшение излучения от источника;
- экранирование источника излучения и рабочего места;
- установление санитарно-защитной зоны;
- поглощение или уменьшение образования зарядов статического электричества;
- устранение зарядов статического электричества;
- применение средств индивидуальной защиты.

Один из наиболее эффективных способов защиты от негативного воздействия электромагнитного излучения является применение специальных приборов, которые позволяют нейтрализовать данное излучение и максимально минимизировать его негативное воздействие на организм человека. Принцип действия данных приборов основан на наведении противо-ЭДС, которая способствует снижению негативного воздействия на организм человека нежелательных электромагнитных излучений.

Электробезопасность. Электрические установки, к которым относятся ЭВМ, представляют для человека большую потенциальную опасность. В процессе эксплуатации или при проведении профилактических работ человек может коснуться частей, находящихся под током. Согласно классификации помещений по электробезопасности дипломный проект разрабатывался в помещении без повышенной опасности (класс 01), характеризующимся наличием следующих условий:

- напряжение питающей сети 220В, 50Гц;
- относительная влажность воздуха не более 75%;
- средняя температура не более 35°C;
- наличие деревянного полового покрытия.

При нормальном режиме работы оборудования опасность электропоражения невелика, однако, возможны режимы, называемые аварийными, когда происходит случайное электрическое соединение частей оборудования, находящихся под напряжением с заземленными конструкциями.

Наиболее частые причины электротравм:

1. Прикосновение или приближение на недопустимое расстояние к токоведущим частям, находящимся под напряжением.
2. Прикосновение к металлическому корпусу электроприбора, если он оказался под напряжением вследствие повреждения изоляции.

В промышленных электроустановках средством защиты служит заземление корпуса. Средством защиты служат полы, изготовленные из изолирующих материалов (дерево, линолеум и др.). Поэтому электрический прибор в металлическом корпусе может быть установлен только на таком полу.

В лаборатории Нано-центра для питания приборов используется напряжение 220 В переменного тока с частотой 50 Гц. Это напряжение опасно для жизни, поэтому обязательны предосторожности. Основным средством защиты человека при работе с промышленными электроустановками является заземление корпуса. Для защиты рабочего персонала также устанавливают полы из изолирующих материалов (например, линолеум, резина, древесина и др.). Согласно классификации помещений по опасности поражения электрическим током можно отнести данную лабораторию к помещениям без повышенной опасности: все приборы в лаборатории заземлены, пол покрыт линолеумом.

Мерами предупреждения и устранения опасности поражения электрическим током являются:

- изоляция проводников;
- заземление оборудования, находящегося под напряжением или могущего служить проводником;
- защитное экранирование источников электрического тока или изоляция их в отдельное помещение;
- применение средств индивидуальной защиты (резиновые перчатки, диэлектрическая обувь и одежда и т.п.);
- контроль состояния изоляции электрических установок;

- проведение ежемесячных инструктажей по охране труда на рабочем месте.

Термические и химические ожоги. Термическая безопасность – это отсутствие недопустимого риска, наносимого потребителю воздействием высоких температур при эксплуатации и потреблении товаров.

Показатель термической безопасности – температура поверхности, доступной для прикосновения в режиме эксплуатации. Контактные ожоги возникают в результате прикосновения к коже горячими предметами (сильно нагретой поверхностью, утюгом и др.). Чаще всего такие ожоги небольшие по площади и равномерные. Белки эпидермиса могут быть денатурированы при 103 температуре 50-60°C (поэтому можно получить ожоги даже при длительном использовании медицинской грелки). Ожоги возникают и при контакте с горящими жирами, маслами.

Действия при термических ожогах:

- первая помощь;
- ограждение очага огня;
- исполнение правил обращения с бытовыми приборами.

Основная цель проектирования противопожарной безопасности здания – минимизировать последствия пожара. Сотрудники ответственные за обеспечение пожарной безопасности помещений назначаются приказом директора учреждения. Лица, назначенные приказом, являются ответственными за обеспечение пожарной безопасности помещений или участков территории. Ответственные за пожарную безопасность обязаны в конце рабочего дня производить ежедневный осмотр закрепленных за ними объектов.

Для предотвращения возникновения пожаров от электрического тока, искрения, нагрева токоведущих частей, дугового разряда и т.п. необходимо неукоснительно соблюдать «Правила техники безопасности при эксплуатации электроустановок потребителей», инструкции по эксплуатации электрических приборов. Все помещения должны быть обеспечены первичными средствами пожаротушения согласно нормам и правилам пожарной безопасности. Средства пожаротушения должны размещаться в пожарных шкафах, и обязательно отмечены соответствующим знаком пожарной безопасности. Все имеющиеся первичные средства пожаротушения должны постоянно содержаться в исправном, состоянии и регулярно, в соответствии с техническими условиями эксплуатации, испытываться на пригодность к использованию. Сотрудники учреждения обязаны выполнять правила пожарной безопасности.

Для защиты рук от действия кислот, щелочей, солей, растворителей применяют резиновые перчатки. На перчатках не должно быть порезов, проколов и других повреждений. Надевая перчатки, следует посыпать их изнутри тальком. Для защиты глаз

применяют очки различных типов, щитки, маски.

6.3. ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Защита селитебной зоны. Лаборатория находится в учебном корпусе ТПУ, рядом находятся другие учебные корпуса. Окружающее пространство представляет собой учебный кампус ТПУ, огороженный несплошным забором. Здание не выходит в открытую к крупным улицам, проезжим и пешеходным частям, жилым зданиям и заведениям. Расстояние до ближайшего жилого дома составляет примерно 190 м, до ближайшего учебного корпуса – 10 м, до улицы – 80 м (если считать расстояние напрямую). На территории кампуса имеются редкие зелёные насаждения. В корпусах имеется вентиляционная инфраструктура.

Защита атмосферы. Основной риск загрязнения атмосферы лабораторией исходит от азотных соединений (испарения оксидов, аммиака и т.д.) и аэрозолей твёрдых наночастиц. Наночастицы, ввиду своего малого размера, могут проникнуть практически в любые среды, включая организмы. Схема миграции наночастиц представляет собой взаимное перемещение наночастиц между средами обитания (атмо-, гидро- и литосфера), а также миграцию в различные биологические объекты (человек, животные и растения, обитающие в наземно-воздушной, водной и почвенной средах и т.д.). Наночастицы могут представлять потенциальную, однако пока достоверно не установленную опасность для любого элемента экосистемы.

Для защиты атмосферы от негативного антропогенного воздействия используются следующие основные меры:

- Экологизация технологических процессов
- Фильтрация вредных примесей из технологических газовых выбросов
- Рассеивание газовых выбросов в атмосфере
- Устройство санитарно-защитных зон, архитектурно-планировочные решения

Наночастицы, попадая в воздух, образуют устойчивые к седиментации аэрозоли, которые проникают в биологические системы через дыхательные пути, пищеварительный тракт, кожу и слизистые. Чтобы предотвратить попадание веществ в атмосферу, следует использовать в помещении лаборатории систему вентиляции со встроенной системой фильтрации. ПДК наноматериалов в воздухе регламентируется.

В производственных помещениях также необходимо контролировать чистоту помещения. Для этого используют следующие технические подходы: контроль, фильтрование среды, очистка сред (вода, воздух), индивидуальная защита персонала. В помещениях, где непосредственно проводится работа с наноразмерными частицами

используется вакуумная вытяжная система для предотвращения попадания дисперсных частиц за пределы помещения.

Защита гидросферы. Основными источниками загрязнения гидросферы является изменения органолептических и физических свойств, увеличении содержания хлоридов, нитратов, сульфатов, токсичных тяжелых металлов, сокращении растворенного в воде кислорода и появлении других загрязнителей.

Наночастицы с производства, при неправильной утилизации суспензий металлических нанопорошков могут попадать в воду, используемую для питьевых нужд, а через неё – в человеческий организм. В настоящее время исследования, доказывающие данный механизм попадания частиц не проведены, а такая возможность рассматривается только на предположительном уровне. При этом, на сегодняшний день поведение наночастиц в водных средах не изучено глубоко, а в России наноматериалы и вовсе не признаны потенциально опасными материалами. ПДК химических веществ указываются согласно СанПиН 1.2.3685-21 [77].

Защита литосферы. Химикаты и наночастицы попадают в почву путем осаждения, адгезии или адсорбции из атмосферы, растворения и осаждения из гидросферы, а также из биологических объектов (например, при их разложении). Наночастицы легко проникают из почвы в бентос, в растения и далее по пищевой цепочке в организмы представителей царства животных. ПДК вредных веществ в почве регламентируется МУ 2.1.7.1185-03 [78].

Утилизация отходов. Отдельным пунктом выделяется утилизация и переработка ТБО, включая макулатуру, и люминесцентных ламп.

Утилизация представляет собой переработку отходов, имеющую целью использование полезных свойств отходов или их компонентов. В этом случае отходы выступают в качестве вторичного сырья. При сборе отходы должны разделяться в зависимости от дальнейшего использования, способа переработки, утилизации, захоронения. После сбора отходы подвергаются переработке, утилизации и захоронению. Перерабатываются такие отходы, которые могут быть полезны. Широкое распространение получила термическая переработка отходов (пиролиз, плазмолиз, сжигание) с последующим использованием теплоты. Мусоросжигающие заводы должны оборудоваться высокоэффективными системами пыле- и газоочистки, так как существуют проблемы с образованием газообразных токсичных выбросов. Отходы, не подлежащие переработке и дальнейшему использованию в качестве вторичных ресурсов, подвергаются захоронению на полигонах. Полигоны должны располагаться вдали от водоохраных зон и иметь санитарно-защитные зоны. В местах складирования выполняется гидроизоляция

для исключения загрязнения грунтовых вод.

Для утилизации нанопорошков применяются спекания частиц и сжижения качества порошков: увеличение степени агломерации частиц, укрупнение их размеров. Концентрации химических реактивов, используемых в лаборатории, не превышают предельно допустимых концентраций в воздухе. В соответствии с санитарными нормами при работе с водным аммиаком загрязнение окружающей среды не представляет опасности для здоровья людей. Полученные отходы полностью утилизируются.

Каждая трубка люминесцентной лампы содержит в себе от 3 до 5 мг ртути. Люминесцентные лампы причислены к I классу токсичных отходов, и требуют специальной утилизации: вышедшие из строя лампы помещают в индивидуальные картонные коробки от ламп типа ЛБ, ЛД и пр. и складывают в коробки из фанеры или ДСП. При накоплении определенного количества ртутьсодержащих и прочих опасных видов ламп их сортируют, помещают в отдельные ячейки и отправляют на нейтрализацию и утилизацию или переработку. В мире распространено четыре основных способа утилизации люминесцентные осветительные приборы: механический, механо-химический, термический, термовакuumный с криоконденсацией. В России наиболее распространен способ термовакuumного воздействия: утилизируемые осветительные приборы собираются, складываются, после чего, освобождённые от упаковки, помещают в печь, где происходит нагревание до 400°C – при такой температуре происходит переход ртути в газообразное состояние, образовавшийся газ отводится через вытяжку.

Для макулатуры существуют специально установленные контейнеры, в которые помещаются офисная бумага, изделия из бумаги и переработанной целлюлозы. Они отвозятся в пункты по сбору макулатуры, где утилизируются. Выделяется несколько основных способов: захоронение, брикетирование, компостирование, а также химическая, механическая и термическая переработка.

6.4. БЕЗОПАСНОСТЬ В ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЯХ

На случай возникновения чрезвычайной ситуации (землетрясение, наводнение, пожары, химическое либо радиоактивное заражение и т.п.) должен быть предусмотрен следующий комплекс мероприятий:

- скорейшая эвакуация людей из рабочего помещения;
- укрытие в защитных сооружениях;
- обеспечение индивидуальными средствами защиты;
- организация медицинской помощи пострадавшим [79].

Используемый технологический процесс в условиях НОИЦ ТПУ относится к категории В, так как используются горючие вещества. В данном случае источником

возгорания может оказаться неисправность и неправильная эксплуатация электроустановок.

Возгорание может возникнуть по ряду причин, среди которых неисправная проводка, неисправное оборудование, неосторожное обращение с огнем. В хорошо вентилируемом помещении интенсивный приток воздуха может способствовать быстрому распространению пламени. Потому, при распространении огня, если возгорание не ликвидировано в первые несколько секунд, следует в первую очередь отключить вентилятор и закрыть вентиляционный канал.

Существует пять степеней огнестойкости зданий, сооружений. Помещение лаборатории можно отнести к первой степени огнестойкости. Предусмотренные средства пожаротушения: огнетушитель ручной углекислотный ОУ-5, пожарный кран с рукавом и ящик с песком (в коридоре). Кроме того, каждое помещение оборудовано системой противопожарной сигнализации [76].

Основные мероприятия по успешной эвакуации людей из горящего здания:

- составление планов эвакуации;
- назначение лица, ответственного за эвакуацию;
- ознакомление работающих в лаборатории сотрудников с планом эвакуации;
- инструктаж по противопожарной безопасности.

Последовательность действий при пожаре:

- сообщить о происшествии в пожарную службу;
- удалить из зоны горения все горючие материалы, по возможности, удалить или изолировать источник воспламенения;
- обесточить электрооборудование;
- применить первичные средства пожаротушения.

План эвакуации этажа, на котором находится лаборатория НОИЦ «Наноматериалы и нанотехнологии» представлен на рисунке 31.

ВЫВОДЫ ПО РАЗДЕЛУ «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Научно-исследовательская работа в НОИЦ «Наноматериалы и нанотехнологии» НИ ТПУ направлена на системы «оксид алюминия – наночастицы серебра» Al_2O_3/Ag «зелёными» технологиями синтеза с применением биологических компонентов. Работа сопряжена с использованием химических реактивов, твёрдых наноразмерных материалов, электроприборов высокого напряжения, а также высоких температур, шума и вибрации.



Рисунок 31 – План эвакуации этажа

Рабочее место укомплектовано необходимым для работы и отдыха оборудованием, площадь, температура и освещённость помещений соответствует нормативам для комфортной работы. Работники лаборатории пользуются индивидуальными средствами защиты от химического, термического и электрического воздействия, сами помещения укомплектованы коллективными средствами защиты.

При анализе вредных и опасных факторов, а также вероятных ЧС, выявлено, что наиболее опасными являются высокая температура и возможность ожога работника или пожара в помещении. Для вышеотмеченных ситуаций регламентированы мероприятия, необходимые для минимизации воздействия факторов и ЧС на людей, их предотвращения или ликвидации в случае возникновения.

Главным фактором экологического воздействия является выделение в окружающую среду химикатов (паров в атмосферу, самих химикатов в гидро- и литосферу) и наночастиц (в виде аэрозолей в атмосферу, с водой и через седиментацию в гидро- и литосферу). В лаборатории проводятся мероприятия для минимизации воздействия химикатов и наноматериалов (несмотря на то, что нормативно и формально они не являются опасными) на окружающую среду. Также в лаборатории проводятся мероприятия по сортировке и утилизации ТБО.

ВЫВОДЫ

1. На основании анализа научных публикаций, посвящённых применению наночастиц серебра и разработке носителей лекарственных препаратов, было предложено два способа получения композитов Al_2O_3-Ag : иммобилизация серебра на сферах Al_2O_3 и их одновременное выделение из растворов с применением методов «зеленой химии» и установки нанораспылительной сушишки.

2. На основании данных РФА, РЭМ и БЭТ были предложены условия термообработки носителя на основе оксида алюминия, имеющего максимальное значение удельной поверхности ($S_{уд} = 350 \text{ м}^2/\text{г}$) и лучшую сорбционную активность: $T = 600^\circ\text{C}$ со скоростью 12 К/мин.

3. Изучение ПЭМ-изображений показало, что средний размер частиц композитов составляет 35 ± 2 нм, серебро формируется на поверхности носителя преимущественно в элементной форме; для образца, полученного при осаждении металла на готовый носитель из суспензии H_2O – бутилацетат – экстракт листьев берёзы серебро формируется в фазе Ag_2O .

4. С помощью вольтамперометрического анализа, выявлено, что при выдержке в растворе Рингера, часть серебра остаётся на поверхности носителя, а часть переходит в раствор в виде коллоидных частиц; диффузия ионов серебра в раствор наблюдается для образца, выделенного на установке нанораспылительной сушишки из суспензии, содержащей гидроксид алюминия и нитрат серебра без последующей термообработки.

5. При исследовании противогрибковой активности показано, что максимальное время предотвращения образования плесени наблюдается для образцов, при синтезе которых соединения серебра и алюминия выделяли из суспензий в совместном присутствии; минимальное – для образца, полученного при осаждении серебра на готовый носитель из суспензии H_2O – бутилацетат – экстракт листьев берёзы (5 суток). Образование плесени в контрольном образце наблюдается после 5 суток.

6. Показана экономическая эффективность работы по сравнению с конкурентами. Затраты на реализацию проекта составят 502546,60 рублей.

7. При описании социальной ответственности были оценены вредные и опасные факторы при проведении ВКР, а также средства их минимизации.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

1. Айтмагамбетова А.Ж., Ескожа Д.М., Черемнов А.М. Разработка и синтез носителя для лекарственных препаратов на основе оксидов алюминия и железа. // Международная научная конференция «Полифункциональные химические материалы и технологии», Россия, г. Томск, 2019.
2. Айтмагамбетова А.Ж., Черемнов А.М. «Носитель на основе оксидов алюминия и магния». XVI Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук», Россия, г. Томск, 2019.
3. Черемнов А.М. Получение наночастиц серебра на инертных носителях (сравнение методов). XVIII Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук», Россия, г. Томск, 2021 (в печати).

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Linkov I., Steevens J.A. Nanomaterials: Risks and Benefits [Text] / I. Linkov, J.A. Steevens // 1st ed. – Springer Netherlands, 2009. – 472 p.
2. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. Перспективы применения наночастиц металлов для целей регенеративной медицины [Текст] / И.А. Шурыгина, М.Г. Шурыгин // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 4. – С. 31 – 34.
3. Стародубцев Д.С. и др. Способы получения наночастиц. Преимущества и недостатки [Электронный ресурс] : Д.С. Стародубцев [и др.] – Режим доступа: www.scienceforum.ru/2015/article/2015016644, свободный.
4. Мосин О.В., Игнатов И. Коллоидное серебро в бионанотехнологии [Текст] / О.В. Мосин, И. Игнатов // Биосфера. – 2012. – № 5 – 6 (23 – 24). – С. 49 – 54.
5. Андрусишина И.Н. и др. Структура, свойства и токсичность структура, свойства и токсичность наночастиц оксидов серебра и меди наночастиц оксидов серебра и меди [Текст] / И.Н. Андрусишина и др. // Биотехнологія. – 2011. – Т. 4, № 6. – С. 51 – 57.
6. E. Nance. Careers in nanomedicine and drug delivery / Advanced Drug Delivery Reviews – 2019. – V. 144. – P. 180 – 181.
- 7 Мосин О.В., Игнатов И. Коллоидное серебро в бионанотехнологии [Текст] / О.В. Мосин, И. Игнатов // Биосфера. – 2012. – № 5 – 6 (23 – 24). – С. 49 – 54.
- 8 Linkov I., Steevens J.A. Nanomaterials: Risks and Benefits [Text] / I. Linkov, J.A. Steevens // 1st ed. – Springer Netherlands, 2009. – 472 p.
- 9 Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. Перспективы применения наночастиц металлов для целей регенеративной медицины [Текст] / И.А. Шурыгина, М.Г. Шурыгин // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 4. – С. 31 – 34.
- 10 Андрусишина И.Н. и др. Структура, свойства и токсичность структура, свойства и токсичность наночастиц оксидов серебра и меди наночастиц оксидов серебра и меди [Текст] / И.Н. Андрусишина и др. // Биотехнологія. – 2011. – Т. 4, № 6. – С. 51 – 57.
11. Sayed M. et. al. Effect of silver-containing agents on the ultra-structural morphology of dentinal collagen [Text] / M. Sayed et. al. // Dental Materials. – V. 36(7). – P. 936 – 943.
12. Li S. et. al. Efficacy and safety of nano-silver dressings combined with recombinant human epidermal growth factor for deep second-degree burns: A meta-analysis [Text] / S. Li et. al. // Burns. – 2020.
13. Zhang Y. et. al. Nano-silver modified porcine small intestinal submucosa for the treatment of infected partial-thickness burn wounds [Text] / Y. Zhang et. al. // Burns. – 2019. – V. 45(4). – P. 950 – 955.

14. Motasa J. G., Quadrinib F., Nedelcu D. Silver Nano-Coating of Liquid Wood for Nanocomposite Manufacturing [Text] / J. G. Motasa, F. Quadrinib, D. Nedelcu // Procedia Manufacturing. – 2020. – V. 47. – P. 974 – 978.
15. Андреев В.А. и др. Антибактериальная активность традиционных и наноантисептиков, перспектива их абсорбции на раневых покрытиях [Текст] / В.А, Андреев и др. // Вестник Российской Военно-медицинской академии – 2012. – Т. 3(39). – С. 173 – 176.
16. H. Zhang et al. Biointerface engineering nanoplatfoms for cancer-targeted drug delivery [Text]: journal pre-proof / Asian Journal of Pharmaceutical Sciences – 2019. – P. 3 – 18.
17. W. Yu et al. Advances in aggregatable nanoparticles for tumor-targeted drug delivery [Text]: journal pre-proof / Chinese Chemical Letters – 2020. – P. 2, 4 – 5, 7 – 8.
18. А.Г. Ивонин и др. Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состояние вопроса и перспективы [Текст] / Известия Коми научного центра УрО РАН – 2012. – вып. 1(9). – С. 46 – 47, 48 – 52.
19. M. Ali et al. Fabrication of PEGylated Porous Alumina Whiskers (PAW) for drug delivery applications / Material Letters – 2019. – V. 241. – P. 23.
20. M.S. Dahiya et al. Metal-ferrite nanocomposites for targeted drug delivery / Applications of Nanocomposite Materials in Drug Delivery – 2018. – Chapter 31. – P. 737 – 741
21. С. Марцио. Ф. Буссолино. Адресная доставка лекарственных нанопрепаратов в применении к моделям рака на доклиническом этапе исследований [Текст] / Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 6. – С. 5 – 11.
22. S.C. Mohanta, A. Saha, P.S. Devi. PEGylated Iron Oxide Nanoparticles for pH Responsive Drug Delivery Application [Text] / S.C. Mohanta, A. Saha, P.S. Devi. // Materials Today, – 2018. – V. 5. – P. 9715 – 9716.
23. R. Tietze et al. Magnetic nanoparticle-based drug delivery for cancer therapy [Text] / Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2015. – V. 468. – P. 464 – 467.
24. Ю.И. Головин. Новые наномеханические подходы к адресной доставке лекарств и управлению их активностью на молекулярном уровне с помощью магнитных наночастиц [Текст] / Вестник Томского государственного университета. – 2013. – вып. 3. – С. 1954.
25. S.M. Dadfar et al. Iron oxide nanoparticles: Diagnostic, therapeutic and theranostic applications [Text]: accepted manuscript / Advanced Drug Delivery Reviews. – 2019. – P. 4, 6 – 10, 20 – 38.
26. Y.P. Yew et al. Green Biosynthesis of Superparamagnetic Magnetite Fe₃O₄ Nanoparticles and Biomedical Applications in Targeted Anticancer Drug Delivery System: A review [Text]: accepted manuscript / Arabian Journal of Chemistry – 2018.

27. Золь-гель процесс. Словарь нанотехнологических и связанных с нанотехнологиями терминов [Электронный ресурс] ; Режим доступа: thesaurus.rusnano.com/wiki/article847, свободный.
28. Черных В.В. Сравнительный анализ методов синтеза наночастиц для лекарственных препаратов. Международный студенческий научный вестник [Электронный ресурс] ; Режим доступа: www.eduherald.ru, свободный.
29. Колесник И.В., Елисеев А.А. Химические методы синтеза наноматериалов : монография / Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. – 2011. – С. 41.
30. Михайлов М.Д. Химические методы получения наночастиц и наноматериалов : монография / Санкт-Петербургский политехнический университет. – 2012. – С. 259.
31. Распылительная сушка. Словарь нанотехнологических и связанных с нанотехнологиями терминов [Электронный ресурс] ; Режим доступа: thesaurus.rusnano.com/wiki/article1599, свободный. – 2010.
32. A. Schrijnemakers et al. Mullite coatings on ceramic substrates: Stabilisation of Al₂O₃–SiO₂ suspensions for spray drying of composite granules suitable for reactive plasma spraying / *Journal of European Ceramic Society* – 2009. – V 29. – P. 2169 – 2175.
33. A. Ziaee et al. Spray Drying of Pharmaceuticals and Biopharmaceuticals: Critical Parameters and Experimental Process Optimization Approacher / *European Journal of Pharmaceutical Sciences* – 2019. – V. 127. – P. 300 – 318.
34. C. Arpagaus et al. Nano Spray Drying for Encapsulation of Pharmaceuticals [Text]: accepted manuscript / *International Journal of Pharmaceutics*. – 2018. – P. 1 – 7.
35. Хао Ч., Цзыи Д., Ифэй И. Свойства серебра в нано структурах [Текст] / Ч. Хао, Д.Цзыи, И. Ифэй // НИ ТПУ. – 2017.
36. Vahabi K., Dorcheh S.K. Biosynthesis of Silver Nano-Particles by *Trichoderma* and Its Medical Applications [Text] / K. Vahabi, S.K. Dorcheh // *Biotechnology and Biology of Trichoderma*, chapter 29. – 2014. – P. 393 – 400.
37. Liu X. et. al. Antibacterial properties of nano-silver coated PEEK prepared through magnetron sputtering [Text] / X. Liu et.al. // *Dental Materials*. – 2017. – V. 33(9). – P. 348 – 359.
38. Wysocka-Król K. et. al. Nano-silver modified silica particles in antibacterial photodynamic therapy [Text] / K. Wysocka-Król et. al. // *Applied Surface Science*. – 2018. – P. 260 – 267.
39. Refat M.S. et. al. Synthesis of new drug model has an effective antimicrobial and antitumors by combination of cephalosporin antibiotic drug with silver(I) ion in nano scale range:

Chemical, physical and biological studies [Text] / M.S. Refat et. al. // Journal of Molecular Liquids. – 2017. – V. 244 – P. 169 – 181.

40. Михиенкова А.И., Муха Ю.П. Наночастицы серебра: характеристика и стабильность антимикробного действия коллоидных растворов [Текст] / А.И. Михиенкова, Ю.П. Муха // Environment & Health. – 2011. – № 1. – С. 55 – 59.

41. Prusty K., Swain S.K. Nano Silver Decorated Polyacrylamide/Dextran Nanohydrogels hybrid composites for Drug Delivery Applications [Text] / K. Prusty, S.K. Swain // Materials Science & Engineering C. – 2018. – V. 85. – P. 130 – 138.

42. Zhao Y. et. al. One-step in situ synthesis of nano silver-hydroxalcalite coating for enhanced antibacterial and degradation property of magnesium alloys [Text] / Y. Zhao et. al. // Materials Letters. – 2020. – V. 265. – P. 65 – 68.

43. Korkmaz N. et. al. Biogenic nano silver: Synthesis, characterization, antibacterial, antibiofilms, and enzymatic activity [Text] / N. Korkmaz et. al. // Advanced Powder Technology. – 2020. – V. 31(7). – P. 2942 – 2949.

44. Sharima A., Kumar S., Tripathi P. A facile and rapid method for green synthesis of *Achyranthes aspera* stem extract-mediated silver nano-composites with cidal potential against *Aedes aegypti* L. [Text] / A. Sharima, S. Kumar, P. Tripathi // Saudi Journal of Biological Sciences. – 2017. – V. 26(4) – P. 698 – 706.

45. Abdullah M.D. et. al. Cationic guar gum orchestrated environmental synthesis for silver nano-bio-composite films / M.D. Abdullah ed. al. // Carbohydrate Polymers. – 2015. – V. 134. – P. 30 – 35.

46. Joshi N. et. al. Development of nano-silver alkaline protease bio-conjugate depilating eco-benign formulation by utilizing potato peel based medium [Text] / N. Joshi et. al. // International Journal of Biological Macromolecules. – 2020. – V. 152. – P. 261 – 270.

47. Joshi N. et. al. Interruption in membrane permeability of drug-resistant *Staphylococcus aureus* with cationic particles of nano-silver [Text] / N. Joshi et. al. // International Journal of Biological Macromolecules. – 2020. – V. 152. – P. 261 – 269.

48. Anuj S.A., Ishnava K.B. Plant mediated synthesis of silver nanoparticles by using dried stem powder of *tinospora cordifolia*, its antibacterial activity and comparison with antibiotics [Text] / S.A. Anuj, K.B. Ishnava // International Journal of Pharma and Bio Sciences. – 2013. – V. 4(4). – P. 850 – 852.

49. Kumar R., Sharma J., Sood J. Rayleigh-Bénard cell formation of green synthesized nano-particles of silver and selenium [Text] / R. Kumar, J. Sharma, J. Sood // Materials Today: Proceedings. – 2020. – V. 28, p. 3. – P. 1781 – 1786.

50. H. Zhang et al. Biointerface engineering nanoplatforms for cancer-targeted drug delivery [Text]: journal pre-proof / Asian Journal of Pharmaceutical Sciences – 2019. – P. 3 – 18, 35.
51. L. Xu et. al. Aptamer-functionalized albumin-based nanoparticles for targeted drug delivery / Colloids and Surfaces B: Biointerfaces – 2018. – V. 171. – P. 24 – 30.
52. I. Pereira et. al. Carcinoembryonic antigen-targeted nanoparticles potentiate the delivery of anticancer drugs to colorectal cancer cells / International Journal of Pharmaceutics – 2018. – V. 549. – P. 397 – 403.
53. Z. Assadi et. al. Hyperbranched polyglycerol coated on copper oxide nanoparticles as a novel core-shell nano-carrier hydrophilic drug delivery model / Journal of Molecular Liquids – 2017.
54. R.P. Dhavale et al. Monolayer grafting of aminosilane on magnetic nanoparticles: An efficient approach for targeted drug delivery system / Journal of Colloid and Interface Science – 2018.
55. J. Kurczewska et al. Preparation of multifunctional cascade iron oxide nanoparticles for drug delivery / Materials Chemistry and Physics – 2018.
56. Nano Spray Dryer B-90 HP Operation manual [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.buchi.com, свободный.
57. Прибор для измерения удельной поверхности дисперсных и пористых материалов Сорби-М. Руководство по эксплуатации [Электронный ресурс] ; Режим доступа: www.meta-sorbi.ru/products/sorbim/, свободный. – 2014.
58. Д.В. Штанский. Просвечивающая электронная микроскопия высокого разрешения в нанотехнологических исследованиях / Журнал Российского химического общества. – 2002. – С. 81 – 88.
59. Рентгенофазовый анализ нанопорошков : монография / Курзина И.А. [и др.] : Томский политехнический университет. – 2010. – С. 14.
60. Конституция Российской Федерации от 25.12.1993 (ред. от 01.07.2020).
61. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 05.04.2021).
62. ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения) от 04.09.2003
63. ГОСТ 12.2.033-2015. ССБТ. Опасные и вредные производственные факторы. Классификация от 01.03.2017
64. ГОСТ 12.4.113-82 от 01.07.1983
65. СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95* от 08.05.2017 (ред. от 20.11.2019)

66. СанПиН 2.2.1/2.1.1.2585-10 Гигиенические требования к естественному, искусственному и совмещенному освещению жилых и общественных зданий (с Изменением N 1) от 15.03.2010
67. ГОСТ 12.1.005-88 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны от 01.01.1989
68. ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности от 01.01.1977 (ред. от 01.04.2007)
69. ГОСТ 12.1.003-83 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Шум. Общие требования безопасности (с Изменением N1) от 01.07.1984 (ред. от 01.02.2002)
70. СП 51.13330.2011 Защита от шума от 20.05.2011 (ред. от 05.05.2017)
71. ГОСТ 12.1.001-89 Система стандартов безопасности труда. Ультразвук. Общие требования безопасности от 01.01.1991
72. СН 2.2.4/2.1.8.566-96 Производственная вибрация, вибрация в помещениях жилых и общественных зданий. Санитарные нормы от 31.10.1996
73. СанПиН 2.2.4.548-96 Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений от 01.10.1996
74. ГОСТ 12.1.006-84 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Электромагнитные поля радиочастот от 01.01.1986 (ред. от 01.04.2021)
75. ГОСТ 12.1.019-2017 ССБТ. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты от 07.11.2018 (ред. от 01.02.2019)
76. ГОСТ 12.1.033-81 Система стандартов безопасности труда. Пожарная безопасность. Термины и определения от 01.07.1982
77. СанПиН 1.2.3685-21 Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания от 28.01.2021
78. МУ 2.1.7.1185-03 Почва. Очистка населенных мест. Отходы производства и потребления. Санитарная охрана почвы от 01.04.2003
79. ГОСТ Р 22.0.01-2016 Безопасность в чрезвычайных ситуациях от 01.06.2017

Приложение А

DEVELOPMENT OF Al₂O₃-Ag NANOCOMPOSITRES USING GREEN SYNTHESIS METHODS

Студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4БМ92	Черемнов Андрей Максимович		

Руководитель ВКР:

Должность	ФИО	Учёная степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОМ ШИНПТ	Лямина Галина Владимировна	к.х.н.		

Консультант-лингвист:

Должность	ФИО	Учёная степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель ОИЯ ШБИП	Демьяненко Наталья Владимировна	—		

INTRODUCTION

The ability of nanoparticles to penetrate deep into tissues and cells can be used in medicine. This could potentially help in the treatment of some chronic and currently intractable diseases. Nanoscale carriers can act as a substrate, stimulate the chemical activity of the functional groups of drugs, and perform the function of targeted delivery.

The advantages of using metal oxides as carriers of drugs are the ability to regulate their morphology to form a material for a specific task, as well as their inertness, so that they, firstly, interact less chemically with the drugs deposited on them, and secondly, are more slowly degraded in the human body environment [1, 2].

The most widespread methods of nanoscale oxides production, including those used in medicine, are chemical methods of synthesis - multistage processes with precursor synthesis and its subsequent heat treatment. The main advantages of this method are low production costs and the possibility to obtain powders of a given composition on an industrial scale. However, this method has significant disadvantages - a high degree of agglomeration of synthesis products, as well as a wide dispersion of particle sizes and agglomerates. To date, the most effective and promising method is spray drying, which allows you to avoid agglomeration of particles, achieve their smaller size dispersion and obtain particles more applicable for targeted drug delivery spherical shape [3].

Preparations based on silver nanoparticles are known for their bactericidal, antiseptic and bacteriostatic properties, which can be useful for medical applications such as treatment of infectious diseases, disinfection, etc. However, silver has a rather high toxicity, so it is not advisable to use it in its pure form in the body. This problem can be solved by reducing the size of silver particles, as well as the use of Ag/Ag₂O system instead of pure silver [4, 5].

1. MEDICAL USE OF SILVER

Silver is known for its bactericidal, antiseptic and bacteriostatic properties, but due to its high toxicity in large quantities it is considered ineffective for such purposes. It has been found that it is nanosized silver particles that show the highest bactericidal effectiveness, and their properties become more pronounced as the size of the nanoparticles decreases.

Typical silver nanoparticles have a size of 25 nm, but in studies there is a wide range of sizes, but all of them do not exceed 1 micron. The larger specific surface area of the nanoparticles also makes it possible to fight pathogens more effectively, as well as offers the potential for nanoparticle modification.

The most frequent topic of research in medical applications of silver is precisely the use of its nanoparticles for wound disinfection in ointments, dressings, bactericidal coatings on implants,

but some work is also devoted to the modification of nanosilver to improve known and achieve new properties, such as proliferation, that is, to stimulate cell division of human tissue, for example, for better wound healing.

Prospects for the use of such nanosilver are seen in the treatment of infectious diseases and inflammations, disinfection, sanitation and healing of wounds and injuries, use for the prevention of infection as a bactericidal layer (for example, on implants), as well as for water disinfection, food preservation and applications in agriculture, transport and many other industries [7, 8, 9, 10].

The purpose meta-analysis [12] was to assess the efficacy and safety of nanosilver dressing combined with recombinant human epidermal growth factor for deep second-degree burns. Currently, advances in technology have led to newer silver dressings with improved forms of delivery systems, aimed at improving efficacy while minimizing side effects for burn wounds. The nano-silver dressing is a new generation of antimicrobials that has been widely applied in medical domains due to its antimicrobial and wound healing properties. A few studies have demonstrated that the application of nano-silver dressings could shorten the length of hospital stay, reduce pain and reduce infection rates compared to silver sulphadiazine (SSD). The clinical application of recombinant human epidermal growth factor (rhEGF) is hampered by its short half-life, which is due to its degradation by the hydrolytic enzymes present in the wound bed. Therefore, encapsulation in nanofibrous membranes can overcome this limitation, as these formulations protect the rhEGF from the environment, and thus enhance its stability. Furthermore, nanofibers can be loaded with active compounds such as growth factors to improve the bioavailability and maintenance of the drug concentration at the wound site to accelerate wound healing, as has been shown in numerous studies

There is a need for better-reported, high-quality trials to help clinicians make informed decisions on the best options for patients with deep partial thickness burns. However, this comprehensive systematic review and meta-analysis of the available evidence from RCTs suggest that the use of nanosilver dressings combined with recombinant human epidermal growth factor results in a shorter duration of wound healing; reduced scar hyperplasia rates, wound bacteria positive rates and adverse reaction rates; and improved wound healing rates. This comprehensive meta-analysis of the available evidence suggest that the use of nano-silver dressing combined with recombinant human epidermal growth factor results in shorter duration of wound healing, reduced wound bacterial positive rates and adverse reactions rate, and improved wound healing rates.

2. VARIATIONS OF NANOSIZED CARRIERS AND MATERIALS FOR IT

For targeted drug delivery, a porous material is an ideal candidate. The characteristics required for such a carrier include biocompatibility, prolonged circulation in the body, physicochemical stability, and a high loading capacity of the drug. In recent years, research has been carried out on polymer,

metallic and ceramic materials. The latter offer great advantages over other contenders in terms of longer biodegradation, less sensitivity to pH changes, and lack of swelling in aqueous media. Ceramic nanostructures can be designed to impart certain characteristics that can aid in targeted drug delivery and favorable electrical, mechanical, magnetic and optical properties [16, 17, 18, 19]. The classification of such carriers depending on materials and dimensions is shown in Table 1 [6].

Table 1 – Classification and dimensions of drug nanocarriers

Classification		
Non-organic	Organic	Biological
Iron oxides Mesoporous aluminum oxide Zinc, copper oxide Gold Silver Quantum dots Carbon nanotubes Lanthanides	Micelles Liposomes Dendrimers Cyclodextrins Polymer micelles, nanospheres, nanocapsules	Exosomes Ferritin Lipoproteins Viruses Quantum dots
Dimensions		
0D	1D	2D
Nanoparticles Fullerenes Dendrimers Nanopores Nanocapsules	Nanoyarn Nanotubes Nanofibres	Nanothick foil

Carriers shapes may vary as well. As a rule, nanoscale carriers are porous zero-dimensional bodies - nanoparticles, nanocapsules, dendrimers from various materials, as well as fullerenes and quantum dots. One-dimensional materials used as carriers for targeted drug delivery include nanofibers: nanotubes, nanorods, nanowires, and nanowires [6, 19].

Titanium dioxide (TiO₂), silicon dioxide (SiO₂), aluminum oxide (Al₂O₃) and others are the most commonly used ceramic materials for medical purposes. Silicon dioxide is cytotoxic under certain morphological and surface conditions, whereas titanium dioxide is relatively expensive. Aluminum oxide, on the other hand, is a biocompatible and less expensive material. The porous nanostructures of aluminum oxide provide a high surface area, and the properties of the resulting

system can be further tuned by functionalizing the aluminum oxide surface. Aluminum oxide is subject to easy modifiability of its surface, which can improve chemical stability, biocompatibility and other properties affecting drug retention and release. And while porous anodic aluminum oxide is excellent for use in drug delivery, it requires expensive precursors, complex electrochemical synthesis and grinding, and toxic waste processing [19, 20, 21].

Nanoparticles have belonged to various fields of biomedical research for quite some time. A promising site-directed application in the field of nanomedicine is drug targeting using magnetic nanoparticles which are directed at the target tissue by means of an external magnetic field. Materials most commonly used for magnetic drug delivery contain metal or metal oxide nanoparticles, such as superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs). SPIONs consist of an iron oxide core, often coated with organic materials such as fatty acids, polysaccharides or polymers to improve colloidal stability and to prevent separation into particles and carrier medium. In general, magnetite and maghemite particles are those most commonly used in medicine and are, as a rule, well-tolerated. The magnetic properties of SPIONs allow the remote control of their accumulation by means of an external magnetic field. Conjugation of SPIONs with drugs, in combination with an external magnetic field to target the nanoparticles (so-called «magnetic drug targeting», MDT), has additionally emerged as a promising strategy of drug delivery. Magnetic nanoparticle-based drug delivery is a sophisticated overall concept and a multitude of magnetic delivery vehicles have been developed. Targeting mechanism—exploiting, tumor-specific attributes are becoming more and more sophisticated. The same is true for controlled-release strategies for the diseased site. As it is nearly impossible to record every magnetic nanoparticle system developed so far, this review summarizes interesting approaches which have recently emerged in the field of targeted drug delivery for cancer therapy based on magnetic nanoparticles [20, 22 – 26].

2.1. METHODS OF TARGETED DRUG DELIVERY CARRIERS SYNTHESIS

The main two groups of methods for obtaining nanoscale particles are physical (dispersion) and chemical (condensation) methods.

The group of physical methods of producing nanoparticles includes condensation of the starting material in a vacuum, thermal evaporation of nanoparticles by laser, plasma, electric arc, etc., electroerosion processing, nanolithography, mechanochemical dispersion, etc. Physical methods consist of intense mechanical or thermal influence on the initial material. They seem to be the most promising methods of synthesis, as they allow obtaining nanomaterials with an increased level of free energy. Moreover, the particles obtained by dispersion methods are purer in their chemical composition [3]. Each method of obtaining nanopowders has its own advantages and disadvantages.

Mechanical milling, for example, is very energy-consuming and, moreover, unsuitable for obtaining powders of some materials (in particular, pure metals).

The most widespread methods of nanoscale material production at the moment are methods of chemical synthesis of nanoparticles due to the wide range of methods and their simplicity. Each of the chemical methods for the synthesis of nanoparticles can be classified into one of the large categories: bottom-up production methods, based on the grinding of larger particles to nanoscale, and top-down which is the growth of nanoparticles or their assembly from individual atoms. There are many common methods of chemical synthesis of metallic nanoparticles. The sol-gel process is a widespread method for nanosized materials synthesizing. This is a large group of multistage methods of producing organic and inorganic materials based on creating a highly dispersed (liquid or gaseous) colloidal system containing another dispersed (solid, liquid or gaseous) sol and converting it into a colloidal system. In this exact system the particles of the dispersed phase are combined into a structural grid, a gel, due to the processes of hydrolysis and condensation, as well as aging, drying and heat treatment of the resulting products [27].

The method of chemical co-precipitation from solution is also widely used. Nanoparticles obtained by this method tend to have a spherical shape, which is an important criterion for nanopowders used as carriers of drugs for their targeted delivery. Chemical precipitation methods consist of co-precipitation (co-precipitation) of product components from a solution in the form of insoluble salts or hydroxides. After preparing solutions of metal salts, suitable conditions for precipitation are created, a precipitating agent is added and metal oxide powder is precipitated while separating the hydroxide precipitate. The result is nanopowders of oxides in the form of solid precipitate. The precipitation conditions are adjusted by changing the pH, temperature, reaction time, stirring rate, adding buffer solutions, or using ultrasound.

Spray drying is increasingly becoming recognized as an efficient drying and formulation technique for pharmaceutical and biopharmaceutical processing. It offers significant economic and processing advantages compared to lyophilisation/freeze-drying techniques even though the optimisation of process parameters is often a costly and time-consuming procedure. Spray Drying has primarily been used in formulating small molecule drugs with low solubility however it is increasingly being applied to the processing of large biomolecules and biopharmaceuticals. This review examines the basics of spray drying process, current technology and various components used in spray drying process. Moreover, it is focused on introducing critical formulation and processing factors in spray drying of small molecule drugs and large biomolecules, their similarities and differences. Finally, it provides an overview of the experimental optimisation strategies designed to achieve optimum spray drying results in the shortest possible timeframe while utilising minimum product [31, 32, 33].

The fabrication of nanoparticles by nano spray drying is relatively simple and fast, which make the technology suitable for processing smallest sample amounts ranging from 10 mg to 2.5 g with uniquely high yields of over 95 %. The high yields enable the economical use of valuable active pharmaceutical ingredients, like pure drugs and drug loaded polymeric particles. Tiny spray dried particles can be formed down to a size of only 100 nm with diluted solutions of 0.1 to 1 % (w/v) solids concentration. The drying process is gentle and contributes to maintaining the stability and activity of heat-sensitive materials, such as peptides, proteins, hormones and amino acids. Different particle morphologies can be created, including dense, hollow and porous particles with spherical, wrinkled, shrunken or donut shapes. The effects on the powder properties, like particle size, morphology, yield, productivity, encapsulation efficiency, drug loading, release profile and stability depend on the selected process parameters. The most important adjustable parameters are the inlet temperature, drying gas flow rate, spray mesh size, solvent, solids concentration, and selection of the corresponding excipients, stabilizers and surfactants. Depending on the application, an optimized set of process parameters can be found.

Nano spray drying has been successfully applied for a wide variety of pharmaceutical applications, such as increasing the bioavailability of poorly soluble drugs by nanoisation and structural modification, as well as encapsulation of nanoparticles, nanoemulsions or nanosuspensions in biocompatible polymeric wall materials for sustained drug release and high bioavailability. High encapsulation efficiencies of over 95 % are achieved by adjustable drug loadings. The prepared drug loaded particles are administered in various ways, including 36 pulmonary, oral, intravenous, topically, ophthalmic, intraperitoneal, intravesical, or even cerebral, which underlines the versatility of the nano spray drying technology. To further explore the potentials of nano spray drying technology future research should focus on the further commercialization of this technology on an industrial scale. The applications discussed so far are restricted to the laboratory scale. There is an increasing need for scale-up to pave the way for translating nano spray dried pharmaceutical products from bench-to-bedside. The application trends are in the areas of pulmonary drug delivery, nanotherapeutics, the encapsulation of nanoemulsions with poorly water-soluble active ingredients and the formulation of nanocrystals for a higher bioavailability [34].

3. METHODS OF NANOSILVER SYNTHESIS

The development of nanoparticles by chemical, physical and biological methods has been studied in various strategies including laser ablation, ion sputtering, solvothermal synthesis, chemical reduction, sol-gel method, biological synthesis and others [35].

Among the various methods, due to advantages such as large scale production relative to time with convincing size and quality control, chemical and physical methods such as ultraviolet

irradiation, aerosol techniques, lithography, laser ablation, ultrasonic fields and photochemical reduction methods are more practical for the production of nanoparticles on an industrial scale. However, these methods are expensive and involve hazardous chemicals, leading to disadvantages such as high energy consumption, the use of toxic materials, and the production of hazardous waste. In addition, physical methods such as laser ablation, lithography, machining or material templating are technically difficult to perform and mostly time-consuming and expensive.

Recently, the green nanoparticle biosynthesis method has attracted more and more attention. Because of the reduced hazardous conditions for the production and use of materials, biological nanoparticle synthesis methods are safer. The use of biological systems in nanoparticle biosynthesis is a new approach, and recently fungi, yeast, bacteria, plants and algae have been used for nanoparticle biosynthesis. Biosynthesis processes have resulted in various nanomaterials with special characteristics, such as unique mechanical, optical, electrical and magnetic properties, high monodispersity, controlled size, biologically unique activity and stabilization.

3.1. PHYSICAL METHODS OF NANOSILVER SYNTHESIS

In work [37] authors aimed to investigate the cytotoxicity and antibacterial properties of nano-silvercoated polyetheretherketone (PEEK) (molecule scheme is shown in Figure 1) produced through magnetron sputtering and provide a theoretical basis for its use in clinical applications.

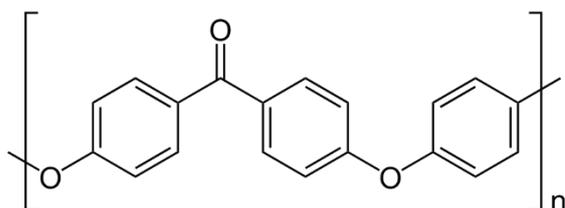


Figure 1 – PEEK molecule

The surfaces of PEEKs were coated with nano-silver at varying thicknesses (3, 6, 9, and 12nm) through magnetron sputtering technology. The resulting coated PEEK samples were classified into the following groups according to the thickness of the nano-silver coating: PEEK-3 (3nm), PEEK-6 (6nm),

PEEK-9 (9nm), PEEK-12 (12nm), and PEEK control group. The surface microstructure and composition of each sample were observed by scanning electron microscopy (SEM), atomic force microscopy (AFM), and energy dispersive spectrum (EDS) analysis. The water contact angle of each sample was then measured by contact angle meters. A cell counting kit (CCK-8) was used to analyze the cytotoxicity of the mouse fibroblast cells (L929) in the coated groups (n= 5) and group test samples (n= 6), negative control (polyethylene, PE) (n= 6), and positive control group (phenol) (n= 6). The antibacterial properties of the samples were tested by co-culturing *Streptococcus mutans* and *Staphylococcus aureus*. The bacteria that adhered to the surface of samples were observed by SEM (Figure 2). The antibacterial adhesion ability of each sample was then evaluated.

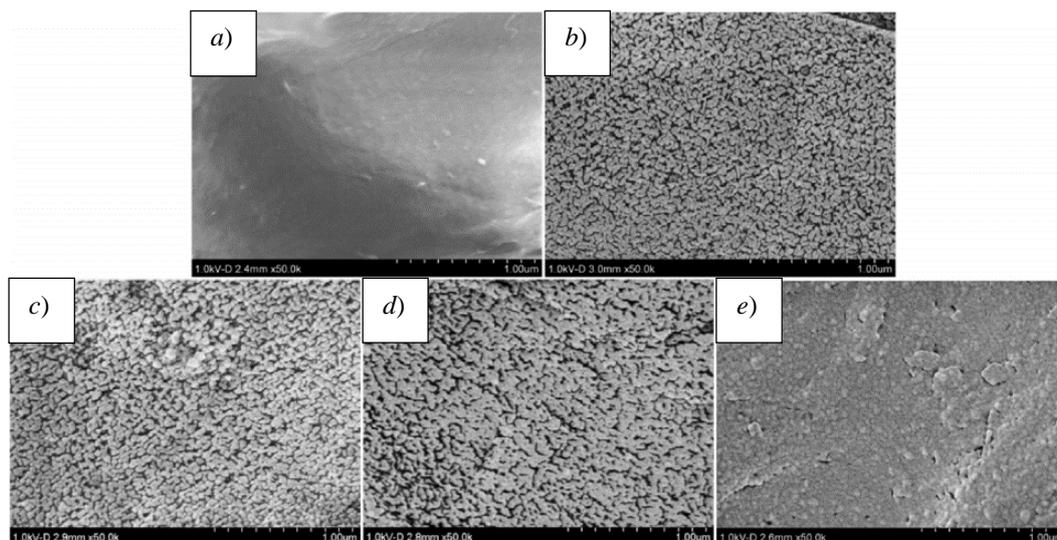


Figure 2– SEM images of examples' surface: control (a), PEEK-3 (b), PEEK-6 (c), PEEK-9 (d), PEEK-12 (e)

SEM and AFM analysis results showed that the surfaces of control group samples were smooth but compact. Homogeneous silver nano-particles (AgNPs) and nano-silver coating were uniformly distributed on the surface of the coated group samples. Compared with the control samples, the nano-silver coated samples had a significant increase in surface roughness ($P < 0.05$) as the thickness of their nano-silver coating increased. EDS analysis showed that not only C and O but also Ag were present on the surface of the coated samples. Moreover, the water contact angle of modified samples significantly increased after nanosilver coating modification ($P < 0.01$). CCK-8 cytotoxicity test results showed that coated samples did not exhibit cytotoxicity. The antibacterial experimental results showed that the nano-silver coating can significantly improve the antibacterial activity and bacterial adhesion ability of the PEEK samples.

3.2. CHEMICAL METHODS OF NANOSILVER SYNTHESIS

The study [39] describes the synthesis, structural characterization and antimicrobial assays of four silver(I) complexes with four generations of the cephalosporin drugs cefradine (Cef-1; 1st), cefoxitin sodium (Cef-2; 2nd), cefotaxime sodium (Cef-3; 3rd) and cefepime hydrochloride (Cef-4; 4th).

The microanalytical analyses led to 1:1 (Ag^+ /ligand) compositions, suggesting the speculated general formulas $[\text{Ag}_2(\text{Cef}_n)_2]$ where $n = 1\text{st}, 2\text{nd}, 3\text{rd}, \text{ or } 4\text{th}$. Infrared and proton NMR spectroscopic measurements indicated all Cef_n ligands coordination to Ag^+ through the oxygen atoms of the carbonyl β -lactam and carboxylate groups, whereas oxygen atom of amido (NH-CO) group and nitrogen atom of amino group of does not participate in the chelation with the silver metal ions. The proposed coordination modes show the bridging case of coordination, that the two Ag^+ ions

linked bridge between the oxygen atom of the carbonyl β -lactam and carboxylate groups of two Cef_n ligands. Antimicrobial assessments indicated that silver(I) complexes are more active against some kind of bacteria (Gram-positive bacteria, *Staphylococcus aureus* (MSSA 22) and *Bacillus subtilis* (ATCC 6051), and two Gram-negative bacteria, *Escherichia coli* (K 12) and *Pseudomonas aeruginosa* (MTCC 2488)) than the parents Cef_n drugs.

The nature of the synthesized silver (I) nanoparticles compounds were analyzed using UV–Vis spectrophotometer, solid X-ray powder diffraction (XRD), scanning electron microscopy (SEM), and atomic force microscopy (AFM). The particle size of AgNPs compounds were within 113 – 173 nm nano scale range. All the investigated complexes are stable form. XRD patterns display the nanosized particles. SEM scenes are also supporting the uniformity and similarity between the particles forms of synthesized complexes indicate that the existence of morphological phases has a homogeneous matrix (Figure 3). Finally, the biological activities reported an efficient against bacteria. Also, the molecular docking was applied on the free cephalosporin drug to give an idea about the ability of these drugs against breast carcinoma proteins 5gjq protein receptors for further studies in the future.

In study [41] novel biodegradable, stimuli responsive, chemically cross-linked and porous polyacrylamide/dextran (PAM/D) nanohydrogels hybrid composites are synthesized by in situ polymerization technique with incorporation of reduced nanosilver.

The interaction of nanosilver with PAM in presence of dextran is investigated by Fourier transforms infrared spectroscopy (FTIR) and X-ray diffraction (XRD) studies. The elemental composition of the hybrid nanohydrogels is studied by X-ray photoelectron spectroscopy (XPS) whereas; the surface morphology of nanohydrogels hybrid composites is studied by field emission scanning electron microscope (FESEM) by which, it is observed that, the silver nanoparticles are homogeneously dispersed throughout the nanohydrogel network. From high resolution transmission electron microscopy (HRTEM), the average size of silver nanoparticles is found to be 20 nm (Figure 4).

The swelling, deswelling and water retention properties of nanohydrogels hybrid composites are measured in order to investigate the release rate of the ornidazole drugs. The in vitro release rate of ornidazole drugs is found to be 98.5% in six hours. The antibacterial activities and the cytotoxicity tests along with positive and negative control of hybrid nanohydrogels are investigated. The loss modulus, gain modulus and complex viscosities are determined from rheological behaviour of the nanohydrogels. It is found that, the value of $\tan\delta$ varies from 0.1 to 0.8. Nano silver decorated PAM/D nanohydrogels are stable, nontoxic with antibacterial behaviour may be suitable for drugs delivery vehicle.

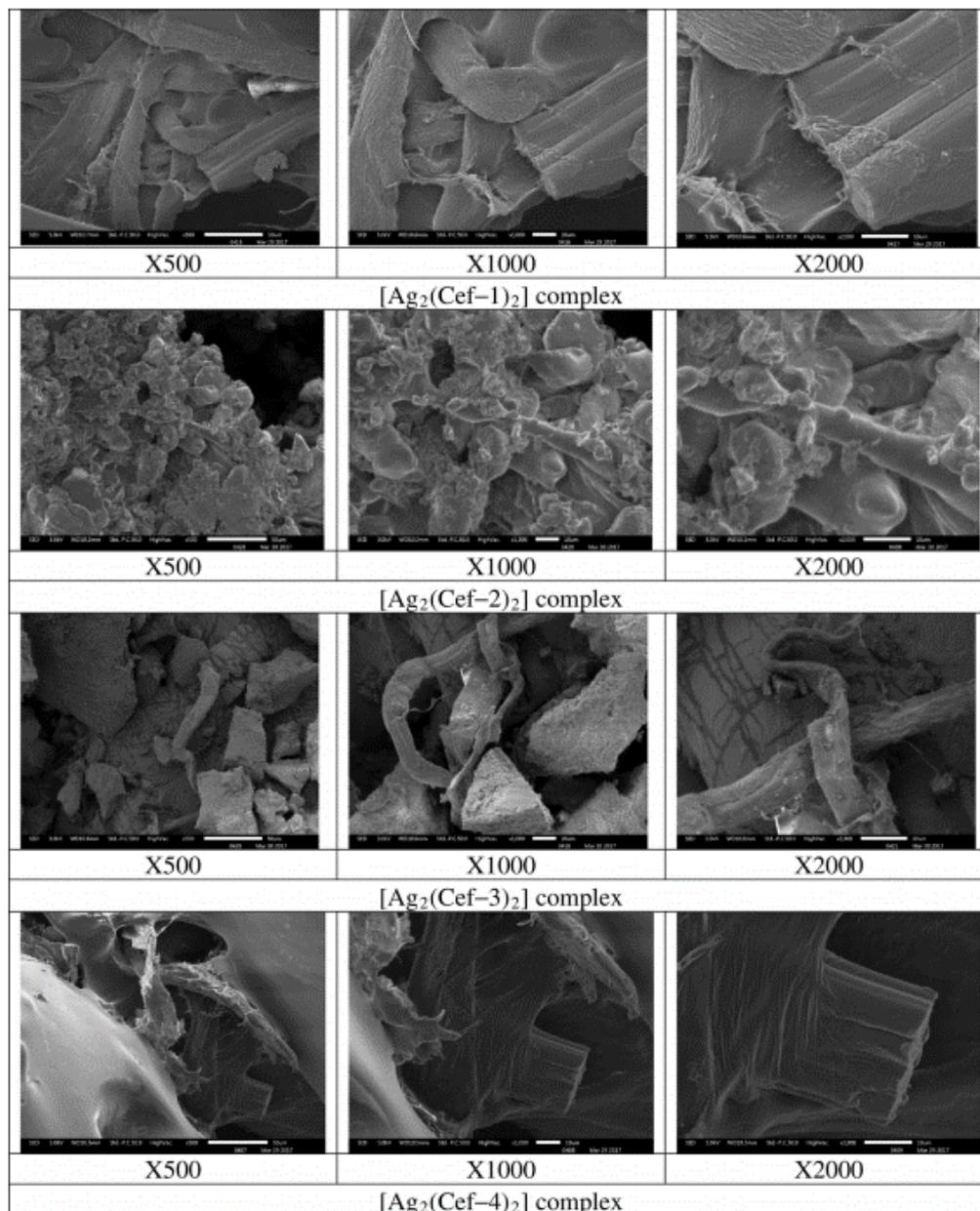


Figure 3 – SEM images of $[Ag_2(Cef_n)_2]$ complexes

A nanohydrogel based on polyacrylamide and dextran containing covalently bound silver nanoparticles is synthesized by low cost green method. It is found that Ag NPs have strong interactions with decoration of embodied Ag NPs with an average size of 10 nm. The swelling and water retention properties of PAM/D/Ag is increased in basic buffer at pH values of 7.4 due to incorporation of Ag NPs. As compared with PAM/D hydrogels, the PAM/D/Ag nanohydrogels are nontoxic and show enhanced thermal stability with substantial improvement in swelling ratio. The results confirmed that the synthesized nanohybrid hydrogels exhibited excellent biocompatibility. Among various bacteria, the prepared nanohydrogels have high resistance to Bacillus Cereus. The in vitro release rate of ornidazole drug is 98.5% at 6 hr in the prepared nanohydrogels with 1.5% concentration of Ag NPs. From the rheological

study, it is found that, the value of $\tan\delta$ varies from 0.1 to 0.8. Hence, the present designed PAM/D/Ag nanohydrogels are potential vehicle for drug delivery.



Figure 4 – Mechanism of polyacrylamide/dextran hydrogels and silver decorated polyacrylamide/dextran nanohydrogels hybrid composites.

3.3. GREEN METHODS OF NANOSILVER SYNTHESIS

In [44] the authors recovered silver nanoparticles with an extract of the leaves of the plant *Corylus avellana* (hazelnut), widely distributed in Europe and the United States. Authors calling

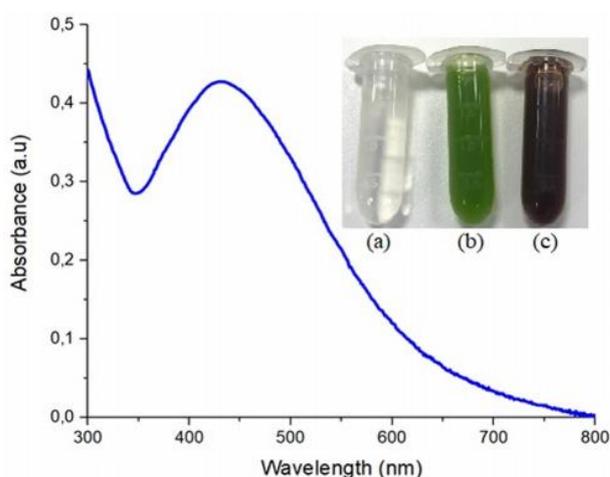


Figure 5 – UV–vis absorption spectrum of synthesized AgNPs: *a* – AgNO₃ solution, *b* – Hazelnut leaf extract, *c* – AgNPs solution.

biosynthesis is more preferred method for the synthesis of silver nanoparticles compared to conventional methods using harmful reducing agents such as sodium borohydride, trisodium citrate, free aldehyde, ketone groups, and organic substances. In addition, present study is concentrated on green synthesis without toxic chemicals and recycle of agricultural waste. Biosynthetic AgNPs from nut leaves indicated their presence in the UV–vis absorption spectrum as a strong peak at about 430 nm.

Corylus avellana (Hazelnut) leaves were utilized for bioreduction of silver nitrate. The plant extract is thoroughly mixed with silver nitrate solution, studied the synthesis of nanoparticles using UV–Vis spectroscopy (Figure 5). The nanoparticles were characterized by SEM (Figure 6a, b) and XRD-Pattern.

XRD analysis proved that the size of the nanoparticles was 32 nm, while STEM images showed that these nanoparticles had a spherical shape and an average size between 9 nm and 50 nm (Figure 6c). AgNPs demonstrated an essential antibacterial effect against all bacterial strains tested. AgNPs could be applied as a silver bandage of wounds, pomade containing AgNPs, and additionally as an eco-friendly antibacterial agent for every field in need. Also, we investigated the compound for their inhibition activities against hCA isoforms (I, II), α -glycosidase, and cholinesterases (AChE, BChE). As a result of this study, this compound showed inhibition at the micromolar levels against these enzymes. The synthesized compound was a good inhibitor for hCA I, II isoenzymes, α -glycosidase, and AChE/BChE enzymes, respectively. This type of compound may form 20 the cornerstone for the development of novel antiglaucoma, antiepileptic, anticholinesterase, and anticancer drugs.

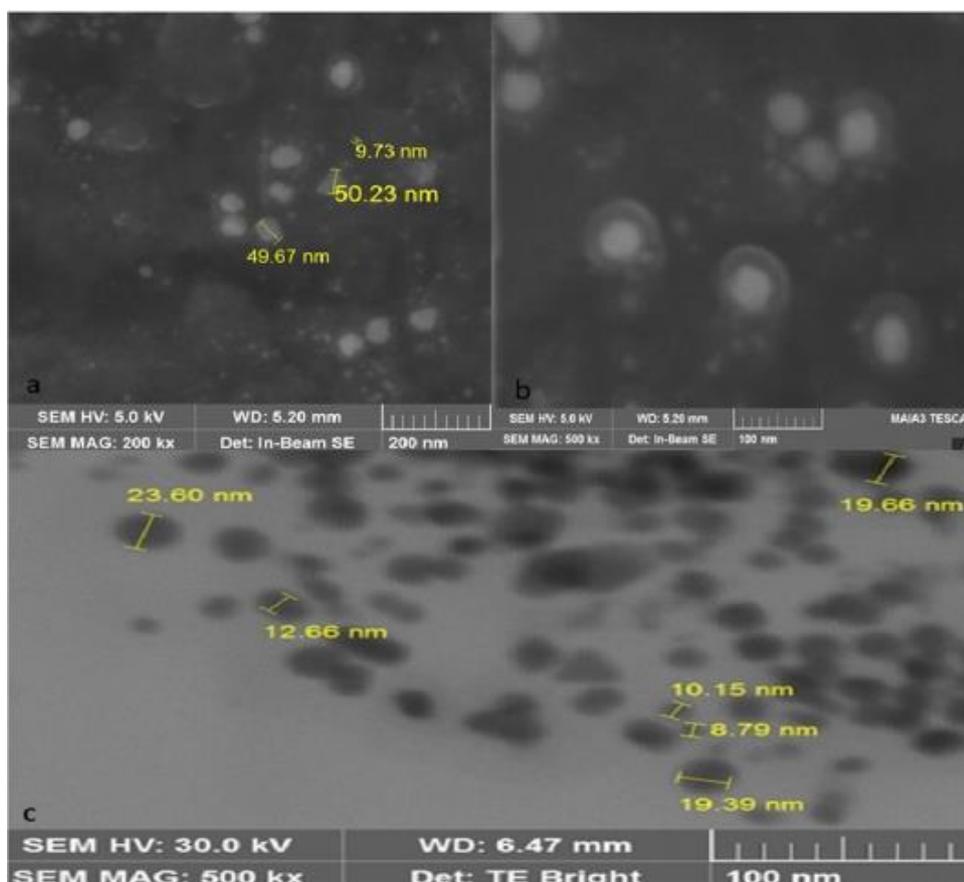


Figure 6 – SEM images of nanoparticles obtained by biosynthesis (a, b), size and morphology of AgNPs analysis by STEM (c).

4. METHODS OF TARGETED DRUG DELIVERY ON NANO SIZED CARRIERS

Over the past decade, nanoparticle-based therapeutic modalities have become promising strategies in cancer therapy. Selective delivery of anticancer drugs to the lesion sites is critical for elimination of the tumor and an improved prognosis. Innovative design and advanced biointerface engineering have promoted the development of various nanocarriers for optimized drug delivery. Keeping in mind the biological framework of the tumor microenvironment, biomembrane-camouflaged nanoplatforms have been a research focus, reflecting their superiority in cancer targeting. In this review, we summarize the development of various biomimetic cell membrane-camouflaged nanoplatforms for cancer-targeted drug delivery, which are classified according to the membranes from different cells. The challenges and opportunities of the advanced biointerface engineering drug delivery nanosystems in cancer therapy are discussed.

Targeting agents are those which concentrate drugs in target organs through local insertion. They have many advantages, such as focusing drugs on diseased tissues to maximize the role of drugs, and can reduce drug toxicity to normal human tissues. Active targeting agents are "precision-guided bombs" created by introducing targeting ligands into drug carriers that use their specific targeting properties to deliver drugs to the target area for treatment. With the in-depth study of targeted drug carriers, the safety of their own materials has gradually become a focus of attention. Therefore, the search for biocompatible materials to further reduce the toxicity of the carrier itself became the key to the development of targeted drug carriers. The therapeutic efficacy of such nanoscale carriers, however, may be poor due to the fact that small nanoparticles cannot accumulate in the tissue areas affected by the disease and will be pumped back into the bloodstream, whereas large nanoparticles can accumulate in diseased areas, but cannot penetrate deeply and kill the deepest cells. This makes it difficult to retain and penetrate the nanoparticles at the same time.

Different cells have different specific functions in biological environments depending on their own membrane proteins and saccharides. Thus, by coating nanoparticles with different cell membranes, it is possible to disguise nanoparticles, under different types of living cells. Accordingly, the membrane-coated nanoparticles perform certain functions of the source cells to a certain extent (Figure 7) [17, 51].

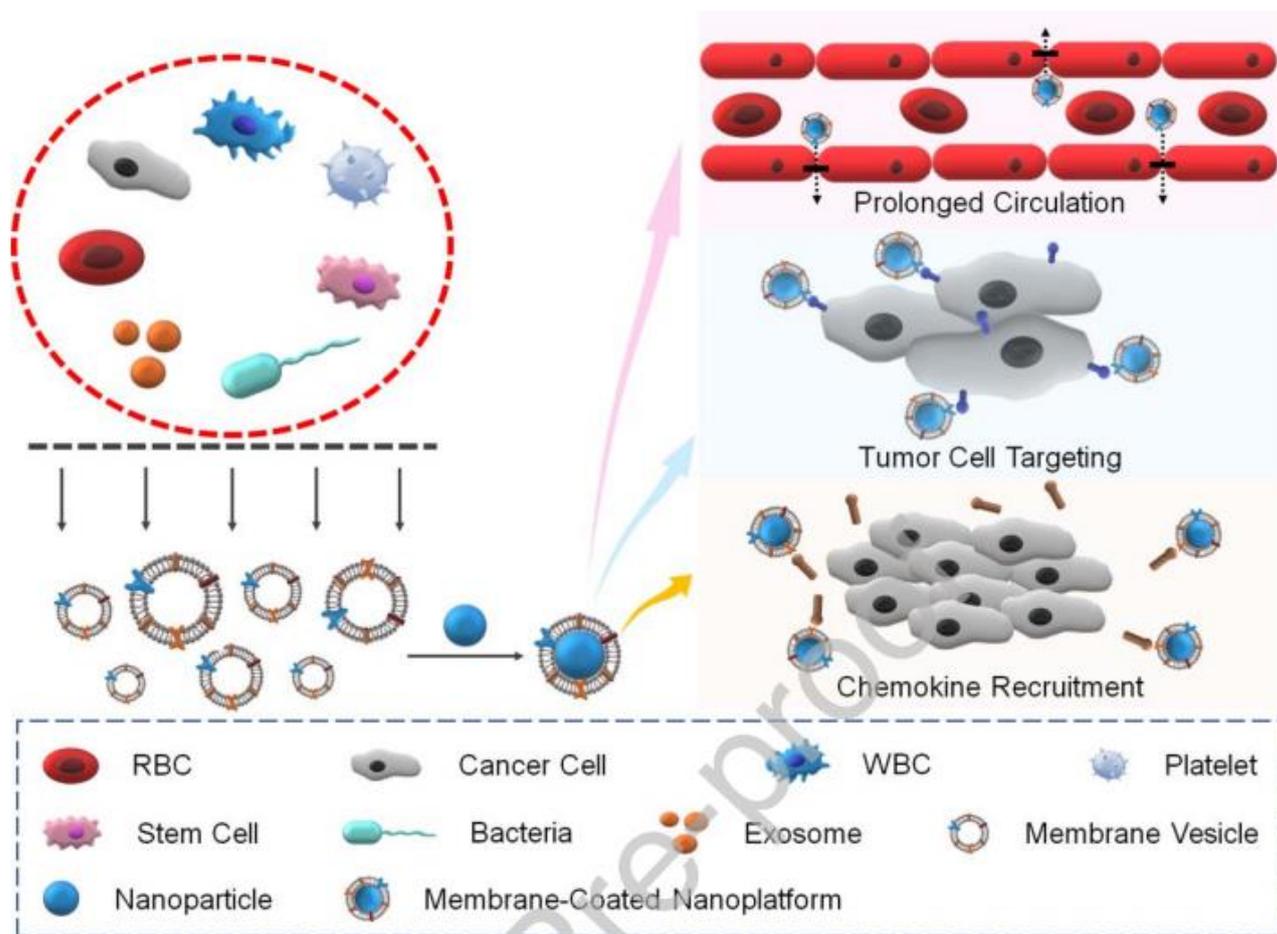


Figure 7 – Schematic illustration of cell membrane-camouflaged nanoplateforms for cancer-targeted drug delivery

CONCLUSION

1. Based on scientific articles and literature sources review, the bactericidal properties of silver nanoparticles were considered. Based on this, a comparison of the methods of production and applications of each sample or system was conducted. Comparison presented in Table 2.

Table 2 – Comparison of obtained nanoparticles and systems

System	Исходное сырьё	Получение	Применение
Ag	Ag	Sputter deposition	Dental implants
Ag-SiO ₂	AgNO ₃ , (C ₂ H ₅ O) ₄ Si	Stober and Tollens chemical synthesis methods	Photodynamic therapy
Ag-cephalosporin antibiotics	AgNO ₃ , cephalosporin antibiotics	Кипячение, химический синтез с осаждением антибиотиков	Antibiotic

System	Исходное сырьё	Получение	Применение
Ag– sodium dodecyl sulfate– polyvinylpyrrolidone	AgNO ₃ , SDS, PVP	Chemical deposition	Antibacterial drug
Polyacrylamide– dextran –Ag	AgNO ₃ , acrylamide, dextran	Polymerization, chemical processing	Targeted drug delivery system
Ag-Mg-Al– hydrotalcite	AgNO ₃ , Mg-3Zn-0,5Zr-0,5Sr, Al(NO ₃) ₃ alloy, hydrotalcite	Single-stage hydrothermal reaction	Bactericidal magnesium alloy
Ag	AgNO ₃	Incubation from leaf extract	Antibacterial drug
Ag			Insecticide
Ag-guar polymer	AgNO ₃ , guar gum	Polymerization, chemical processing with AgNO ₃ implantation	Microbicide films
Ag–alkaline protease	AgNO ₃ , щелочная протеаза	Photocatalytic synthesis	Hair removal in leather industry
Ag	AgNO ₃	Incubation from leaf extract	Antibacterial drug
Ag			
Ag–bioplastic	Ag, биопластик	Physical deposition from steam phase (synthes od components was not considered)	Химическая, транспортная и другие области
Ag(NH ₃) ₂ F	Ag(NH ₃) ₂ F	Not considered	Anticaries covers
Ag	Ag		
Ag–KF	Ag–KF		
Ag– shredded small intestine submucosa of pig	Ag, small intestine submucosa of pig		Antibacterial layer on bandages
Ag	Ag		Antibacterial drug
Ag–ardesine	Ag, ardesine		

2. The literature review considered methodological approaches to the synthesis of nanosilver on inert carriers of three conditional groups: based on physical methods, using third-party chemicals and green methods using plants. As a result of the review, it was concluded that the green methods, which use a smaller number of synthesis stages, equipment, techniques and third-party substances, are the least costly.

3. The fields of application of nanomaterials in the human body and the possibility of their use for targeted drug delivery as carriers, as well as methods of their synthesis, including the spray drying method, were reviewed.

As a result of the literature review, a methodology for further experimentation on the synthesis of aluminum-silver oxide system nanoparticles for their use as drug carriers for their targeted delivery to diseased tissues was drawn up.

Приложение Б

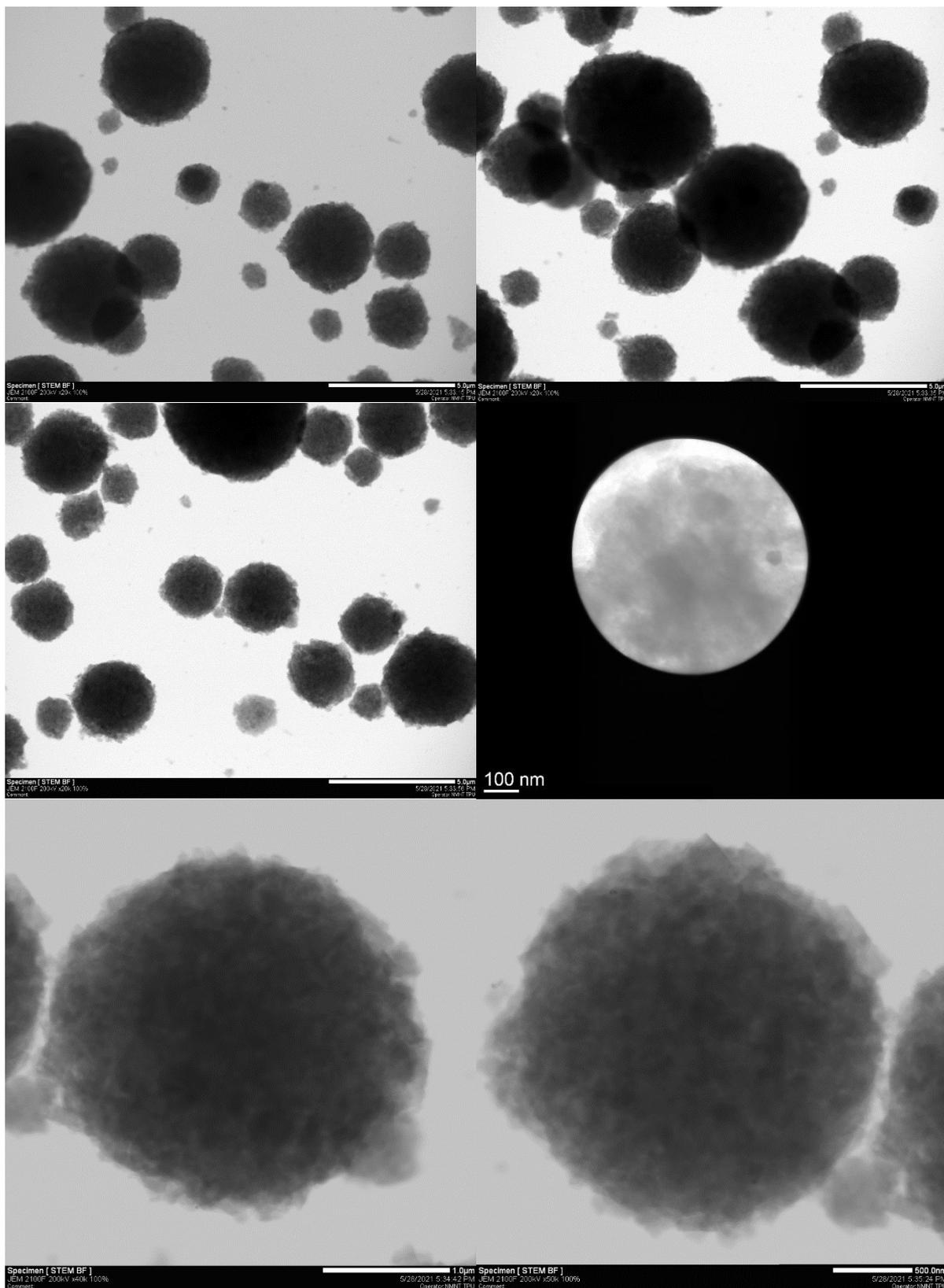


Рисунок 1 – ПЭМ-изображения частиц композита $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-Ag}$, полученного методом распылительной сушки и отожжённый в печи при температуре 300°C со скоростью 12 K/мин , суспензия получалась обратным осаждением $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ и AgNO_3 в NH_4OH

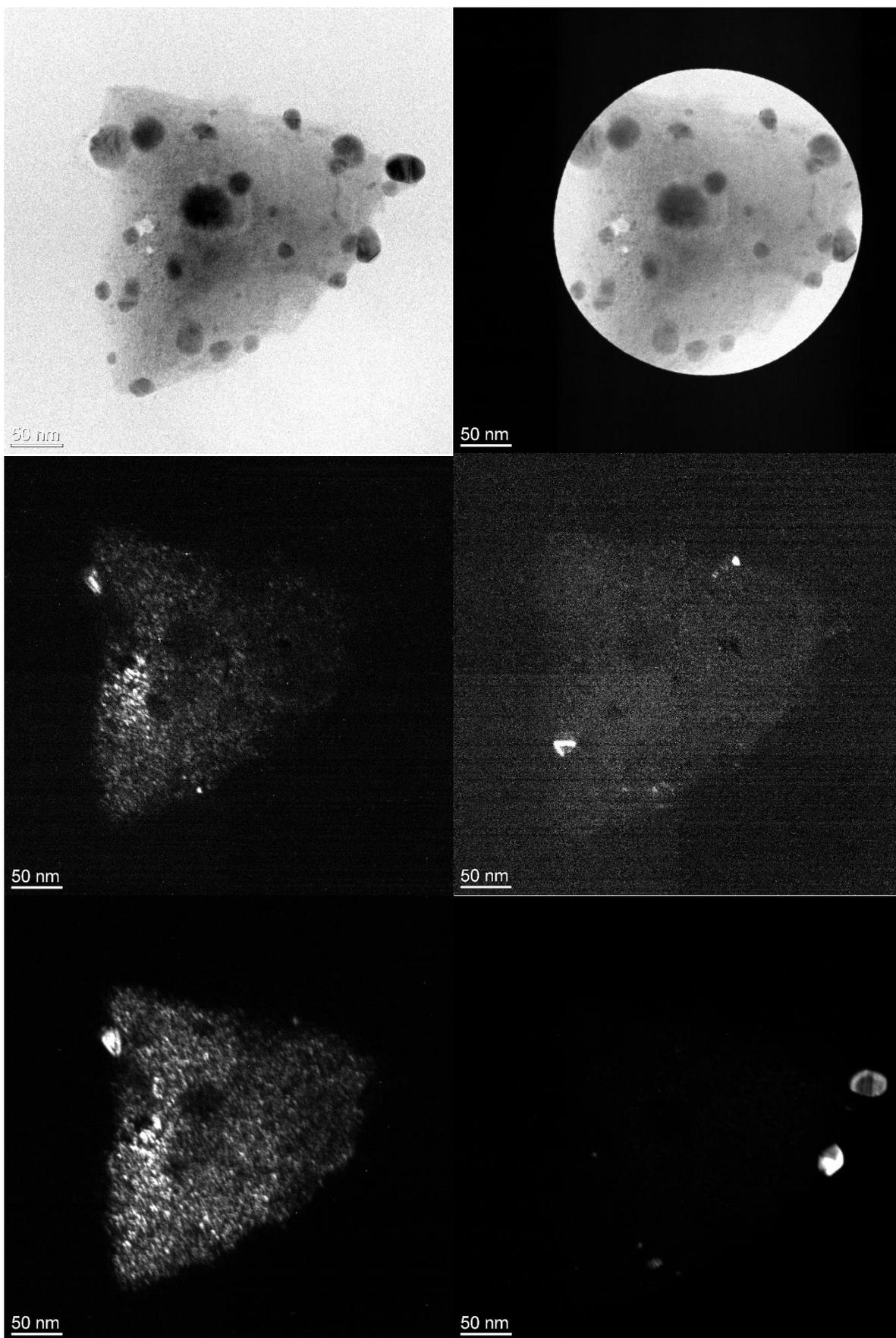


Рисунок 2 – ПЭМ-изображения частиц композита $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-Ag}$, полученного методом распылительной сушки и отожжённый в печи при температуре 300°C со скоростью 12 K/мин , суспензия получалась обратным осаждением $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ и AgNO_3 в NH_4OH

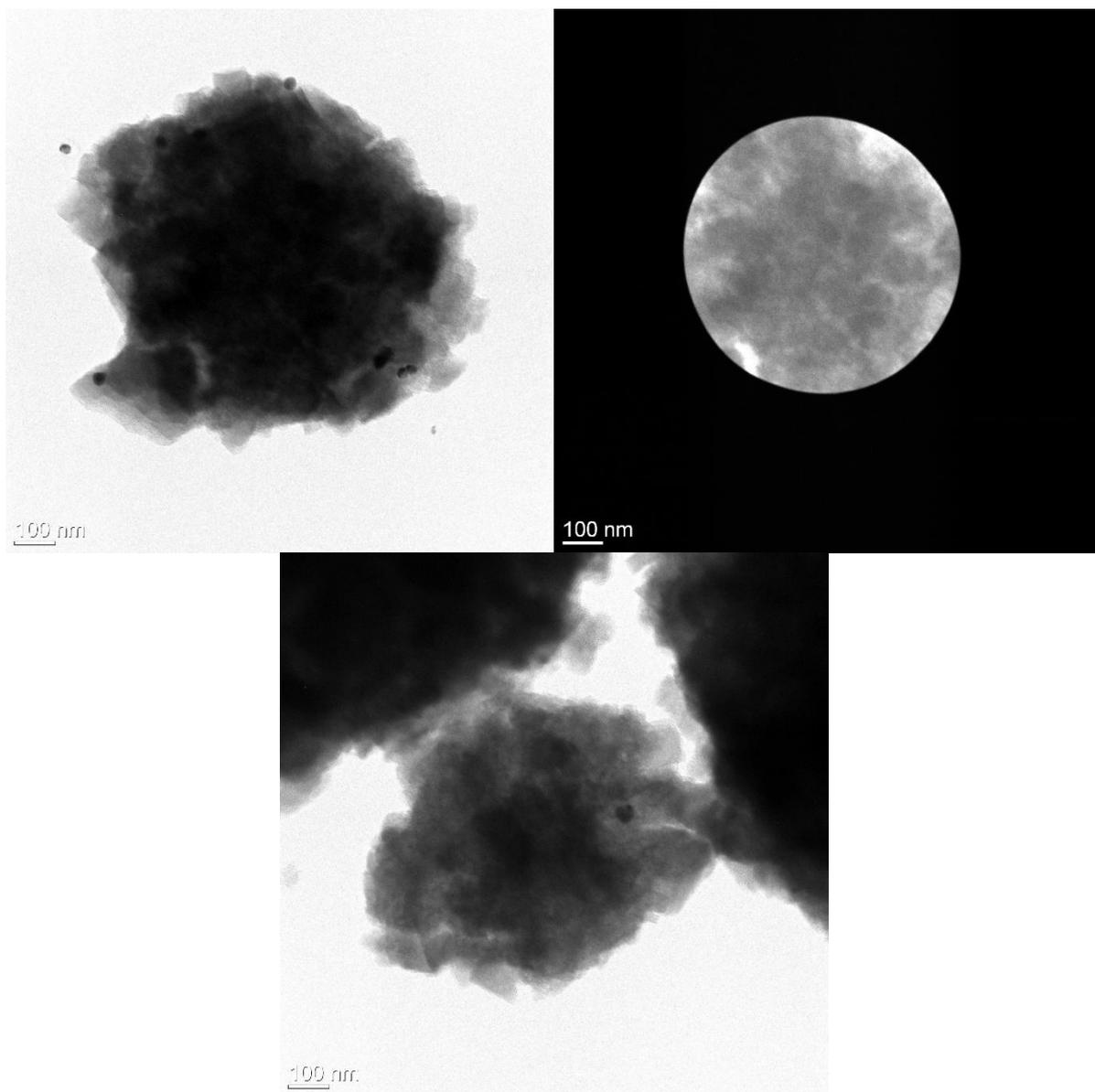


Рисунок 3 – ПЭМ-изображения частиц композита Al₂O₃-Ag, полученного методом распылительной сушки и отожжённый в печи при температуре 300°C со скоростью 12 К/мин, суспензия получалась обратным осаждением Al(NO₃)₃ и AgNO₃ в NH₄OH

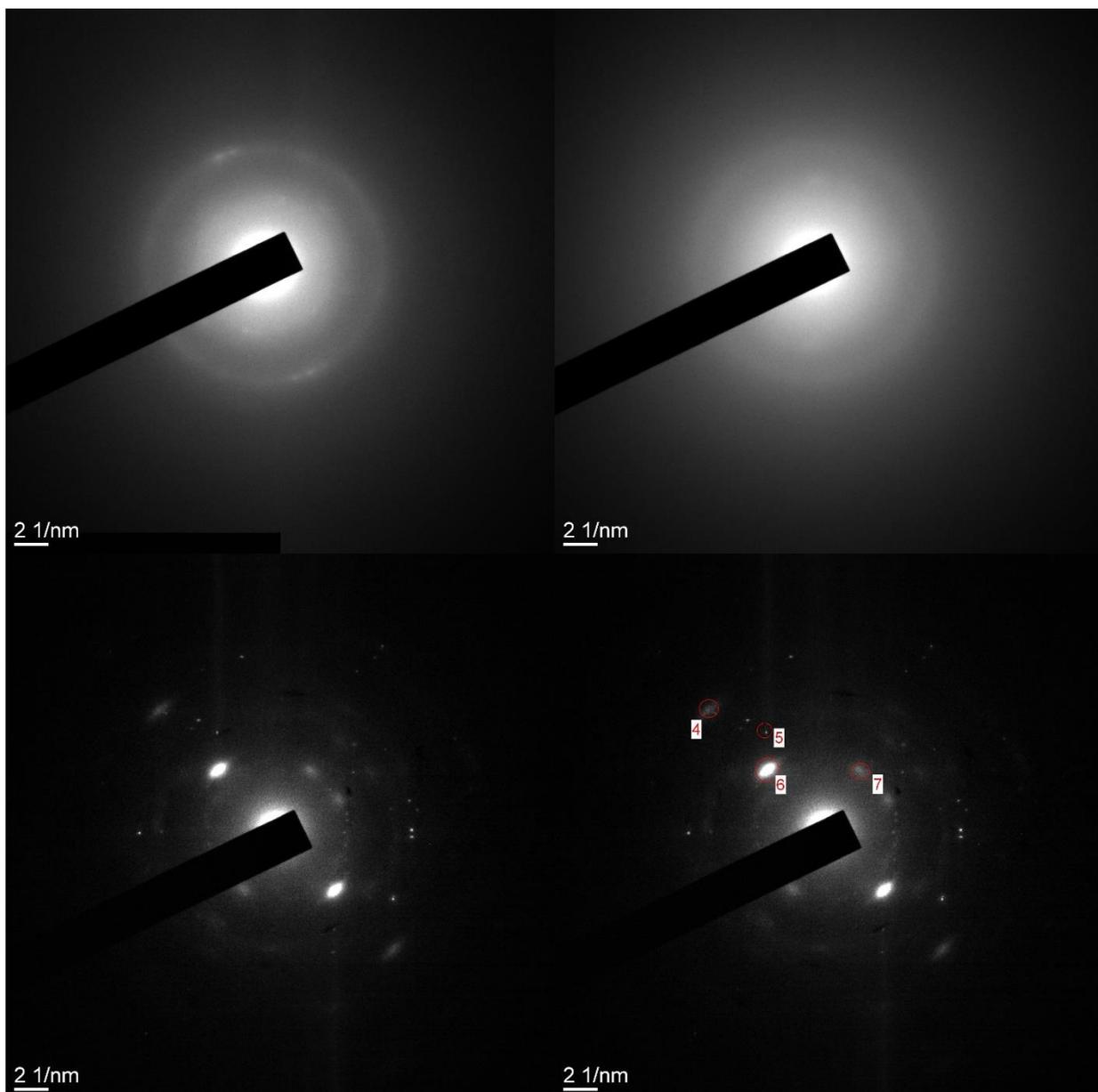


Рисунок 4 – Дифракционные картины образца $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-Ag}$, полученного методом распылительной сушки и отожжённый в печи при температуре 300°C со скоростью 12 K/мин , суспензия получалась обратным осаждением $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ и AgNO_3 в NH_4OH

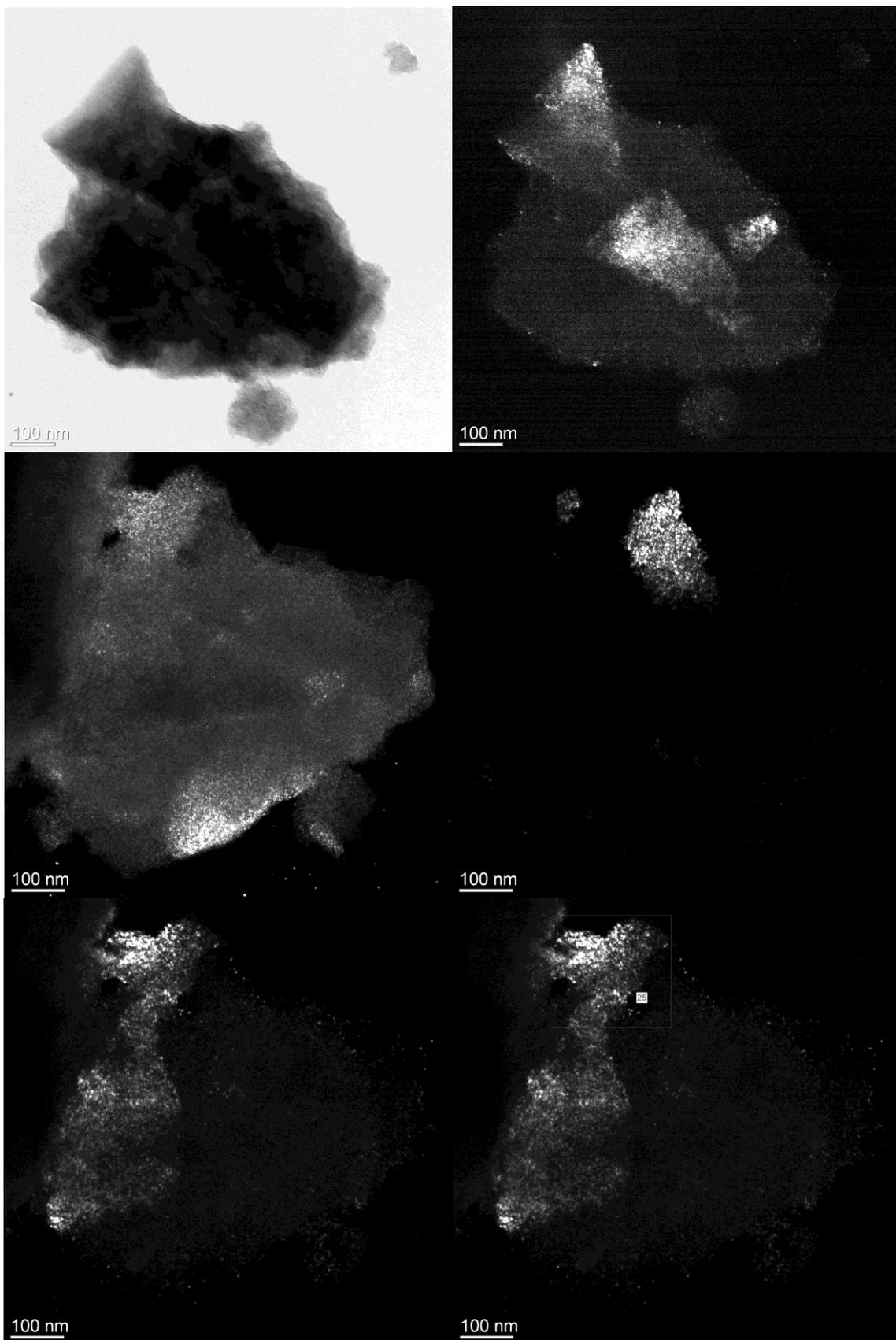


Рисунок 5 – ПЭМ-изображения частиц композита $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-Ag}$, полученного методом распылительной сушки и отожжённый в печи при температуре 600°C со скоростью 12 K/мин , суспензия получалась обратным осаждением $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ и AgNO_3 в NH_4OH

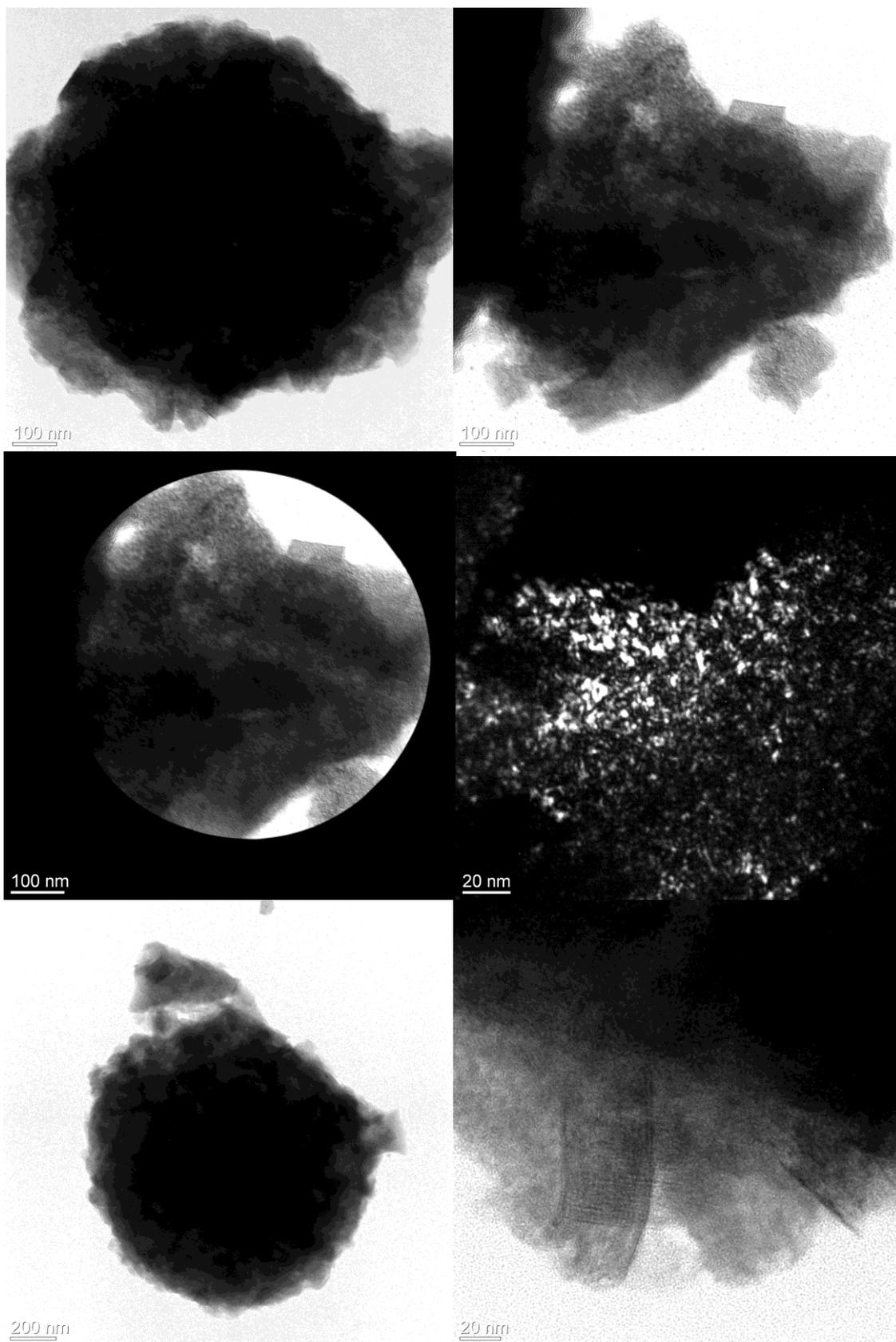


Рисунок 6 – ПЭМ-изображения частиц композита $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-Ag}$, полученного методом распылительной сушки и отожжённый в печи при температуре 600°C со скоростью 12 K/мин , суспензия получалась обратным осаждением $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ и AgNO_3 в NH_4OH

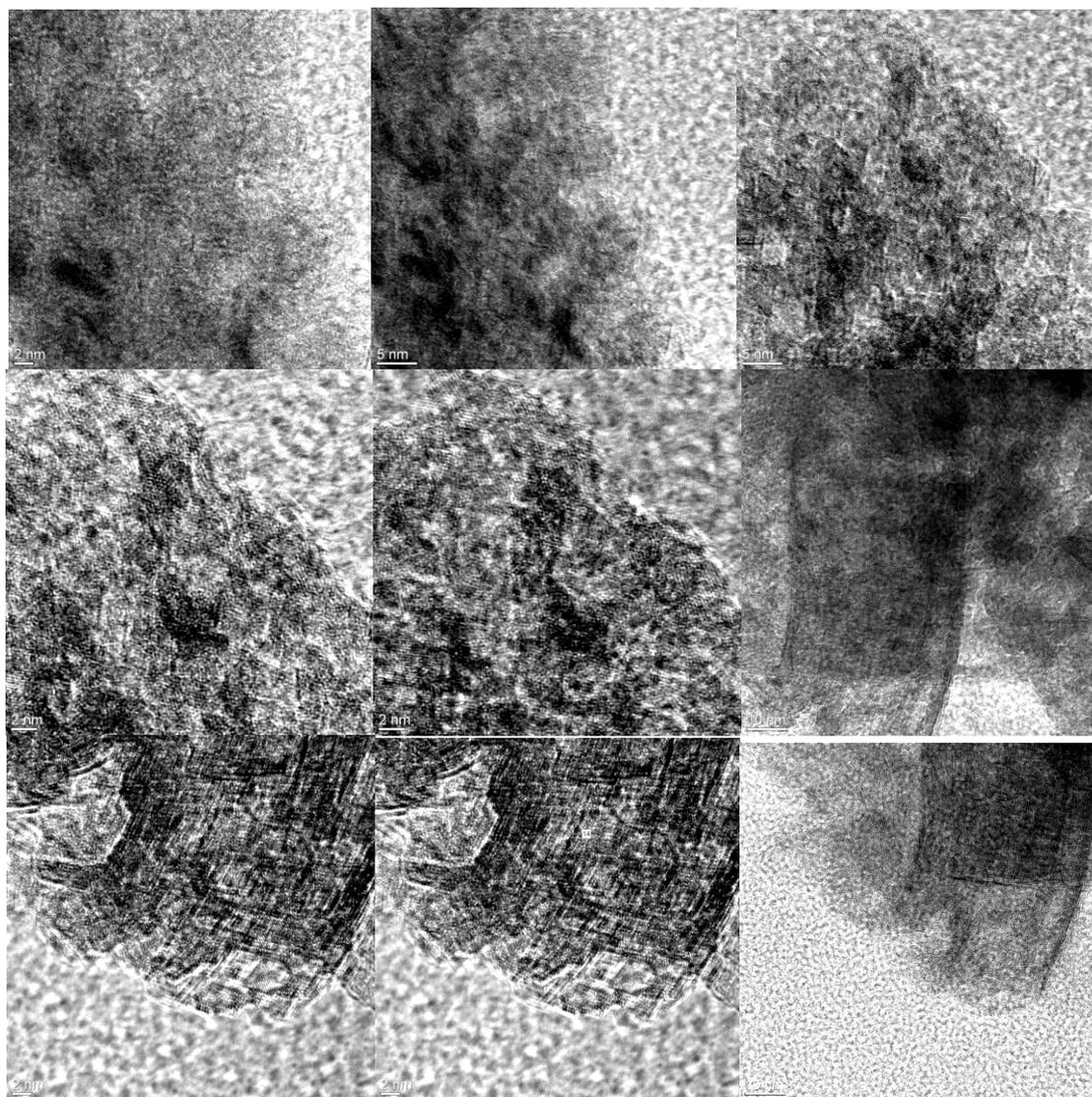


Рисунок 7 – ПЭМ-изображения частиц композита $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-Ag}$, полученного методом распылительной сушки и отожжённый в печи при температуре 600°C со скоростью 12 К/мин , суспензия получалась обратным осаждением $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ и AgNO_3 в NH_4OH

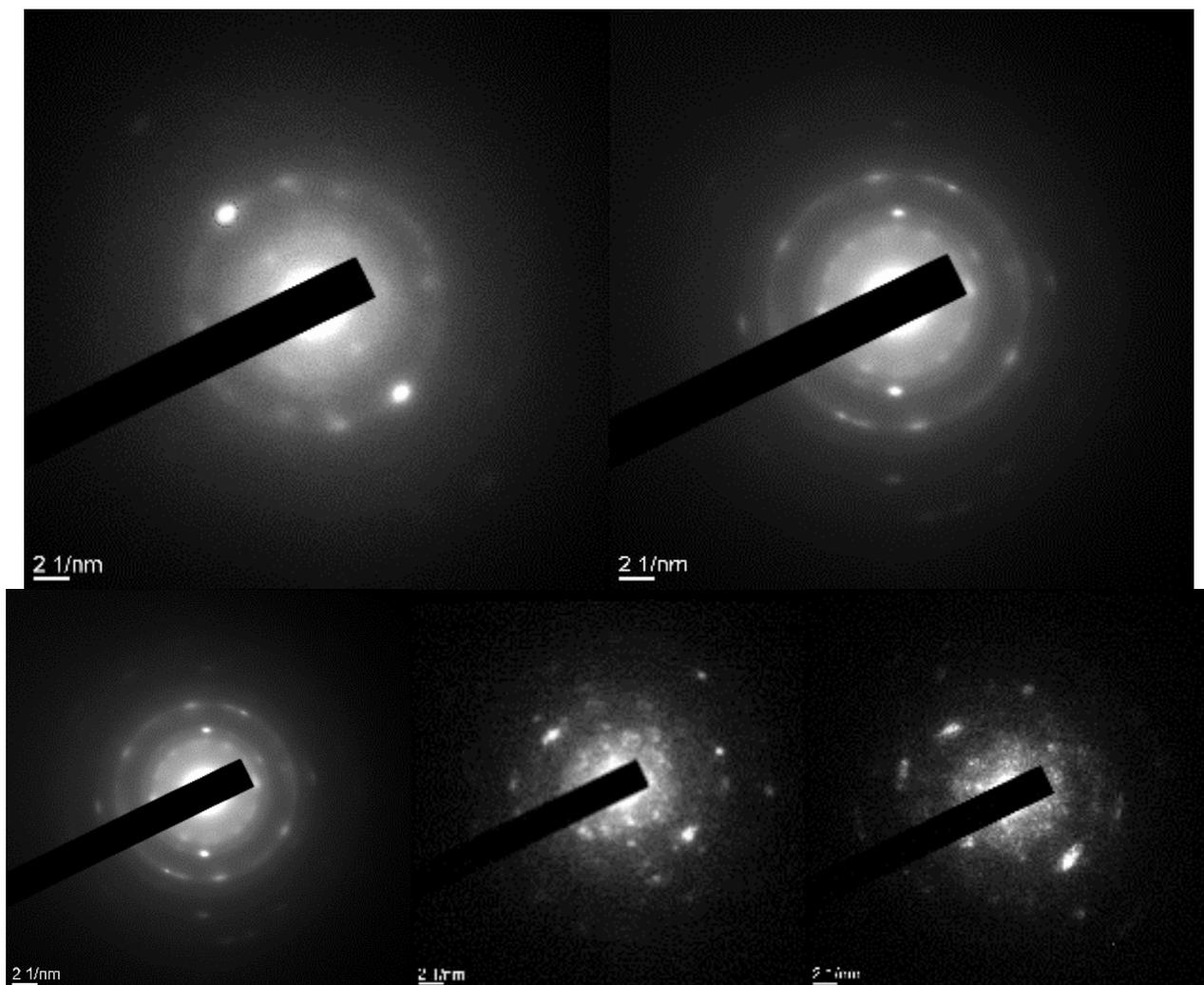


Рисунок 8 – Дифракционные картины частиц композита $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-Ag}$, полученного методом распылительной сушки и отожжённый в печи при температуре 600°C со скоростью 12 K/мин , суспензия получалась обратным осаждением $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ и AgNO_3 в NH_4OH

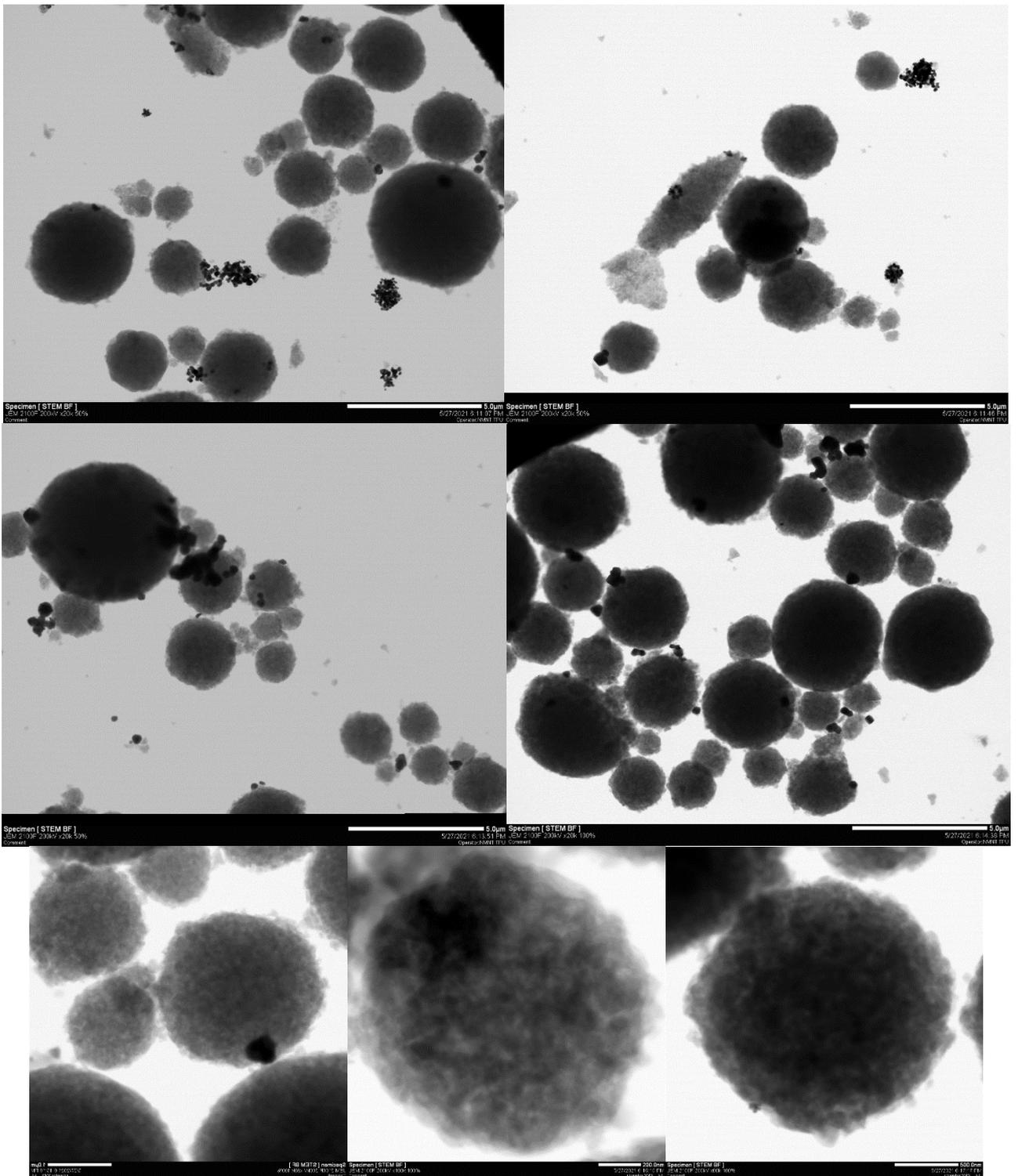


Рисунок 9 – ПЭМ-изображения частиц композита $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-Ag}$, полученного методом химического синтеза из AgNO_3 и осаждения на Al_2O_3 в $\text{H}_2\text{O}_{\text{дист}}$

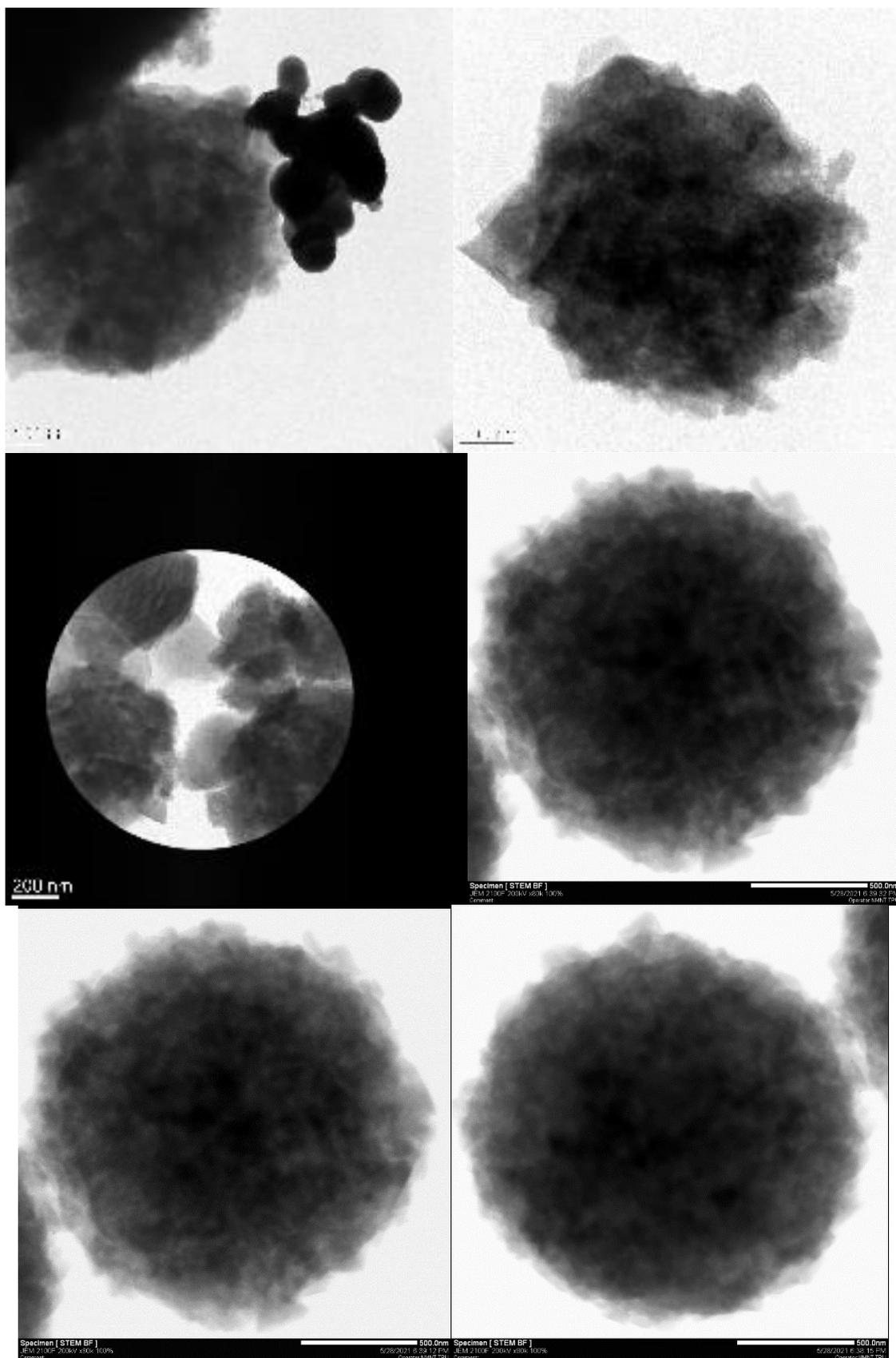


Рисунок 10 – ПЭМ-изображения частиц композита $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-Ag}$, полученного методом химического синтеза из AgNO_3 и осаждения на Al_2O_3 в $\text{H}_2\text{O}_{\text{дист}}$ с экстрактом листьев берёзы

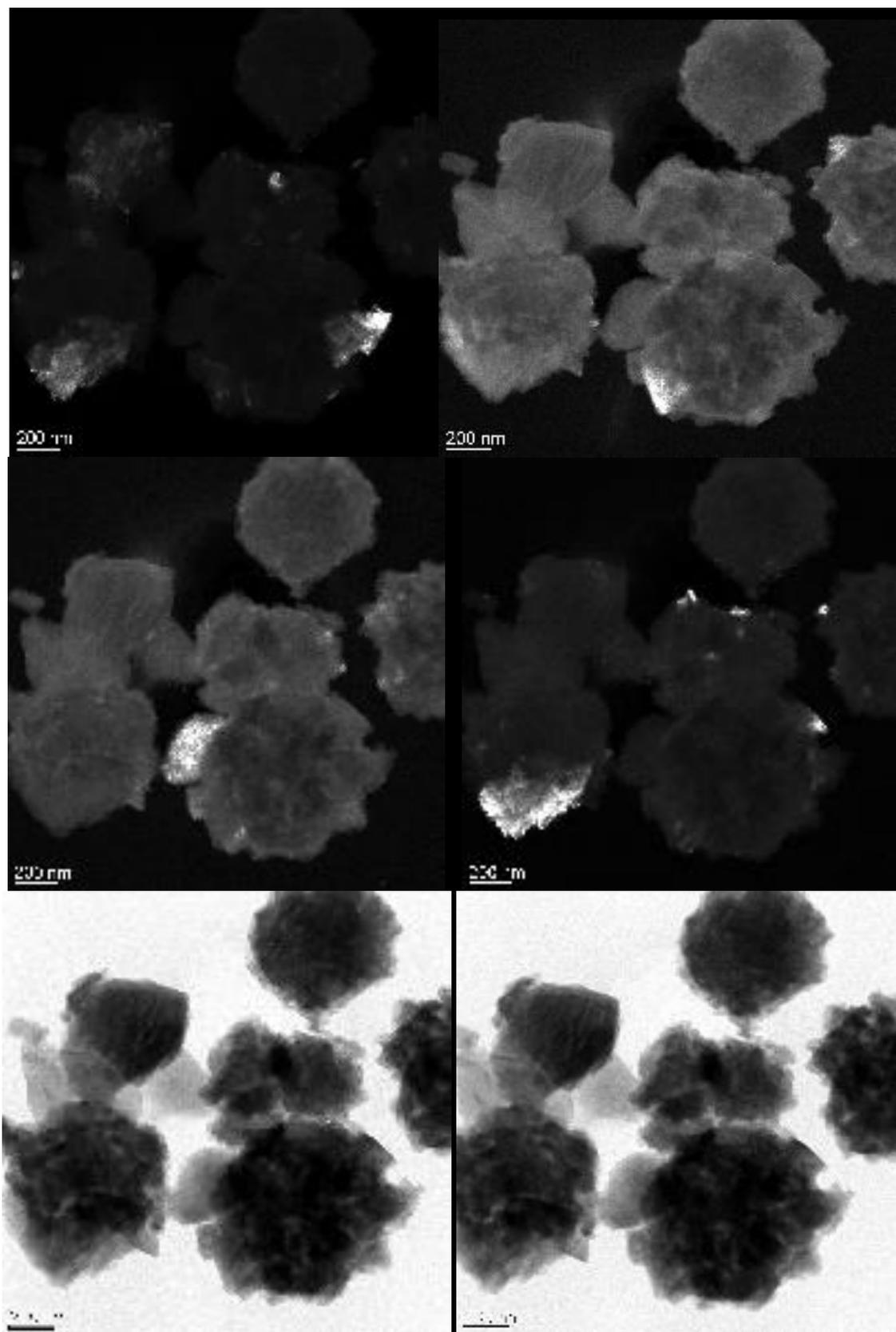


Рисунок 11 – ПЭМ-изображения частиц композита $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-Ag}$, полученного методом химического синтеза из AgNO_3 и осаждения на Al_2O_3 в $\text{H}_2\text{O}_{\text{дист}}$ с экстрактом листьев берёзы

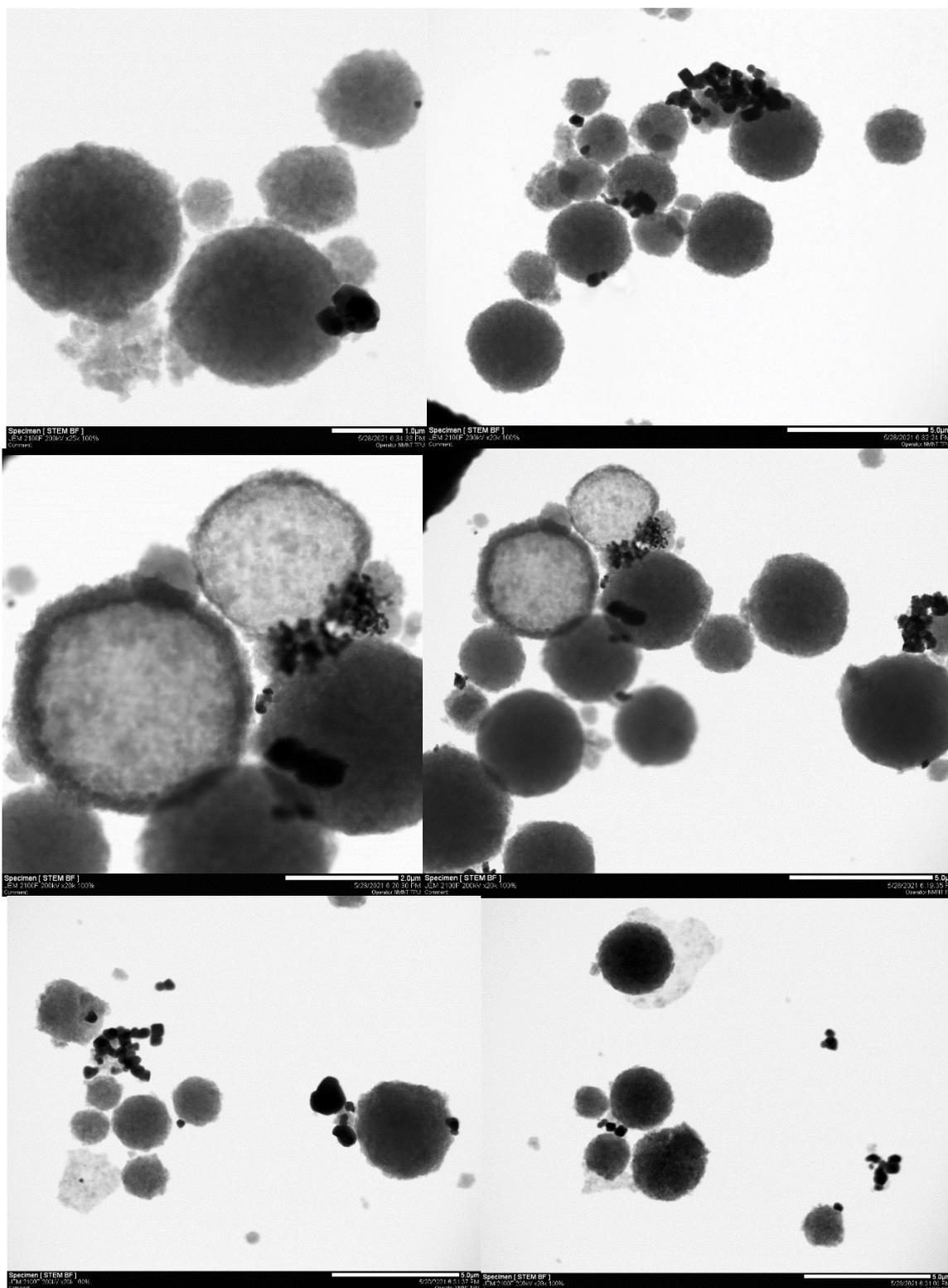


Рисунок 12 – ПЭМ-изображения частиц композита $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-Ag}$, полученного методом химического синтеза из AgNO_3 и осаждения на Al_2O_3 в $\text{H}_2\text{O}_{\text{дист}}$ с экстрактом листьев берёзы

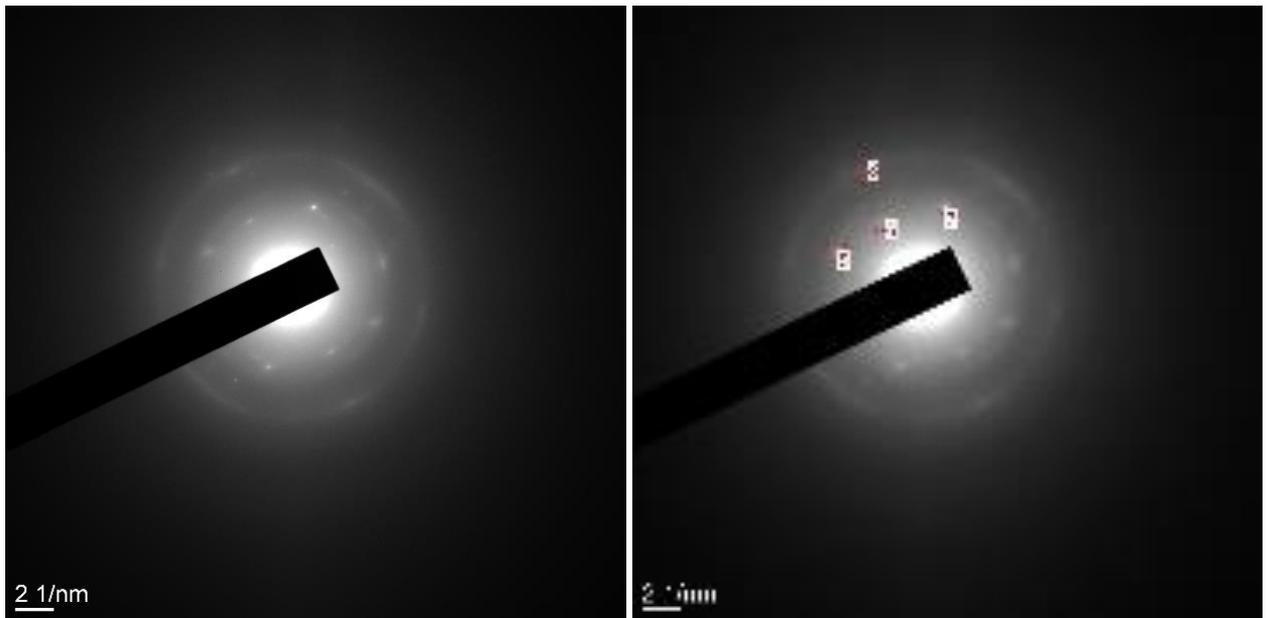


Рисунок 13 – Дифракционные картины частиц композита Al_2O_3 –Ag, полученного методом химического синтеза из $AgNO_3$ и осаждения на Al_2O_3 в $H_2O_{дист}$ с экстрактом листьев берёзы

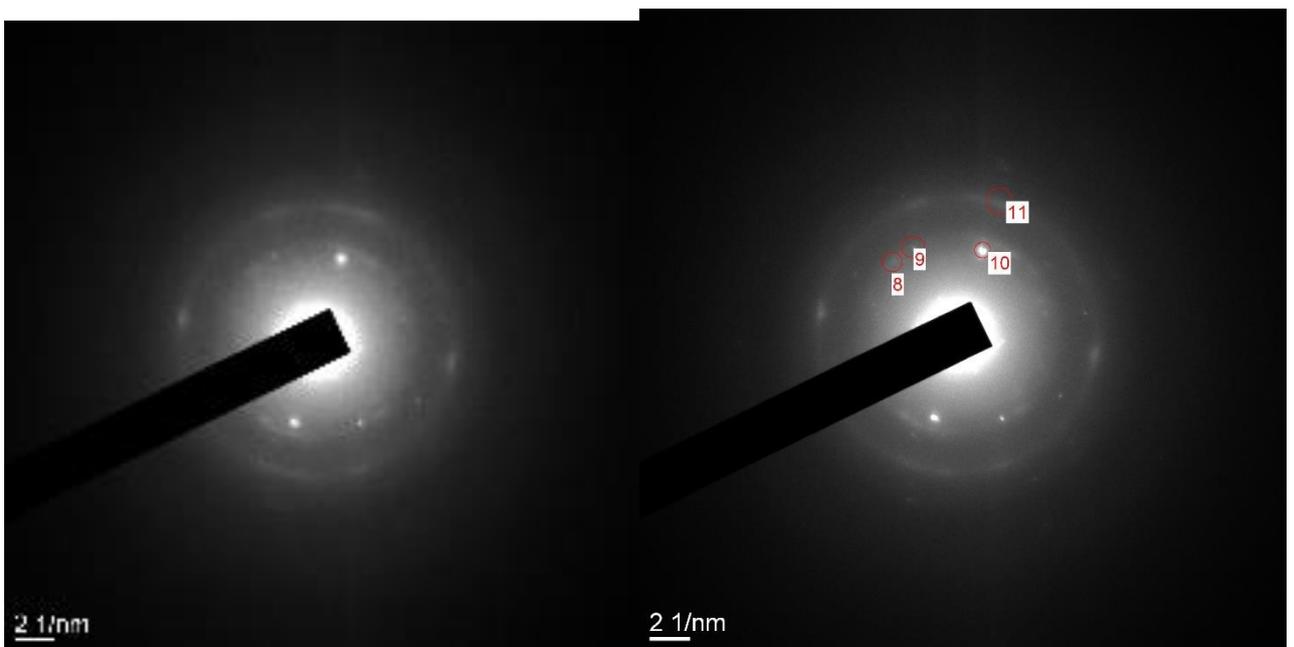


Рисунок 14 – Дифракционные картины частиц композита Al_2O_3 –Ag, полученного методом химического синтеза из $AgNO_3$ и осаждения на Al_2O_3 в $H_2O_{дист}$ и бутилацетате с экстрактом листьев берёзы

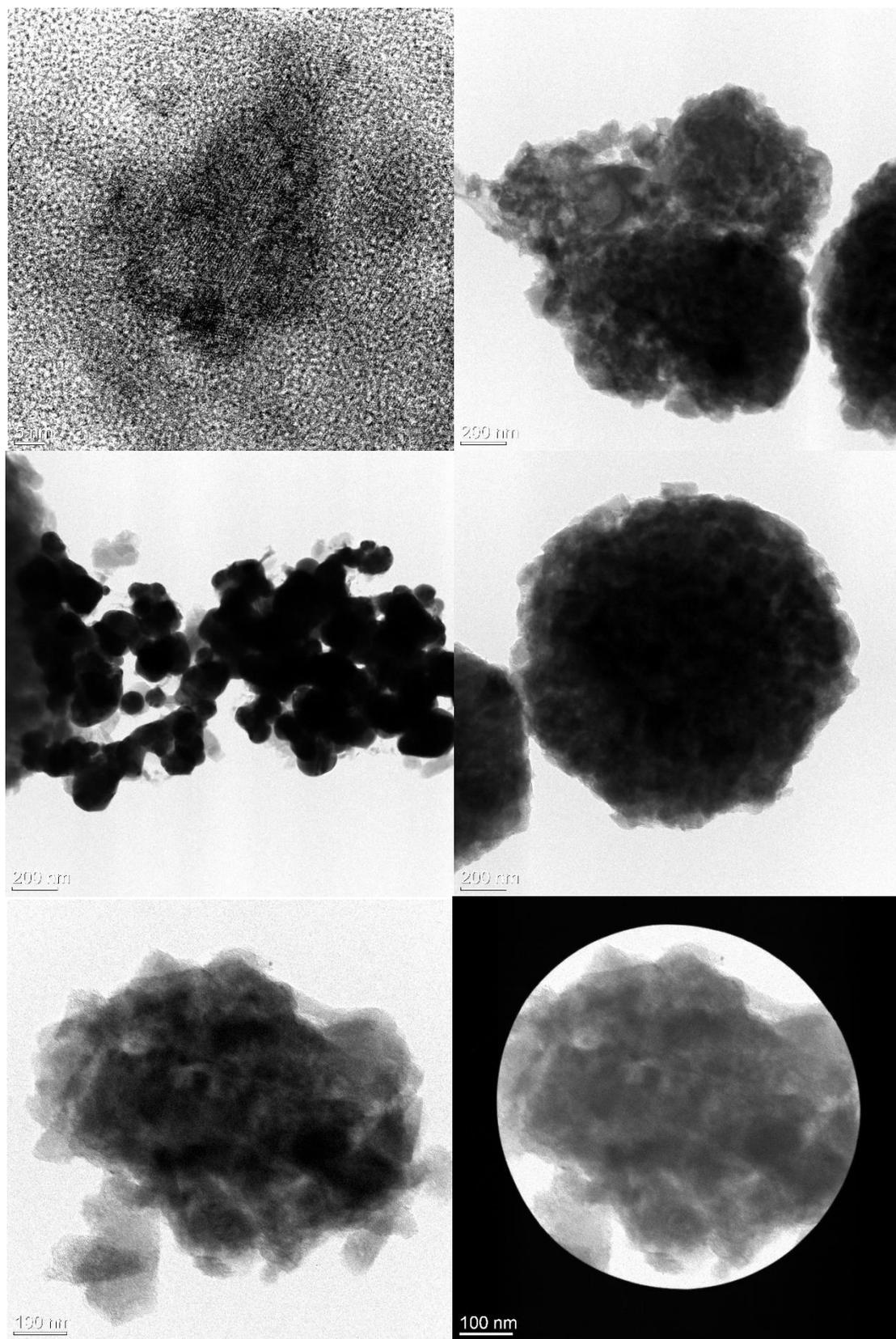


Рисунок 15 – ПЭМ-изображения частиц композита $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-Ag}$, полученного методом химического синтеза из AgNO_3 и осаждения на Al_2O_3 в $\text{H}_2\text{O}_{\text{дис}}^*$ и бутилацетате с экстрактом листьев берёзы

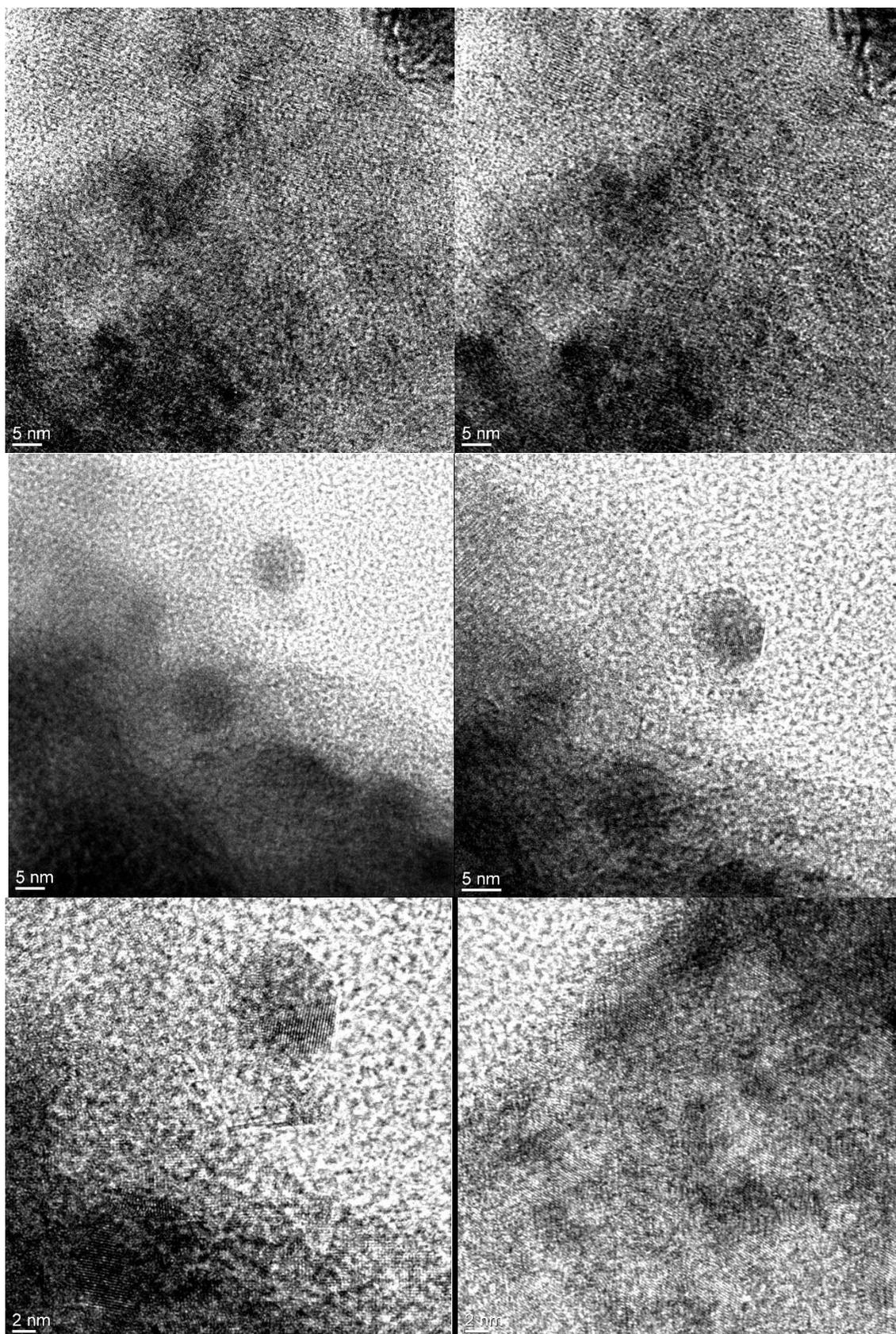


Рисунок 16 – ПЭМ-изображения частиц композита $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-Ag}$, полученного методом химического синтеза из AgNO_3 и осаждения на Al_2O_3 в $\text{H}_2\text{O}_{\text{дист}}$ и бутилацетате с экстрактом листьев берёзы

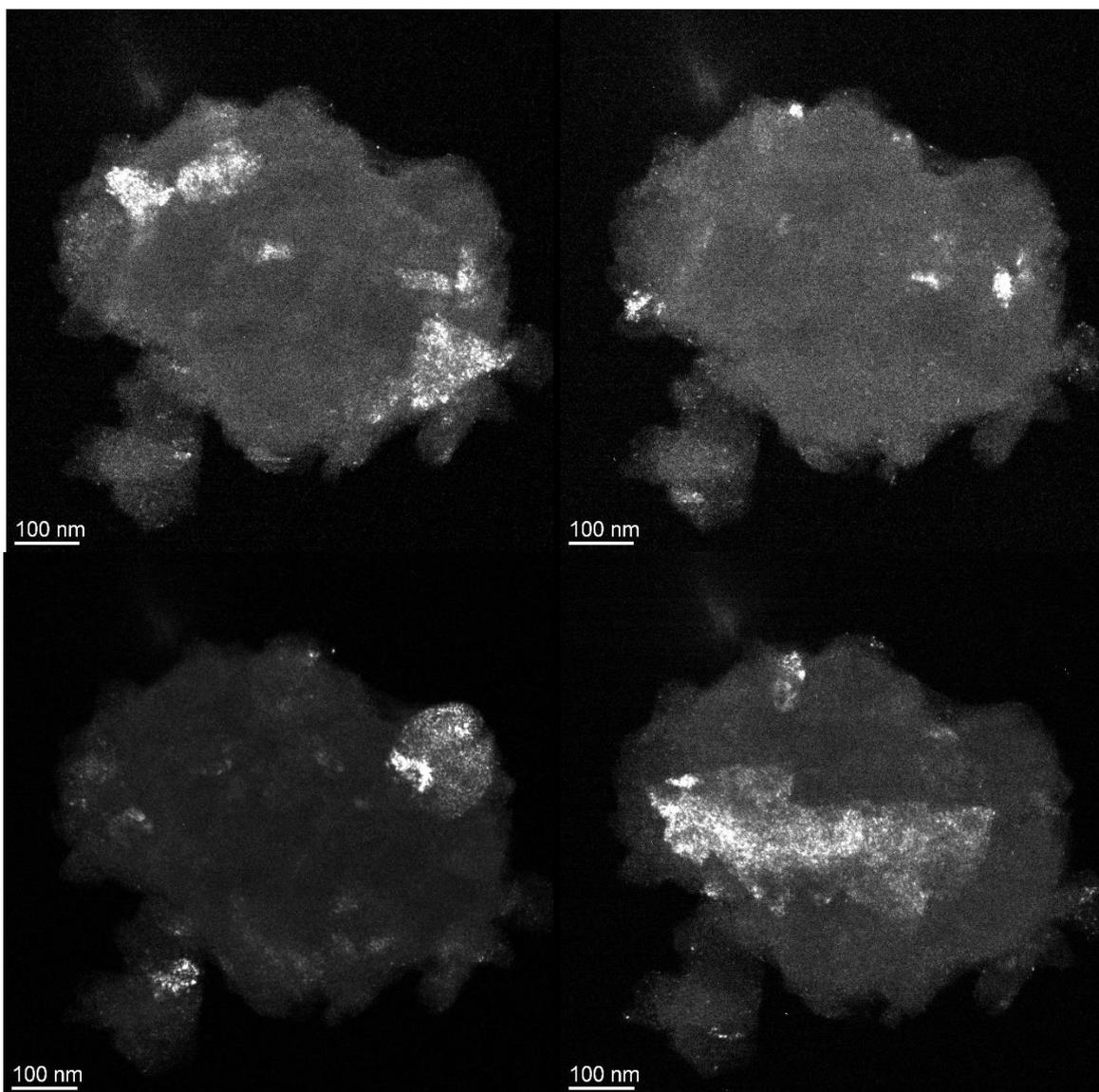


Рисунок 17 – ПЭМ-изображения частиц композита $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-Ag}$, полученного методом химического синтеза из AgNO_3 и осаждения на Al_2O_3 в $\text{H}_2\text{O}_{\text{дист}}$ и бутилацетате с экстрактом листьев берёзы