



**ДЕМЧЕНКО**

**Валерій Леонідович** — доктор хімічних наук, старший науковий співробітник Інституту хімії високомолекулярних сполук НАН України, провідний науковий співробітник відділу зварювання пластмас Інституту електрозварювання ім. Є.О. Патона НАН України

## МАТЕРІАЛИ ТА АДТИВНІ ТЕХНОЛОГІЇ ВИГОТОВЛЕННЯ ПОЛІМЕРНИХ ВИРОБІВ БІОМЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ

За матеріалами наукового повідомлення на засіданні Президії НАН України 29 червня 2022 року

*Розроблено срібловмісні плівкові матеріали та технологію 3D-друку виробів з них з антимікробною і протівірусною дією. Плівкові матеріали на основі біополімеру полілактиду отримували трьома способами: відновленням іонів Ag<sup>+</sup> за допомогою природних екстрактів; механічним змішуванням сформованих окремо наночастинок срібла з полімерною матрицею; напиленням наночастинок на поверхню полілактиду. З одержаних плівкових матеріалів виготовляли філаменти, за допомогою яких на 3D-принтері друкували полімерні вироби. Розроблені полімерні матеріали виявляють ефективну протимікробну дію щодо мікроорганізмів *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* та протівірусну активність щодо вірусу грипу А, вірусу простого герпесу 1 та аденовірусу серотипу 2. Встановлено, що наноконізити з наночастинками срібла меншого розміру виявляли вищу антимікробну та протівірусну дію. Усі досліджувані срібловмісні матеріали не чинили цитотоксичної дії на клітини MDCK, ВНК-21 та Нер-2, а також не проявляли цитотоксичного (мутагенного) ефекту при сумісному культивуванні з лімфоцитами периферичної крові.*

**Ключові слова:** полілактид, срібловмісні наноконізити, 3D-друк, структура, морфологія, антимікробна активність, протівірусна активність.

Незважаючи на швидкий прогрес у розробленні ліків і фармацевтичних технологій, інфекційні захворювання, спричинені мікроорганізмами й вірусами, залишаються однією з найбільших проблем охорони здоров'я у світі. Зокрема, розвиток таких мікроорганізмів, як *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, грибовий збудник *Candida albicans*, зумовлює їх стійкість до відомих антимікробних засобів. Поширення вірусних інфекцій, наприклад таких, як COVID-19, вірус грипу А, вірус простого герпесу 1, аденовірус серотипу 2, створює глобальні виклики для системи охорони здоров'я.

Отже, сьогодні є нагальна потреба в нових матеріалах з вищою антимікробною і протівірусною дією і водночас меншою токсичністю для людини й довкілля для застосування їх в екології, медицині, харчовій промисловості.

Останнім часом найбільшу увагу дослідників привертають полімерні нанокompозитні матеріали на основі полімерів природного походження, які містять наночастинки металів, наприклад срібла, міді чи оксиду цинку, що пов'язано з їх вираженими антимікробними та протівірусними ефектами [1–3].

Біополімер полілактид має значні переваги перед іншими полімерними матеріалами внаслідок його високої механічної міцності, біосумісності, нетоксичності. Слід зазначити, що полілактид завдяки своїм фізико-хімічним властивостям є також одним з найбільш придатних і перспективних матеріалів для 3D-друку.

3D-друк (або адитивне виробництво) останнім часом швидко розвивається і широко застосовується в різних галузях промисловості. Серед переваг адитивного виробництва можна назвати зменшення масових і виробничих витрат, можливість отримання з високою точністю складних за формою виробів, значне скорочення термінів виготовлення, виключення додаткових технологічних процесів і високу міцність матеріалу.

Метою пропонованої до розгляду роботи було розроблення срібловмісних матеріалів на основі біополімеру полілактиду і технології 3D-друку виробів з них, що мають антимікробну та протівірусну активність.

Загальну схему формування зразків срібловмісних матеріалів на основі біополімеру полілактиду можна представити так: на першому етапі формують полімерні плівки на основі полілактиду і наночастинок срібла. Далі плівкові матеріали переробляють на філамент, з якого потім за допомогою 3D-принтера друкують полімерні вироби.

Плівкові матеріали на основі полілактиду з наночастинками срібла формують трьома способами. За першим способом спочатку в полімерну матрицю вводять сіль срібла, а по-

тім іони срібла відновлюють з використанням природних екстрактів (зеленого чаю, імбиру, прополісу) або хітозану. Це — так званий метод *in situ*. Другий спосіб — *механічний* полягає в тому, що окремо формують наночастинки срібла та механічно змішують їх з розчином полілактиду. Третій спосіб — *напилення*, коли за допомогою спеціального пристрою наночастинки срібла зі срібної фольги напилюють на поверхню полілактиду.

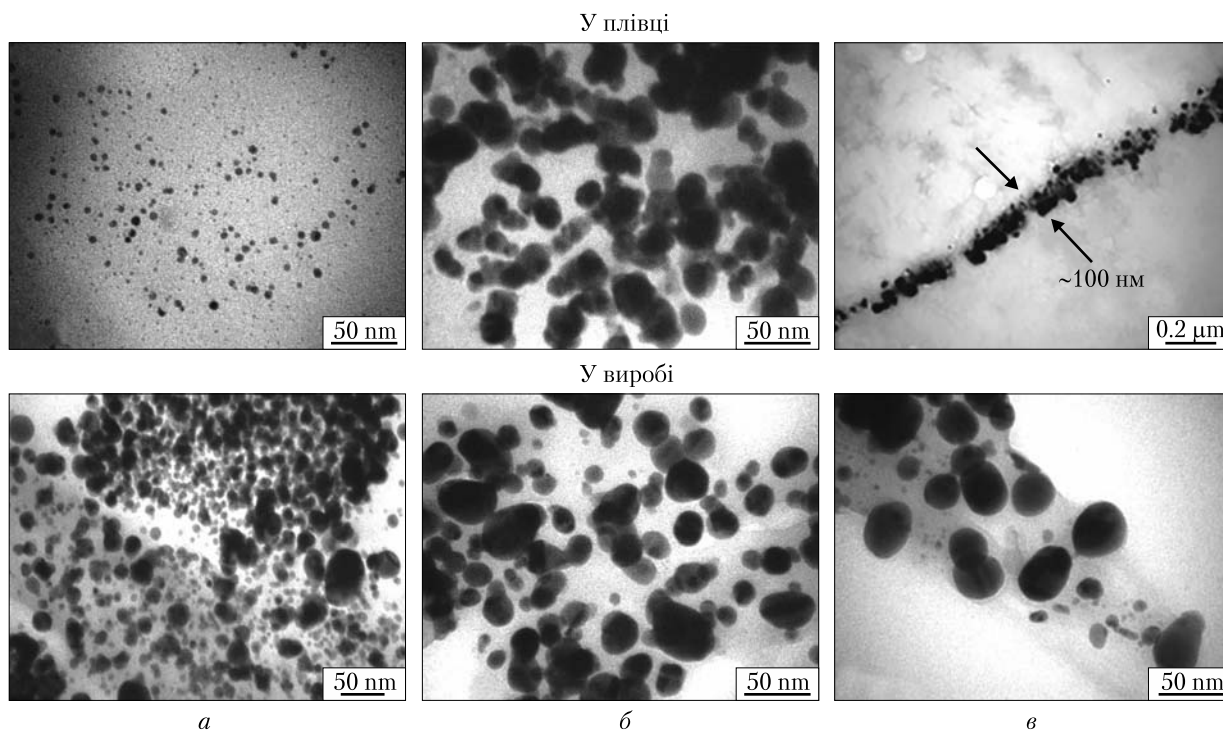
Отримані зазначеними вище способами плівкові матеріали далі переробляють на філамент, з якого на 3D-принтері друкують потрібні вироби.

Отримані вироби було досліджено сучасними методами ІЧ-спектроскопії, ширококутового розсіювання рентгенівських променів, трансмісійної електронної мікроскопії, диференціальної сканувальної калориметрії, термогравіметричного й термомеханічного аналізу та за допомогою механічних випробувань.

Наявність металічного срібла у зразках підтверджували методом ширококутового розсіювання рентгенівських променів.

За результатами дослідження морфології срібловмісних плівкових матеріалів було показано, що найменші за розміром наночастинки формуються у зразках, отриманих способом *in situ* при відновленні іонів  $Ag^+$  за допомогою екстракту зеленого чаю (середній розмір наночастинок становить 3,7 нм), а найбільші — у зразках, отриманих механічним способом (середній розмір наночастинок становить 16 нм). При напиленні наночастинок срібла на поверхню полілактиду протягом 5 хв утворюється шар наночастинок завтовшки близько 100 нм, середній розмір наночастинок у цьому шарі — 5,9 нм. Розрахунки свідчать, що наночастинки у зразках, отриманих способом *in situ*, мають найбільшу площу питомої поверхні  $S_{\text{пит}} = 154,59 \text{ м}^2/\text{г}$ , а в зразках, отриманих механічним способом та способом напилення, площа питомої поверхні становить 35,70 та 96,94  $\text{м}^2/\text{г}$  відповідно.

Аналіз мікрофотографій полімерних виробів, які були одержані з плівок, сформованих трьома різними способами, показав, що при



**Рис. 1.** Мікрофотографії TEM плівкових матеріалів ПЛА-Ag та виробів з них, отриманих за технологією 3D-друку: *a* – метод *in situ*; *б* – механічний спосіб; *в* – спосіб наплення

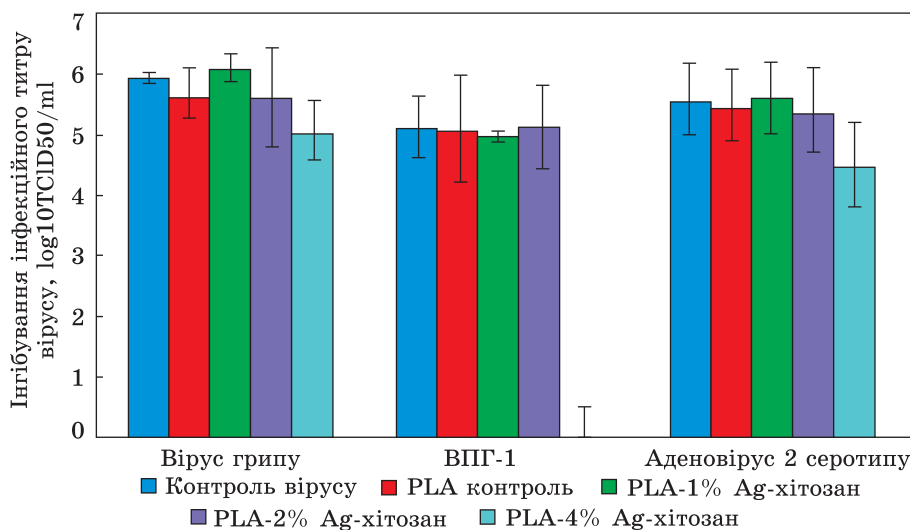
переробці плівок у виробі наночастинки срібла збільшуються (рис. 1).

Результати дослідження теплофізичних властивостей плівкових зразків на основі полілактиду і наночастинок срібла, проведеного методом диференціальної сканувальної калориметрії, свідчать, що на всіх термограмах є три температурні переходи, пов'язані зі склуванням, холодною кристалізацією та плавленням полілактидної матриці. Встановлено, що для зразків, отриманих механічним способом, у яких розмір наночастинок був найбільшим, підвищення їх концентрації не впливає на температуру склування полілактиду. Однак у нанокомпозитах, отриманих способом *in situ* і способом наплення, в яких розмір наночастинок був меншим, збільшення концентрації наночастинок приводить до зниження температури склування полілактиду, що вказує на сильну взаємодію їх з полілактидом унаслідок великої питомої поверхні.

Дослідження термостійкості срібловмісних зразків (плівкових матеріалів та полімерних виробів) показало, що термічна деструкція матеріалів починається після 300 °С.

Випробування антимікробних властивостей досліджуваних матеріалів щодо найпоширеніших мікроорганізмів – *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* (синьогнійна паличка) і *C. albicans* (дріжджоподібні гриби), показало, що зразки, отримані механічним способом з найбільшим розміром частинок, не виявляли активності щодо цих мікроорганізмів. Найвищу антимікробну активність продемонстрували зразки, отримані способом *in situ* з найменшим розміром частинок. Зокрема, для зразків полілактид–4 %Ag–хітозан діаметр зон пригнічення росту становив 25,8 мм для *S. aureus* і 25,0 мм для *E. coli*.

Було встановлено, що вироби, сформовані за технологією 3D-друку, проявляли меншу антимікробну дію порівняно з плівками, що



**Рис. 2.** Протівірусна активність нанокомпозитів ПЛА-Аг-хітозан щодо вірусу грипу, вірусу простого герпесу та аденовірусу

може бути пов'язано зі збільшенням розмірів наночастинок срібла у процесі переробки плівок у полімерні вироби.

Також було проведено дослідження протівірусної активності зразків щодо вірусу герпесу, вірусу грипу та аденовірусу. Як і у випадку мікроорганізмів, найвищу протівірусну активність показали зразки, отримані способом *in situ*, тобто зразки з найменшим розміром частинок (рис. 2).

Вивчення цитотоксичних властивостей зразків на лініях стандартних клітин MDCK, ВНК та Нер-2 підтвердило, що вони не чинять токсичної дії: кількість живих клітин залишалася на рівні 80 % і більше.

Отже, в результаті проведених досліджень було розроблено нові срібломісні матеріали на основі біополімеру полілактиду і технологію 3D-друку виробів з них з ефективною антимікробною та протівірусною дією. Отримані матеріали мають перспективи застосу-

вання для покриття ран різного інфекційного походження, як пакувальні матеріали для тривалого і безпечного зберігання харчових продуктів, як антимікробні покриття в медичних і біологічних лабораторіях для забезпечення стерильних умов. На основі розробленої технології 3D-друку полімерних виробів можна виготовляти стерильні хірургічні інструменти: щипці, ручки скальпелів, затискачі, пінцети, що дає змогу зменшити ризик додаткового ушкодження тканин.

*Автор висловлює подяку доктору технічних наук М.В. Юрженку, кандидату технічних наук О.П. Масючок, доктору фізико-математичних наук Є.П. Мамуні, доктору хімічних наук С.В. Рябову, кандидату хімічних наук С.М. Кобилінському, кандидатам біологічних наук Н.П. Рибальченко, К.С. Науменко, С.Д. Загородній, О.М. Демченко.*

## REFERENCES

## [СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ]

1. Demchenko V., Riabov S., Sinelnikov S., Radchenko O., Kobylinskyi S., Rybalchenko N. Novel approach to synthesis of silver nanoparticles in interpolyelectrolyte complexes based on pectin, chitosan, starch and their derivatives. *Carbohydrate Polymers*. 2020. **242**: 116431. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116431>
2. Demchenko V., Rybalchenko N., Zahorodnia S., Naumenko K., Riabov S., Kobylinskyi S., Vashchuk A., Mamunya Ye., Iurzhenko M., Demchenko O., Adamus G., Kowalczyk M. Preparation, Characterization, Antimicrobial and Antiviral Properties of Silver-containing Nanocomposites based on Polylactic Acid–Chitosan. *ACS Applied Bio Materials*. 2022. **5**(6): 2576–2585. <https://doi.org/10.1021/acsabm.2c00034>
3. Demchenko V., Mamunya Ye., Kobylinskyi S., Riabov S., Naumenko K., Zahorodnia S., Povnitsa O., Rybalchenko N., Iurzhenko M., Adamus G., Kowalczyk M. Structure-Morphology-Antimicrobial and Antiviral Activity Relationship in Silver-Containing Nanocomposites Based on Polylactide. *Molecules*. 2022. **27**(12): 3769. <https://doi.org/10.3390/molecules27123769>

Valeriy L. Demchenko

Paton Electric Welding Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9146-8984>

## MATERIALS AND ADDITIVE TECHNOLOGIES

## FOR MANUFACTURING POLYMER PRODUCTS FOR BIOMEDICAL PURPOSES

According to the report at the meeting of the Presidium of the NAS of Ukraine, June 29, 2022

Silver-containing film materials and the technology of 3D printing of products from them with antimicrobial and antiviral effects have been developed. Film materials based on polylactide biopolymer (PLA) were created by the following methods: (1) reduction of Ag<sup>+</sup> ions using natural extracts; (2) mechanical mixing of individually formed silver nanoparticles with the polymer matrix; (3) sputtering of nanoparticles on the surface of PLA. Filaments, which were made from the obtained film materials, were used to print polymer products on a 3D printer. The developed polymer materials demonstrate effective antimicrobial activity against *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* and antiviral activity against influenza A virus, herpes simplex virus 1 and adenovirus serotype 2. It was found that nanocomposites with smaller silver nanoparticles exhibited higher antimicrobial and antiviral activity. All studied silver-containing materials did not have a cytotoxic effect on MDCK, BHK-21 and Hep-2 cells, and also did not show a cytotoxic (mutagenic) effect when co-cultivated with peripheral blood lymphocytes.

**Keywords:** polylactide; silver-containing nanocomposites; 3D printing; structure; morphology; antimicrobial activity; antiviral activity.