

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

შორენა ცხადაძე

ვერცხლის ნანონაწილაკების შემცველი ბიოკომპოზიტური  
ბაქტერიოციდული პრეპარატები ამინომჟავური  
ბიოდეგრადირებადი პოლიმერების საფუძველზე

სადოქტორო პროგრამა - ქიმიური და ბიოლოგიური ინჟინერია

შიფრი - 0410

წარმოდგენილია დოქტორის აკადემიური ხარისხის

მოსაპოვებლად

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

თბილისი, 0175, საქართველო

თებერვალი, 2018

საავტორო უფლება © 2018, ცხადაძე შორენა

# საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

## ქიმიური ტექნოლოგიის და მეტალურგიის ფაკულტეტი

ჩვენ, ქვემოთ ხელისმომწერნი ვადასტურებთ, რომ გავეცანით ცხადად შორენას მიერ შესრულებულ სადისერტაციო ნაშრომს დასახელებით: „ვერცხლის ნანონაწილაკების შემცველი ბიოკომპოზიტური ბაქტერიოციდული პრეპარატები ამინომჟავური ბიოდეგრადირებადი პოლიმერების საფუძველზე“ და ვაძლევთ რეკომენდაციას საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ქიმიური ტექნოლოგიის და მეტალურგიის ფაკულტეტის სადისერტაციო საბჭოში მის განხილვას დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად.

თარიღი

თანახელმძღვანელი: პროფ. რამაზ ქაცარავა

თანახელმძღვანელი: ასოც. პროფ. ნინო კუპატაძე

რეცენზენტი:

რეცენზენტი:

რეცენზენტი:

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

2018

ავტორი: ცხადაძე შორენა

დასახელება: ვერცხლის ნანონაწილაკების შემცველი  
ბიოკომპოზიტური ბაქტერიოციდული პრეპარატები  
ამინომჟავური ბიოდეგრადირებადი პოლიმერების  
საფუძველზე

ფაკულტეტი : ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის  
ფაკულტეტი

ხარისხი: დოქტორი

სხდომა ჩატარდა:

ინდივიდუალური პროვზებების ან ინსტიტუტების მიერ  
ზემომოყვანილი დასახელების დისერტაციის გაცნობის მიზნით მოთხოვნის  
შემთხვევაში მისი არაკომერციული მიზნებით კოპირებისა და გავრცელების  
უფლება მინიჭებული აქვს საქართველოს ტექნიკურ უნივერსიტეტს.

---

ავტორის ხელმოწერა

ავტორი ინარჩუნებს დანარჩენ საგამომცემლო უფლებებს და არც  
მთლიანი ნაშრომის და არც მისი ცალკეული კომპონენტების გადაბეჭდვა ან  
სხვა რაიმე მეთოდით რეპროდუქცია დაუშვებელია ავტორის წერილობითი  
ნებართვის გარეშე.

ავტორი ირწმუნება, რომ ნაშრომში გამოყენებული საავტორო  
უფლებებით დაცული მასალებზე მიღებულია შესაბამისი ნებართვა (გარდა  
ის მცირე ზომის ციტატებისა, რომლებიც მოითხოვენ მხოლოდ სპეციფიურ  
მიმართებას ლიტერატურის ციტირებაში, როგორც ეს მიღებულია  
სამეცნიერო ნაშრომების შესრულებისას) და ყველა მათგანზე იღებს  
პასუხისმგებლობას.

*„ ვუძღვნი ჩემს უსაყვარლეს ადამიანებს “*

## რეზიუმე

პათოგენური ბაქტერიების ახალი შტამები, რომლებიც მდგრადია პრაქტიკულად ყველა ანტიბიოტიკის მიმართ, თანამედროვე ფარმაციისა და ბიომედიცინის ერთ-ერთი ყველაზე პრობლემატური საკითხია. ბოლო ათწლეულში მრავალი სამეცნიერო ნაშრომი მიემდვნა მეტალთა ნანონაწილაკების სინთეზს და მათი ანტიბაქტერიული თვისებების შესწავლას. ეფექტურ ანტიბაქტერიულ პრეპარატთა ჩამონათვალში ყველაზე პერსპექტიულია ვერცხლის ნანონაწილაკები (AgNPs). ანტიბაქტერიული თვისებების მქონე, მდგრადი და სასურველი ზომების AgNPs-ის შემცველი პოლიმერული ნანოკომპოზიტების მიღება უმნიშვნელოვანესი ტექნოლოგიური გამოწვევაა. ლოგიკურია, რომ დღეისათვის დიდი ძალისხმევაა ფოკუსირებული AgNPs-ის შერწყმაზე პოლიმერებთან. ამგვარი შერწყმის შედეგად მიიღება მდგრადი ანტიბაქტერიული ნანოკომპოზიტები ახალი თვისებებით, რაც მიუწვდომელია ცალკე აღებული კომპონენტისთვის.

აღნიშნული სამუშაო ეძღება AgNPs-ის შემცველი ანტიბაქტერიული პრეპარატების მიღებას ენერჯის იაფი წყაროს - დღის სინათლის გამოყენებით მასტაბილიზირებული აგენტების - პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონის (PVP,  $M_w=40,000$ , Sigma-Aldrich) და ჩვენს მიერ სინთეზირებული ორიგინალური ამინომჟავური ბიოდეგრადირებადი პოლიმერების, პოლი-ესტერამიდის (PEA,  $M_w=48,100$ , საქართველოში რეგისტრირებული პრეპარატ “კოლადერმის” ძირითადი ინგრედიენტი) და პოლიესტერ-შარდოვანას (PEU, დაბალმოლეკულური 1L6(low)  $M_w=46,600$  და მაღალმოლეკულური 1L6(high)  $M_w=8,500$ ) თანაობისას. AgNPs-ს ვილებდით ვერცხლის ნიტრატის ( $\geq 99,0\%$ , Sigma-Aldrich) ფოტოქიმიური (დღის სინათლით დასხივებით) აღდგენით ეთანოლის (96,0%) არეში, რისთვისაც აღნიშნულ ხსნარს ვდგამდით ფანჯრის რაფაზე. ამ შემთხვევაში ფანჯრის მინა ასრულებდა შუქფილტრის როლს, რამეთუ იგი ატარებს მხოლოდ სპექტრის ხილულ ნაწილს და არ ატარებს მოკლეტალღოვან ულტრაიისფერ გამოსხივებას.

კვლევის პირველ ეტაპზე მიზნად დავისახეთ AgNPs-ის მიღება უკვე ცნობილი მასტაბილიზირებული აგენტის PVP-ის გამოყენებით, რომელიც ამავდროულად ხასიათდება მაღალი ბიომეთავსებადობით, ფირწარმოქმნის უნარით და ხსნადობით ეთანოლში (ეთანოლში ხსნადობა აუცილებელი პირობაა AgNPs-ის სტაბილიზაციისათვის). ლიტერატურაში აღწერილია ფოტოქიმიური აღდგენა ულტრაიისფერი დასხივებით და მიკროტალღური დამუშავების მეთოდით. პროცესის ნაკლია, რომ მოითხოვს საკმაოდ ძვირადღირებულ დანადგარებს და გარკვეული სიფრთხილის დაცვას, რათა აირიდონ ეთანოლის აღუღება და ამოშრობა. ჩვენს მიერ შერჩეული მეთოდი კი ყურადღებას იპყრობს თავისი სიაფითა და სიმარტივით. გარდა ამისა შემოთავაზებული მეთოდი არის ეკოლოგიურად დამზოგი, ვინაიდან არ მოითხოვს ვერცხლის იონის ( $Ag^+$ ) ატომურ ვერცხლამდე ( $Ag^0$ ) აღსადგენად სპეციალური რეაგენტების (ხშირად ტოქსიკური) გამოყენებას, ვინაიდან ამ ფუნქციას ასრულებენ ეთილის სპირტის

მოლეკულები. მოვახდინეთ მიღებული ნანოსუსპენზიის კვლევა ულტრაიისფერი სპექტროსკოპიის გამოყენებით. ცნობილია, რომ AgNP წარმოადგენს პლაზმონს და აქვს შთანთქმის მაქსიმუმი ელექტრონულ სპექტრში დაახლოებით 400-460 ნმ დიაპაზონში, ნანონაწილაკის ზომისგან დამოკიდებულებით. მიღებული ნანოსუსპენზია დახასიათებულია ელექტრონული სპექტრომეტრით - AgNPs-ის პლაზმონის შთანთქმით და გამოირჩევა მდგრადობით - პრაქტიკულად არ იცვლის პარამეტრებს 1300-1400 სთ-ის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე, რაც პერსპექტულს ხდის მის პრაქტიკულ გამოყენებას.

მიუხედავად იმისა, რომ PVP არის კარგი მასტაბილიზირებელი აგენტი, ნანოკომპოზიტის მატრიქსის სახით მის გამოყენებას გააჩნია შეზღუდვები, როგორებიცაა მაღალი ხსნადობა წყალში (ადვილად გამოირეცხება ნანოკომპოზიტის ფირიდან) და არადეგრადირებადი ბუნება. აქედან გამომდინარე, ლოგიკური იყო შემდგომ ცდებში გამოგვეყენებინა ბიოდეგრადირებადი, ეთანოლში ხსნადი და წყალში უხსნარი პოლიმერები - პოლიესტერამიდი და პოლიესტერმარდოვანა, რომლებიც PVP-ს მსგავსად ჯაჭვში შეიცავენ ნანონაწილაკის მასტაბილიზირებელ ამიდურ ჯგუფების აზოტის ატომებს. მნიშვნელოვანია, რომ აღნიშნული პოლიმერების „საშენ ბლოკებად“ გამოყენებულია არატოქსიკური ნივთიერებები - ამინომჟავა ლეიცინი და ალიფატური ნივთიერებები - 1,6-ჰექსანდიოლი და სებაცინის მჟავა. კვლევის აღნიშნულ ეტაპზე დავადგინეთ, რომ PEA-სა და PEU-ს შორის AgNPs-ის საუკეთესო მასტაბილიზირებელია PEA, რომელიც ამავდროულად იძლევა განმეორებად შედეგებს, ხოლო PEU (როგორც დაბალ, ასევე მაღალმოლეკულური) ნაკლებად ეფექტური აღმოჩნდა როგორც AgNPs-ის ჩამოყალიბება - სტაბილიზაციის, ასევე შედეგების სტაბილურობის თვალსაზრისით. შესაბამისად შემდგომი კვლევები გავაგრძელებთ PEA თანაობისას მიღებულ ნანონაწილაკებზე. შევისაწავლეთ მიღებული AgNPs-ის მახასიათებლები. განვსაზღვრეთ ნანონაწილაკების ზომები დინამიკური შუქგაბნების მეთოდით (DSL) და დავადგინეთ, რომ ჩამოყალიბებული ნანონაწილაკების საშუალო ზომა არის 50 ნმ (დასხივების დრო - 24 სთ), რაც არ გამოირიცხავს სასურველი ზომის ( $\leq 10$  ნმ) ნაწილაკების არსებობას. ტრანსმისიური ელექტრონული მიკროსკოპიით (TEM) გამოკვლევამ კი დაადასტურა, რომ ნარევი საკმაოდ 10 ნმ-ზე ნაკლები ზომის ნაწილაკები.

განხორციელებული კვლევების საფუძველზე შეიძლება დავასკნათ, რომ რომ შესწავლილ პოლიმერებს შორის AgNPs-ის საუკეთესო მასტაბილიზირებელია PVP, ხოლო გამოყენებულ ბიოდეგრადირებად პოლიმერებს შორის როგორც AgNPs-ის ზომის, ასევე შედეგების სტაბილურობის თვალსაზრისით - PEA, რომელიც ასრულებს AgNPs-ის მასტაბილიზირებელ ფუნქციას, მაგრამ აშკარად ჩამორჩება PVP-ს. აღნიშნულის გათვალისწინებით გადავწყვიტეთ ამ პოლიმერების დადებითი თვისებების შერწყმა - მათი ნარევის გამოყენება AgNPs-ის შემცველი ბიოკომპოზიტების მისაღებად. ნარევი ვერცხლის ნიტრატის შემცველობა იცვლებოდა 5-დან 50 მგ-მდე, ხოლო პოლიმერების

თანაფარდობა (50:50) და ეთანოლის მოცულობა (20 მლ) იყო მუდმივი. ამგვარად, პოლიმერული ნარევის ერთი კომპონენტი - PEA განაპირობებს ნანოკომპოზიტს ბიოდეგრადაციის უნარს და ფირის ზედაპირიდან AgNP-ის უწყვეტ გამოყოფას, ხოლო PVP - ნაწილაკების უკეთესად ფორმირებას და სტაბილიზაციას. დავადგინეთ, რომ ნარევი ვერცხლის ნიტრატის რაოდენობის შემცირება ხელს უწყობს მცირე (სასურველი) ზომის AgNPs-ის წარმოქმნას. სასურველი ზომის AgNPs-ის მისაღებად უპირატესია ვერცხლის ნიტრატის დაბალი კონცენტრაცია (0,50 – 0,25 მგ/მლ) და ექსპოზიციის მაღალი ხანგრძლივობა (14-20 დღე, სინათლე-სიბნელის ციკლის გათვალისწინებით). შევისწავლეთ ნანოსუსპენზიებში AgNPs-ის ზომები TEM-ით. გამოკვლევამ დაადასტურა, რომ ორივე ნარევი საკმაოდ  $\leq 10$  ნმ და ნაკლები ზომის ნაწილაკები, რომლებიც ლიტერატურული მონაცემების თანახმად, განაპირობებენ AgNPs-ის ბაქტერიციდულ აქტივობას. მიღებული ნანოსუსპენზიების დასხმით გლუვ, ჰიდროფობურ ზედაპირზე და სპირტის აორთქლებით დავამზადეთ AgNPs-ის შემცველი ნანობიოკომპოზიტური ფირები და შევისწავლეთ *in vitro* ბაქტერიციდული აქტივობა შემდეგ შტამებზე: *Staphylococcus aureus*, *E.coli* და *Bacillus cereus*, რომლებიც არიან ქირურგიული ინსტრუმენტების და ასევე ზედაპირული ჭრილობების დაბინძურების ძირითადი წყარო.

ამგვარად, დამუშავებულია ერთსაფეხურიანი, იაფი და მარტივი ფოტოქიმიური აღდგენის მეთოდი დღის სინათლის გამოყენებით, რომელიც საშუალებას იძლევა მივიღოთ სასურველი ზომის ( $\leq 10$  ნმ) AgNPs, რომლებსაც გააჩნიათ პრაქტიკული გამოყენების მაღალი პოტენციალი ბაქტერიციდული პრეპარატების სახით. შევისწავლეთ ნანონაწილაკების წარმოქმნის ოპტიმალური დრო და მათი მდგრადობა (ნანონაწილაკების აგრეგაცია დროში) ოპტიკური სიმკვრივისა და პლაზმონის შთანთქმის მაქსიმუმის ცვლილებით, ზომები, ფორმა და ბაქტერიციდული აქტივობა. შევნიშნავთ, რომ დღის სინათლის გამოყენებით AgNPs-ის მიღება PVP-ს ბაზაზე ჩვენს მიერ განხორციელებულია პირველად. ასევე პირველადაა გამოყენებული ბიოდეგრადირებადი PEA და PEU საწყის, AgNPs-ის ფორმირების ეტაპზე ნაწილაკების მასტაბილიზირებელ პოლიმერებად, ხოლო საბოლოოდ კი მატრიქსებად მიზნობრივი ბიოკომპოზიტებისათვის.

## Abstract

Antibiotic resistant new strains of pathogenic bacteria are one of the main problem for modern pharmacy and biomedicine. During the last decade, a lot of scientific works have been dedicated to synthesis of metal nanoparticles and study of their antimicrobial effect. Silver nanoparticles (AgNPs) can be considered as the most promising in the list of effective antimicrobial drug products. Formation of polymeric nanocomposites, containing antimicrobial AgNPs of desirable size, is a significant technological challenge.

The current work describes formation of bactericidal agents containing AgNPs using the cheap source of energy – the day light, in presence of stabilizing agents – Poly-N-vinyl-pyrrolidone (PVP, Mw=40,000, Sigma-Aldrich) and original biodegradable amino-acidic polymers - Polyesteramide, synthesized by our team (PEA, Mw=48,100) (API of drug product Coladerm, registered in Georgia) and Polyester-urea (PEU - 1L6(low) Mw=46,600 and 1L6(high) Mw=8,500). AgNPs were obtained by photochemical reduction (using daylight irradiation) of silver nitrate ( $\geq 99,0\%$ , Sigma-Aldrich) in ethanol solution (96,0%). For this, the solution was placed on the windowsill. In this case, the window glass acted as optical filter as far as it transmitted only the visible part of spectrum rather than the short-wave UV.

At the initial stage of the research, AgNPs were fabricated using PVP as stabilizing agent. PVP is biocompatible, film-forming polymer and it is soluble in ethanol (solubility in ethanol is a precondition for stabilization of AgNPs). The references describe photochemical recovery by UV radiation and microwave processing. Main limitation of the process is that it requires expensive equipment and caution to avoid boiling and drying of ethanol.

The method which we have chosen is attractive because of its cheapness and simplicity. In addition, the proposed method is environmentally friendly as far as it does not need the use of specific reagents (often toxic) to reduce silver ion ( $\text{Ag}^+$ ) to atomic silver ( $\text{Ag}^0$ ) in given case it is the function of ethyl alcohol molecules. It is well known that AgNP is a Plasmon and its maximum absorbance in electronic spectrum is within approximately 400-460 nm, depended on the size of nanoparticles. The obtained nano-suspension was characterized by UV spectroscopy. Actually, it does not change the parameters during 1300-1400 hours at room temperature, which makes its practical use more perspective.

PVP is a good stabilizing agent, however, it has some limitations like high water solubility (it is easily washed away from nanocomposite film) and PVP is not biodegradable polymer. Therefore, it was logical to use biodegradable, ethanol soluble and water insoluble polymers such as Polyester amide (PEA) and Polyester urea (PEU) for the next experiments. Like PVP, structure of these polymers includes nitrogen atoms of amide groups that are nanoparticles stabilizing atoms. It is worth mentioning that these polymers are made of non-toxic substances – amino-acid leucine and aliphatic substances – 1,6 Hexandiol and sebacic acid.



At this stage of study it was concluded that PEA is better stabilizer of silver nanoparticles than PEU. PEA gives repeatable results but PEU (the both, with low- and high-molecular weight) turned out to be less effective not only in terms of formation - stabilization of silver nanoparticles, but for stability of results as well. Accordingly, the further studies of silver nanoparticles was carried out in presence of PEA. The obtained AgNPs were characterized by physicochemical methods of analysis. Size of nanoparticles was determined with Dynamic Light Scattering (DLS) method. It was found out that average size of the formed nanoparticles is 50 nm (radiation time – 24 hours), which allows for the possibility that particles of desirable size ( $\leq 10$  nm) exist. Study with Transmission Electron Microscope (TEM) demonstrated that number of particles with size of less than 10 nm, is quite big in the mixture.

Based on the research conducted one may conclude that out of the studied polymers, the best stabilizer for AgNPs is PVP. As for PEA, it is the best one out the used biodegradable polymers from the perspective of AgNPs size and stability of the results as far as it acts as stabilizer of AgNPs but cannot be as good as PVP. With consideration of all the mentioned, it was decided to merge the positive properties of these polymers and use their combination to form the biocomposites containing AgNPs. Content of silver nitrate in mixture varied from 5 to 50. As for and correlation of polymers (50:50) and volume of ethanol (20 ml), they were constant. Hence, one component of polymer mixture – PEA, leads biodegradability of nanocomposite and permanent release of AgNP from the surface of the film, and PVP provides better formation of particles and and stabilization. It was established that reduction of silver nitrate in the mixture contributes to formation of small (desirable) size AgNPs. Low concentration of silver nitrate (0,50 – 0,25 mg/ml) and long exposition (14-20 days with consideration of light-dark cycle) are preferable for obtaining the AgNPs of desirable size. AgNPs sizes in nano-suspensions have been studied with TEM. The research justified that the both mixtures contain quite big number of particles with  $\leq 10$  nm size and less. According to the references, these particles provide bactericidal effect of AgNPs. Nanocomposite films, containing AgNPs, were prepared by pouring the nano-suspensions on smooth hydrophobic surface and evaporation of alcohol. Further the *in vitro* bactericidal effect was studied for the following strains: *Staphylococcus aureus*, *E.coli* and *Bacillus cereus*, as far as they are the main sources of surgical device infections and superficial infected wounds.

Thus, a single-stage, cheap and simple method of photochemical recovery has been developed with the use of daylight. This method allows obtaining of silver nanoparticles of desirable size ( $\leq 10$  nm) which have the high potential for being practically used as bactericidal drug products. In addition, the study covered the optimal time and resistance of nanoparticles (aggregation of nanoparticles in time) with change of optical density and maximum Plasmon absorption, also the sizes, shape and bactericidal effect of nanoparticles. It should be noted that we are the first to use daylight for PVP –based formation of AgNPs. Besides, it is the first case

of using PEA and PEU as particle stabilizing polymers at initial stage of silver particle formation and using them finally as matrices for targeted biocomposites.

## შინაარსი

შესავალი .....	23
1. ლიტერატურის მიმოხილვა .....	28
1.1. ნანოტექნოლოგია .....	28
1.2. დეგრადირებადი პოლიმერები .....	28
1.2.1. ჰიდროლიზურად დეგრადირებადი პოლიმერები .....	29
1.2.1.1. პოლიესტერები .....	29
1.2.1.2. პოლიურეთანები და პოლიესტერურეთანები .....	32
1.2.1.3. პოლიამიდები და მათი თანაპოლიმერები .....	34
1.2.2. ფერმენტულად დეგრადირებადი პოლიმერები .....	35
1.2.2.1. ფსევდოპროტეინები: სინთეზური პოლიამინომჟავები .....	37
1.2.2.2. ფსევდოპროტეინები: ესტერული პოლიმერები ამინომჟავების საფუძველზე .....	39
1.3. ანტიმიკრობული საფარები და ნაკეთობები .....	42
1.4. ჭრილობის საფარი მასალები .....	43
1.5. ვერცხლი და მისი წარმოებულები როგორც ბაქტერიციდული აგენტები .....	46
1.6. ანტიბაქტერიული თვისებების მქონე ვერცხლის ნანონაწილაკების მიღება 52	
2. შედეგები და მათი განსჯა .....	55
2.1. კვლევის ობიექტები, გამოყენებული მასალები და მეთოდები .....	55
2.2. ვერცხლის ნანონაწილაკების მიღება მარტივი ფოტოქიმიური მეთოდით პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონის თანაობისას .....	57
2.3. ნანოვერცხლის შემცველი ანტიბაქტერიული კომპოზიტები ამინომჟავური ბიოდეგრადირებადი პოლიესტერამიდების და პოლიესტერშარდოვანების საფუძველზე .....	64
2.3.1. კვლევაში გამოყენებული ბიოდეგრადირებადი პოლიმერების სინთეზი .....	67

2.3.1.1. მონომერის (L6) სინთეზი: ბის-(L-ლეიცინ)-1,6-ჰექსილენდიესტერის დი-პ-ტოლუოლსულფომჟავას მარილის (L6) სინთეზი .....	67
2.3.1.2. მონომერის (F 6) სინთეზი: ბის-(L-ფენილალანინ)-1,6-ჰექსილენდიესტერის დი-პ-ტოლუოლსულფომჟავას მარილის (F 6) სინთეზი .....	68
2.3.1.3. პოლიესტერამიდის [0,8(8L6)-0,2(8F6)] <sub>n</sub> სინთეზი .....	68
2.3.1.4. პოლიესტერმარდოვანას (1L6) სინთეზი.....	70
2.3.2. ექსპერიმენტის პირველი (I) სერია .....	71
2.3.2.1. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - C <sub>10</sub> A <sub>1</sub> .....	72
2.3.2.2. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - 1L6(low) <sub>10</sub> A <sub>1</sub> .....	75
2.3.2.3. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - 1L6(high) <sub>10</sub> A <sub>1</sub> .....	77
2.3.3. ექსპერიმენტის მეორე (II) სერია .....	82
2.4. ნანოვერცხლის შემცველი ანტიბაქტერიული კომპოზიტები ბიოდეგრადირებადი პოლიესტერამიდის და პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონის ნარევის საფუძველზე.....	84
2.4.1. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - P <sub>5</sub> C <sub>5</sub> A <sub>1</sub> .....	88
2.4.2. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - P <sub>5</sub> C <sub>5</sub> A <sub>0.5</sub> .....	90
2.4.3. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - P <sub>5</sub> C <sub>5</sub> A <sub>0.2</sub> და P <sub>5</sub> C <sub>5</sub> A <sub>0.1</sub> .....	95
დასკვნა .....	101
გამოყენებული ლიტერატურა .....	103

## ცხრილების ნუსხა

ცხრილი 1. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - P <sub>10</sub> A <sub>1</sub> (1000,0 მგ პოლი-N-ვინილპროლიდონი + 100,0 მგ ვერცხლის ნიტრატი, გახსნილი 40,0 მლ ეთანოლში) .....	61
ცხრილი 2. ექსპერიმენტში გამოყენებული AgNPs-ის მასტაბილიზირებელი აგენტები (PEA და PEU), ვერცხლის ნიტრატის (AgNO <sub>3</sub> ) და აღმდგენი ნივთიერების (ეთანოლი) წონითი თანაფარდობები და კონცენტრაციები.....	66
ცხრილი 3. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - C <sub>10</sub> A <sub>1</sub> (1000,0 მგ პოლიესტერამიდი + 100,0 მგ ვერცხლის ნიტრატი, გახსნილი 40,0 მლ ეთანოლში). ექსპერიმენტის პირველი სერია.....	73
ცხრილი 4. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - C <sub>10</sub> A <sub>1</sub> (1000,0 მგ პოლიესტერამიდი + 100,0 მგ ვერცხლის ნიტრატი, გახსნილი 40,0 მლ ეთანოლში). პარალელური ექსპერიმენტი .....	73
ცხრილი 5. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - 1L6(low) <sub>10</sub> A <sub>1</sub> (1000,0 მგ პოლიესტერ-შარდოვანა დაბალმოლეკულური + 100,0 მგ ვერცხლის ნიტრატი, გახსნილი 40,0 მლ ეთანოლში). ექსპერიმენტი პირველი სერია .....	75
ცხრილი 6. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - 1L6(low) <sub>10</sub> A <sub>1</sub> (1000,0 მგ პოლიესტერ-შარდოვანა დაბალმოლეკულური + 100,0 მგ ვერცხლის ნიტრატი, გახსნილი 40,0 მლ ეთანოლში). პარალელური ექსპერიმენტი .....	76
ცხრილი 7. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - 1L6(high) <sub>10</sub> A <sub>1</sub> (1000,0 მგ პოლიესტერშარდოვანა მაღალმოლეკულური + 100,0 მგ ვერცხლის ნიტრატი, გახსნილი 40,0 მლ ეთანოლში). ექსპერიმენტის პირველი სერია .....	78
ცხრილი 8. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - 1L6(high) <sub>10</sub> A <sub>1</sub> (1000,0 მგ პოლიესტერშარდოვანა მაღალმოლეკულური + 100,0 მგ ვერცხლის ნიტრატი, გახსნილი 40,0 მლ ეთანოლში). პარალელური ექსპერიმენტი .....	78
ცხრილი 9. ექსპერიმენტში გამოყენებული AgNPs-ის მასტაბილიზირებელი აგენტები (PEA და PVP), ვერცხლის ნიტრატის (AgNO <sub>3</sub> ) და აღმდგენი ნივთიერების (ეთანოლი) წონითი თანაფარდობები და კონცენტრაციები.....	85
ცხრილი 10. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - P <sub>5</sub> C <sub>5</sub> A <sub>1</sub> (250,0 მგ პოლი-N-ვინილ-პროლიდონი + 250,0 მგ კოლადერმი + 50,0 მგ ვერცხლის ნიტრატი, გახსნილი 20,0 მლ ეთანოლში) (პირველი სერია) .....	88
ცხრილი 11. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - P <sub>5</sub> C <sub>5</sub> A <sub>1</sub> (250,0 მგ პოლი-N-ვინილ-პროლიდონი + 250,0 მგ კოლადერმი + 50,0 მგ ვერცხლის ნიტრატი, გახსნილი 20,0 მლ ეთანოლში) (მეორე სერია).....	88

ცხრილი 12. ვერცხლის ნანოსუსპენზია -  $P_5C_5A_{0.5}$  (250,0 მგ პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონი + 250,0 მგ კოლადერმი + 25,0 მგ ვერცხლის ნიტრატი, გახსნილი 20,0 მლ ეთანოლში) (პირველი სერია) ..... 91

ცხრილი 13. ვერცხლის ნანოსუსპენზია -  $P_5C_5A_{0.5}$  (250,0 მგ პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონი + 250,0 მგ კოლადერმი + 25,0 მგ ვერცხლის ნიტრატი, გახსნილი 20,0 მლ ეთანოლში) (მეორე სერია)..... 91

## ნახაზების ნუსხა

ნახ. 1. ბიოფილმის წარმოქმნა.....	24
ნახ. 2. ენდოციტოზი - ნანოვერცხლის მიერ მემბრანული ფუნქციის დარღვევა .....	51
ნახ. 3. ვერცხლის იონის ზეგავლენით დაზიანებული დნმ უჯრედის ბირთვში .....	52
ნახ. 4. ვერცხლის ნანოსუსპენზია P <sub>10</sub> A <sub>1</sub> -ის საკვლევი ხსნარი ეთანოლში დასხივებამდე (a), დასხივებიდან 24 სთ-ის შემდეგ (b) და მასტაბილიზირებული დანამატის გარეშე (c).....	59
ნახ. 5. ვერცხლის ნანოსუსპენზია P <sub>10</sub> A <sub>1</sub> -ის უი-სპექტრი სინათლეზე დაყოვნებიდან 24,0 სთ-ის (a), 48,0 სთ-ის შემდეგ (b), 500,0 სთ-ის (c) და 2000,0 სთ-ის შემდეგ (d).....	62
ნახ. 6. ვერცხლის ნანოსუსპენზია P <sub>10</sub> A <sub>1</sub> -ის ოპტიკური სიმკვრივის (D) და შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ , ნმ) ცვლილება დროში.....	63
ნახ. 7. ვერცხლის ნანოსუსპენზია C <sub>10</sub> A <sub>1</sub> -ის, 1L6(low) <sub>10</sub> A <sub>1</sub> -ის და 1L6(high) <sub>10</sub> A <sub>1</sub> -ის ხსნარი ეთანოლში დასხივებიდან 10,0 წთ-ის (a) და დასხივებიდან 60,0 წთ-ის შემდეგ (b). ექსპერიმენტის პირველი სერია.....	71
ნახ. 8. EtOH/AgNO <sub>3</sub> -ის ხსნარი მასტაბილიზირებული დანამატების - PEA-ს და PEU-ს გარეშე, დასხივებიდან 1,0 სთ-ის (a) და დასხივებიდან 48,0 სთ-ის შემდეგ (b).....	72
ნახ. 9. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - C <sub>10</sub> A <sub>1</sub> -ის უი-სპექტრი სინათლეზე დაყოვნებიდან 1 (a), 7 (b), 24 (c) და 72 (d) სთ-ის შემდეგ .....	74
ნახ. 10. ვერცხლის ნანოსუსპენზია C <sub>10</sub> A <sub>1</sub> -ის ოპტიკური სიმკვრივის (D) და შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ , ნმ) ცვლილება დროში.....	75
ნახ. 11. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - 1L6(low) <sub>10</sub> A <sub>1</sub> -ის უი-სპექტრი სინათლეზე დაყოვნებიდან 1 (a) და 7 (b) სთ-ის შემდეგ .....	76
ნახ. 12. ვერცხლის ნანოსუსპენზია 1L6(low) <sub>10</sub> A <sub>1</sub> -ის ოპტიკური სიმკვრივის (D) და შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ , ნმ) ცვლილება დროში .....	77
ნახ. 13. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - 1L6(high) <sub>10</sub> A <sub>1</sub> -ის უი-სპექტრი სინათლეზე დაყოვნებიდან 1 (a) და 7 (b) სთ-ის შემდეგ .....	79
ნახ. 14. ვერცხლის ნანოსუსპენზია 1L6(high) <sub>10</sub> A <sub>1</sub> -ის ოპტიკური სიმკვრივის (D) და შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ , ნმ) ცვლილება დროში .....	79
ნახ. 15. TEM გამოსახულება ვერცხლის ნანონაწილაკები (სხვადასხვა გადიდებაზე) მიღებულია ფოტოქიმიური (დღის სინათლის) დასხივებით. დასხივების დრო: 24 სთ.....	81
ნახ. 16. ვერცხლის ნანოსუსპენზიები C <sub>10</sub> A <sub>2</sub> , 1 L6(low) <sub>10</sub> A <sub>2</sub> და 1L6(high) <sub>10</sub> A <sub>2</sub> დასხივებიდან 7,0 სთ-ის შემდეგ.....	82
ნახ. 17. ვერცხლის ნანოსუსპენზიების C <sub>10</sub> A <sub>2</sub> , 1L6(low) <sub>10</sub> A <sub>2</sub> და 1L6(high) <sub>10</sub> A <sub>2</sub> -ის ოპტიკური სიმკვრივის დროსთან დამოკიდებულება .....	83

ნახ. 18. ვერცხლის ნანოსუსპენზიების $C_{10}A_2$ , $1L6(low)_{10}A_2$ და $1L6(high)_{10}A_2$ -ის შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ , ნმ) ცვლილება დროში .....	83
ნახ. 19. ვერცხლის ნანოსუსპენზია $C_5P_5A_{0.5}$ -ის (პირველი და მეორე კოლბები) და $C_5P_5A_1$ -ის (მესამე და მეოთხე კოლბები) საკვლევი ხსნარები ეთანოლში დასხივებამდე (a), დასხივებიდან 1 (b), 3 (c) და 4 სთ-ის (d) შემდეგ .....	86
ნახ. 20. ვერცხლის ნანოსუსპენზია $C_5P_5A_{0.2}$ -ის საკვლევი ხსნარი ეთანოლში დასხივებამდე (a) და დასხივებიდან 336 სთ-ის შემდეგ (b); ნანოსუსპენზია $C_5P_5A_{0.1}$ -ის საკვლევი ხსნარი ეთანოლში დასხივებამდე (c) და დასხივებიდან 480 სთ-ის შემდეგ (d) .....	87
ნახ. 21. ვერცხლის ნანოსუსპენზია $P_5C_5A_1$ -ის ოპტიკური სიმკვრივის (D) და შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ , ნმ) ცვლილება დროში (პირველი სერია). 89	
ნახ. 22. ვერცხლის ნანოსუსპენზია $P_5C_5A_1$ -ის ოპტიკური სიმკვრივის (D) და შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ , ნმ) ცვლილება დროში (მეორე სერია) .....	90
ნახ. 23. ვერცხლის ნანოსუსპენზია $P_5C_5A_{0.5}$ -ის ოპტიკური სიმკვრივის (D) და შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ , ნმ) ცვლილება დროში (პირველი სერია). 92	
ნახ. 24. ვერცხლის ნანოსუსპენზია $P_5C_5A_{0.5}$ -ის სიმკვრივის (D) და შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ , ნმ) ცვლილება დროში (მეორე სერია) .....	92
ნახ. 25. ვერცხლის ნანოსუსპენზია $P_5C_5A_1$ -ის (a,b) და $P_5C_5A_{0.5}$ -ის (c,d) უი-სპექტრები სინათლეზე დაყოვნებიდან 3,0 სთ-ის შემდეგ .....	93
ნახ. 26. ვერცხლის ნანოსუსპენზიების $P_5C_5A_1$ -ის და $P_5C_5A_{0.5}$ -ის ოპტიკური სიმკვრივის (D) და შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ , ნმ) ცვლილება დროში. ....	94
ნახ. 27. ვერცხლის ნანოსუსპენზია $P_5C_5A_{0.2}$ -ის (a,b) და $P_5C_5A_{0.1}$ -ის (c,d) უი-სპექტრი სინათლეზე 336 და 480 სთ-იანი დაყოვნების შემდეგ .....	95
ნახ. 28. ვერცხლის ნანოსუსპენზიების $P_5C_5A_{0.2}$ -ის ოპტიკური სიმკვრივის (D) და შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ , ნმ) ცვლილება დროში. წარმოდგენილია ორი პარალელური ცდის შედეგი .....	96
ნახ. 29. ვერცხლის ნანოსუსპენზიების $P_5C_5A_{0.1}$ -ის ოპტიკური სიმკვრივის (D) და შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ , ნმ) ცვლილება დროში. წარმოდგენილია ორი პარალელური ცდის შედეგი .....	97
ნახ. 30. ვერცხლის ნანოსუსპენზია $C_5P_5A_{0.2}$ -ის (a) და $C_5P_5A_{0.1}$ -ის (b) TEM გამოსახულება ვერცხლის ნანონაწილაკები (ნაჩვენებია წითელი ისრებით) მიღებულია ფოტოქიმიური (დღის სინათლის) დასხივებით .....	98
ნახ. 31. ვერცხლის ნანოკომპოზიტის ბაქტერიციდული აქტივობა ცდებში <i>in vitro</i> აგარის გაზონზე <i>Staphylococcus aureus</i> (a), <i>E.coli</i> (b) და <i>Bacillus cereus</i> (c).....	99



## სქემების ნუსხა

სქემა 1. ვერცხლის იონის აღდგენა ატომურ ვერცხლამდე ეთანოლის ხსნარში.....	60
სქემა 2. პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონსა და ვერცხლის ატომს შორის კომპლექსწარმოქმნის სავარაუდო სქემა.....	60
სქემა 3. კვლევაში გამოყენებული ბიოდეგრადირებადი პოლიმერები, პოლიესტერამიდი (PEA) და პოლიესტერშარდოვანა (PEU).....	65
სქემა 4. პოლიესტერამიდის (PEA) სინთეზის სქემა .....	69
სქემა 5. პოლიესტერშარდოვანას (PEU) სინთეზის სქემა.....	70

## დისერტაციაში გამოყენებული აბრევიატურები

$\lambda_{\max}$	შთანთქმის მაქსიმუმი
1L6(high)	პოლიესტერშარდოვანა მაღალმოლეკულური
1L6(low)	პოლიესტერშარდოვანა დაბალმოლეკულური
AABB ტიპის პოლიესტერები	ალიფატური პოლიესტერები ამინომჟავების საფუძველზე
AABBP	ბიოდეგრადირებადი პოლიმერები ამინომჟავების საფუძველზე
AB ტიპის პოლიესტერები	პოლიესტერები ამინომჟავების საფუძველზე.
Ag <sup>+</sup>	ვერცხლის იონი
Ag <sup>0</sup>	ვერცხლის ატომი
AgNP	ვერცხლის ნანონაწილაკი, ნანოვერცხლი
C	კოლადერმი
D	ოპტიკური სიმკვრივე
DLS	დინამიკური შუქგაბნევა
DSC	დიფერენცირებადი მასკანირებელი კალორიმეტრია
f p	ფსევდოპროტეინები
FTIR	ფურიე იწ სპექტროსკოპია
GPC	გელ-ქრომატოგრაფია
H NMR	ბირთვულ მაგნიტური რეზონანსი
MBC	მინიმალური ბაქტერიციდული კონცენტრაცია
M <sub>n</sub>	პოლიმერის საშუალო რიცხვი
M <sub>w</sub>	პოლიმერის საშუალო მასა
Pad	პოლიადიპინატები
PCL	პოლი-ε-კაპროლაქტონი
PEA	პოლიესტერამიდი
PEU	პოლიესტერშარდოვანა
PEURs	პოლიესტერურეთანები
PDI	პოლიდისპერსიულობის ინდექსი
PLGA	პოლი(ლაქტიდ გლიკოლის მაჟავას თანაპოლიმერი)
PLLA	პოლი-α-ლაქტიდი
Ppth	ნაწილი ათასზე
Ppm	ნაწილი მილიონზე
Pse	პოლისეზაცინატები
Psu	პოლისუქცინატები
PVP	პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონი

TEM

ტრანსმისიური ელექტრონული მიკროსკოპი

TGA

თერმოგრაფიკული ანალიზი

UV Spectroscopy

ულტრაიისფერი სპექტროსკოპი

# ანბანური საძიებელი

## ა

აგრეგაცია, vii, xxi, 23, 57, 63, 74, 94  
ამინომჟავური, i, ii, iii, v, xxi, 45, 64, 84, 98, 100, 102  
ანტიბაქტერიული ნანოკომპოზიტი, 57, 20-109  
ანტიბიოტიკ-რეზისტენტული, xxi  
ანტიმიკრობული, xxi, 24, 42, 43, 44, 51, 52

## ბ

ბაქტერიციდული, vii, xviii, xxi, 23, 28, 41, 43, 50, 51, 64, 99, 100, 102  
ბიოაფსკი, xxi  
ბიოდეგრადირებადი პოლიესტერამიდი, xxi, 84, 20-209  
ბიოდეგრადირებადი პოლიმერები, i, ii, iii, v  
ბიოკომპოზიტური, i, ii, iii, vii, xxi, 45, 99, 100, 102  
ბიონანოკომპოზიტი, xxi  
ბიოფილმი, xxi

## დ

დეგრადირებადი პოლიმერები, xviii, xxi, 28, 35, 39, 44, 50, 67, 84  
დღის სინათლე, xxi, 82

## ე

ეთანოლი, v, vii, xxi, 45, 47, 53, 57, 58, 66, 71, 80, 84, 85, 98  
ესტერული პოლიმერები, xxi, 39

## ვ

ვერცხლის ნანონაწილაკები, i, ii, iii, v, 43, 52, 57  
ვერცხლის ნანონაწილაკების პლაზმონი. 20-109  
ვერცხლის ნიტრატი, v, vi, xxi, 47, 53, 57, 58, 62, 66, 71, 82, 84, 85, 86, 92, 95, 97, 98, 100, 101, 102

## ზ

ზედაპირის ინაქტივაცია, xxi, 23, 57  
ზედაპირული ჭრილობები, vii, xxi, 100

## თ

თანაპოლიმერები, xxi, 29, 30, 34, 37, 40  
თერმოპლასტიკური პოლიმერები, xxi, 29

## ი

იმპლანტაცია, xxi, 38

## კ

კოლადერმი, v, xviii, xxi, 41, 64, 84

## ლ

ლაბილური, xxi, 29

## მ

მიკროტალღური დამუშავება, xxi

## ნ

ნანობიოკომპოზიტური ფირები, vii, 99, 100, 102, 20-109  
ნანოვერცხლი, i, xviii, 24, 42, 43, 44, 45, 51, 53, 54, 63, 64, 84, 101  
ნანოკრისტალური, xxi  
ნანოსუსპენზიები, vii, xxi, 72, 87, 93, 99, 100, 102

## ო

ოპტიკური სიმკვრივე, xviii, xxi, 62, 72, 74, 77, 79, 82, 89, 90, 94, 96, 97

## პ

პლაზმონი, vi, vii, xxi, 61, 62, 63, 73, 76, 79, 87, 92, 93, 95, 101, 102  
პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონი, v, xviii, xxi, 49, 53, 57, 58, 63, 64, 84, 98, 101  
პოლიესტერამიდი, v, vi, xviii, xxi, 41, 64, 84, 98  
პოლიესტერები, xviii, xxi, 28, 29, 31, 33  
პოლიესტერურეთანები, xviii, xxi, 32, 40  
პოლიესტერშარდოვანა, v, vi, xxi, See  
პოლიურეთანები, xxi, 28, 29, 32  
პროლონგირებული, xxi

## რ

რეზისტენტული, xxi, 28, 47, 52

## ს

სინთეზური პოლიამინომჟავები, xxi, 35, 37, 39

## ტ

ტრანსმისიური ელექტრონული მიკროსკოპი, vi, 98, 20-109

## უ

ულტრაისფერი, v, xix, 48, 56, 58, 60

## ფ

ფოტოქიმიური აღდგენა, v, xxi, 48, 58  
ფსევდოპროტეინები, xviii, xxi, 37, 39, 40

## ქ

ქირურგიული ინსტრუმენტები, vii, xxi, 24, 42, 100

## შ

შთანთქმის მაქსიმუმი, vi, vii, xviii, xxi, 53, 56, 60, 62, 66, 72, 73, 76, 78, 80, 88, 89, 90, 92, 93, 95, 96, 97, 102

## ჭ

ჭრილობის საფარი მასალები, xxi, 43

## ჰ

ჰიდროლიზი, xxi, 28, 29, 33, 34, 39

## მადლიერება

ულრმესი მადლობა თემის ხელმძღვანელს ქიმ. მეცნ. დოქტორს, პროფ. ბატონ რამაზ ქაცარავას, გაწეული დახმარების, ზრუნვისა და თანადგომისათვის. სიტყვებით შეუძლებელია გადმოიცეს ის მადლიერება, რომელიც ბ-ნი რამაზის მიერ გაწეულ ამაგს შეაფასებს.

ულრმესი მადლობა ასევე თემის თანახელმძღვანელს ქიმ. მეცნ. დოქტორს, ასოც. პროფ. ქალბატონ ნინო კუპატაძეს გაწეული დახმარებისა და მხარდაჭერისათვის.

ულრმესი მადლობა ჩემს მშობლებს, ძმას, ახლობლებს, მეგობრებს და საყვარელ ადამიანებს უდიდესი მხარდაჭერისა და მზურველობისთვის.

ულრმესი მადლობა ფარმაცევტულ კომპანია „GM Pharmaceuticals“ LTD და ყველა მის თანამშრომელს, ვინც მგულშემატკივრობდა, მამხნევებდა და ძალას მმატებდა. განსაკუთრებული მადლობა კი ხარისხის კონტროლის ლაბორატორიის უძლიერეს გუნდს, სამუშაოს შესრულების პერიოდში უსაზღვრო ხელშეწყობისა და თანადგომისათვის, მე თქვენ ყველანი ძალიან ძალიან მიყვარხართ!

## შესავალი

ბოლო ათწლეულში მრავალი სამეცნიერო ნაშრომი მიემდვნა მეტალთა ნანონაწილაკების სინთეზს და მათი თვისებების შესწავლას. მათ შორის განსაკუთრებული ადგილი უკავია ვერცხლის ნანონაწილაკებს (AgNPs) თავისი უნიკალური თვისებებით, რამაც განაპირობა მათი გამოყენების პერსპექტივა ისეთ სფეროებში, როგორებიცაა კატალიზი, ოპტიკა, ელექტრონიკა, სენსორები, ფარმაკოლოგია, ბიომედიცინა და სხვა მრავალი დარგი.

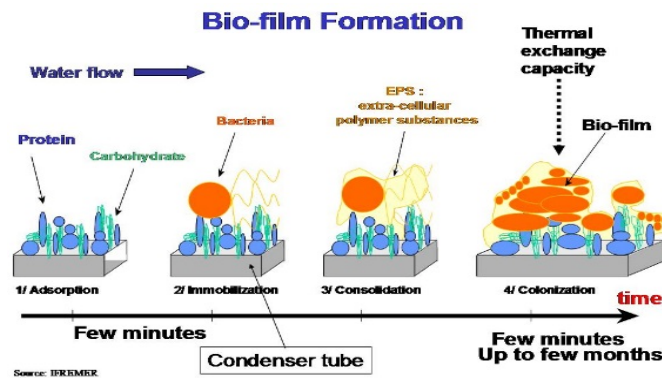
დადგენილია, რომ AgNPs-ის ბაქტერიციდული აქტივობა დამოკიდებულია რამდენიმე პარამეტრზე, როგორებიცაა მათი ზომა, ფორმა და სტაბილურობა ფიზიოლოგიურ არეში [1].

AgNPs-ის სინთეზი სპეციფიკური ანტიბაქტერიული თვისებებით უმნიშვნელოვანესი გამოწვევაა, თუმცა ეს მხოლოდ პირველი ნაბიჯია მათი წარმატებული გამოყენებისათვის ბიოსამედიცინო სფეროში. როგორც წესი, ნანონაწილაკები ფიზიოლოგიურ არეში განიცდიან მნიშვნელოვან ცვლილებებს, როგორიცაა აგრეგაცია და ზედაპირის ინაქტივაცია, რაც მნიშვნელოვნად ასუსტებს სასურველ ანტიბაქტერიულ თვისებებს. მეორე ასპექტი ბიოსამედიცინო კვლევის სფეროში არის სამკურნალო აგენტების ბიოთავსებადობის გაუმჯობესება. როგორც წესი, AgNPs ფიზიოლოგიურ პირობებში, ამჟღავნებენ ციტოტოქსიკურობას, რის გამოც მათი გამოყენება ბიოსამედიცინო დანიშნულებით ლიმიტირებულია. ამიტომ, დღეისათვის დიდი ძალისხმევაა ფოკუსირებული AgNPs-ის შერწყმაზე ზედაპირულად აქტიურ ნივთიერებებთან, პოლიმერებთან და ანტიბიოტიკებთან, რამაც შესაძლებელია მიგვიყვანოს ანტიბაქტერიულ კომპოზიტამდე ახალი, გაუმჯობესებული თვისებებით, რაც მიუწვდომელია ცალკე აღებული კომპონენტისათვის [2].

შიში იმისა, რომ კაცობრიობა უბრუნდება “პრეანტიბიოტიკურ ერას”, რეალურია. ინფექციის საწინააღმდეგო ალტერნატიული საშუალებების

მოკვლევა და განვითარება თანამედროვე ფარმაციისა და ბიომედიცინის ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი გამოწვევაა.

ბაქტერიები ადვილად კოლონიზდება ქსოვილებისა და ქირურგიული ინსტრუმენტების, იმპლანტების, ორთოპედული ნაკეთობების, კათეტერების და ა.შ. ზედაპირზე, რაც იწვევს ე.წ. ბიოფილმის (Biofilm) წარმოქმნას. ბიოფილმი წარმოადგენს უთხელეს აფსკს, რომელსაც ბაქტერიული კომუნები წარმოქმნიან ნებისმიერ ზედაპირზე რამდენიმე საათში. ნაკეთობების ორგანიზმში მოხვედრის/იმპლანტაციის შემთხვევაში ბიოფილმი წარმოადგენს ინფექციის ბუდეს - იგი პერიოდულად იშლება და ქმნის ინფიცირების ახალ კერას. აღნიშნულიდან გამომდინარე, ბრძოლა ბაქტერიების წინააღმდეგ და ბიოაფსკის პრევენცია თანამედროვე მედიცინის მნიშვნელოვანი ამოცანაა. მედიცინის გარდა, პათოგენურ და არასასურველი ბიოქიმიური პროცესების გამომწვევ ბაქტერიებთან ბრძოლა მნიშვნელოვანია ბიოლოგიასა და კვებით მრეწველობაში, მეღვინეობაში, ფარმაციაში, შესაფუთ მასალებში და სხვ.



ნახ. 1. ბიოფილმის წარმოქმნა

პრობლემის გადასაჭრელად პერსპექტიულია ქირურგიული ინსტრუმენტებისა და ნაკეთობების დაფარვა ნანოვერცხლის შემცველი, ანტიმიკრობული, ბიოდეგრადირებადი პოლიმერული თხელი, რამდენიმე მიკრონის სისქის ომპოზიტებით, რომლებიც წარმოადგენენ პოლიმერულ მატრიქსში ჩართულ AgNPs-ს. აღნიშნული კომპოზიტები უწყვეტად გამოყოფენ (sustained release) „ბაქტერიების მკვლელ“ ანტიმიკრობულ ნანონაწილაკებს, რითაც ხელს უშლიან ბიოაფსკის წარმოქმნას.



კვლევის მიზანს წარმოადგენს ახალი თაობის ნანოკომპოზიტების მიღება, რომლებშიც მატრიქსებად გამოვიყენებდით პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონს და ბუნებრივი წარმოშობის  $\alpha$ -ამინომჟავების საფუძველზე სინთეზირებულ, ეთილის სპირტში (დაშვებულია FDA-ს მიერ) ხსნად (პოლიმერების სპირტში ხსნადობა აუცილებელი პირობაა AgNPs-ის სინთეზისათვის), ბიოდეგრადირებად, ბიოშეთავსებად და ორგანიზმში ასიმილირებად პოლიესტერმარდოვანას და პოლიესტერ-ამიდს, რომელთა სინთეზი განხორციელებული იყო ჩვენს მიერ შემუშავებული ორიგინალური მეთოდებით [3], მიღებულ ნანოკომპოზიტებში AgNPs-ის წარმოქმნის პროცესის შესწავლა, მათი ზომების, ფორმის და დროში აგრეგაციის შეფასება, ასევე ბაქტერიციდული აქტივობის განსაზღვრა ცდებში *in vitro* აგარის გაზონზე.

კვლევის ობიექტებს წარმოადგენდნენ: მასტაბილიზირებელ აგენტებად პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონი (PVP,  $M_w=40,000$ , Sigma-Aldrich) და ჩვენს მიერ სინთეზირებული ორიგინალური ამინომჟავური ბიოდეგრადირებადი პოლიმერები პოლიესტერამიდი (PEA,  $M_w=48,100$ ) და პოლიესტერმარდოვანა (PEU) - როგორც დაბალმოლეკულური (1L6(low)  $M_w=8,500$ ), ასევე მაღალმოლეკულური (1L6(high)  $M_w=46,600$ ), რომლებიც შემდგომ ეტაპზე ასრულებდნენ ბიოკომპოზიტური პრეპარატების მარტიქსის ფუნქციას. გამოყენებული მარილი - ვერცხლის ნიტრატი ( $AgNO_3$ , Sigma-Aldrich  $\geq 99,0\%$ ) და აღმდგენი რეაგენტი - ეთანოლი ( $C_2H_5OH$ ,  $96,3\%$ ).

AgNPs-ს ვილებდით ვერცხლის ნიტრატის ფოტოქიმიური აღდგენით ეთანოლის არეში. აღგენით პროცესზე ფიზიკური ზემოქმედებისათვის ვიყენებდით ენერჯის იაფ წყაროს - დღის სინათლეს, რომელიც საშუალებას იძლევა დავასინთეზოთ სასურველი ზომის ( $\leq 10$  ნმ) AgNPs, რომლებსაც გააჩნიათ პრაქტიკული გამოყენების მაღალი პოტენციალი ბაქტერიციდული პრეპარატების სახით. ამისათვის აღნიშნულ ხსნარს ვდგამდით ფანჯრის რაფაზე. ამ შემთხვევაში ფანჯრის მინა ასრულებდა

შუქვილტრის როლს, რამეთუ იგი ატარებს მხოლოდ სპექტრის ხილულ ნაწილს და არ ატარებს მოკლევადიან ულტრაიისფერ გამოსხივებას. დღის სინათლის გამოყენებით AgNPs-ის მიღება ჩვენს მიერ განხორციელებულია პირველად. AgNPs-ის წარმოქმნას ვადასტურებდით ულტრაიისფერი სპექტროსკოპიის (UV-visible Spectroscopy System, Agilent 8453), ტრანსმისიური ელექტრონული მიკროსკოპიის (JEOL JEM 100SX Transmission Electron Microscope) და დინამიკური შუქგაბნევის მეთოდის (Zetasizer Nano ZS, Malvern Instruments, Malvern, UK) გამოყენებით. ნანოკომპოზიტების ბაქტერიციდული აქტივობა შევისწავლეთ ცდებში *in vitro* აგარის გაზონზე [4,5,6].

კვლევის პრაქტიკული მნიშვნელობა არის AgNPs-ის ფოტოქიმიური სინთეზი და ბიოდეგრადირებადი ამინომჟავური პოლიმერების დარგში, არსებულ ცოდნასა და გამოცდილებაზე დაყრდნობით ახალი, ანტიმიკრობული AgNPs-ის შემცველი კომპოზიტების შექმნა, რომლებიც ეფექტური იქნებიან, როგორც ჰოსპიტალური ინფექციების წინააღმდეგ საბრძოლველად (კერძოდ სხვადასხვა სამედიცინო მასალისა და ქირურგიული ინსტრუმენტების ბაქტერიციდულ საფარად), ასევე სხვადასხვა სახის ინფიცირებული ჭრილობების სამკურნალოდ, იმ ბაქტერიული პათო-გენების წინააღმდეგ, რომლებიც რეზისტენტულები არიან "სტანდარტული" ანტიბიოტიკური თერაპიის მიმართ.

AgNPs-ით იმპრეგნირებული ბიოდეგრადირებადი პოლიმერი წარმოადგენს პროლონგირებული მოქმედების და AgNPs-ის კონტროლირებადი გამოყოფის ანტიბაქტერიულ პრეპარატს, რომელიც უზრუნველყოფს ნანოვერცხლის ლოკალური კონცენტრაციის შენარჩუნებას სასურველ თერაპიულ დონეზე.

მეცნიერულ სიახლეს წარმოადგენს ის, რომ შემუშავებულია ერთსაფეხურიანი, იაფი და მარტივი ფოტოქიმიური აღდგენის მეთოდი დღის სინათლის გამოყენებით. აღნიშნული მეთოდით AgNPs-ის მიღება განხორციელებულია პირველად.

მიღებულია ანტიბაქტერიული ნანოვერცხლის შემცველი კომპოზიტები PVP-სა და ჩვენს მიერ სინთეზირებული ორიგინალური ამინომჟავური ბიოდეგრადირებადი პოლიმერების - PEA-ის და PEU-ს ბაზაზე. ასევე, პირველადაა გამოყენებული ბიოდეგრადირებადი PEA და PEU საწყის, ვერცხლის ნაწილაკების ფორმირების ეტაპზე ნაწილაკების მასტაბილიზირებელ პოლიმერებად, ხოლო საბოლოოდ კი მატრიქსებად მიზნობრივი ბიოკომპოზიტებისათვის. შესწავლილია, ასევე ვერცხლის ნანოსუსპენზიების მიღება პოლიმერების ნარევის (PVP/PEA - 1/1 თანაფარდობა) და ვერცხლის ნიტრატის განსხვავებული კონცენტრაციებისას [4,5,6].

\

# 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

## 1.1. ნანოტექნოლოგია

ნანოტექნოლოგიებს ანიჭებენ უდიდეს როლსა და პერესპექტივებს პათოგენურ მიკროორგანიზმებთან ბრძოლაში. ყველაზე პერსპექტულ ანტიბაქტერიულ ნანომასალებად განიხილება მეტალების ნანონაწილაკები, რომლებსაც ინტენსიურად იკვლევენ უკანასკნელ ათწლეულებში. ბუნებრივია კითხვა: რატომ არიან ნანონაწილაკები ასე საინტერესო? პასუხი მდგომარეობს მათ უნიკალურ სტრუქტურასა და თვისებებში, რაც განპირობებულია მათი ზომებით, რომლებიც ხშირად მერყეობას 10-100 ნმ-ის ფარგლებში, რის გამოც ისინი ხასიათდება ძალიან მაღალი ზედაპირით მოცულობასთან შედარებით (მაღალი ფარდობით ზედაპირი/მოცულობა). მცირე ზომების გამო მეტალების ნანონაწილაკები ურთიერთქმედებენ ბაქტერიის მემბრანასთან და გენეტიკურ აპარატთან, იწვევენ მათ დეზინტეგრაციას და ბაქტერიის ინაქტივაციას (სიკვდილს). ამის გამოა, რომ რიგი მეტალების ნანონაწილაკებისა ხასიათდება მაღალი ბაქტერიციდული ეფექტით და ქმნის დამაიმედებელ პერსპექტივებს ანტიბიოტიკ-რეზისტენტული ბაქტერიების წინააღმდეგ საბრძოლველად [7].

## 1.2. დეგრადირებადი პოლიმერები

დეგრადირებადი პოლიმერებს მიეკუთვნება ჰიდროლიზურად და ფერმენტულად დეგრადირებადი პოლიმერები. ჰიდროლიზურად დეგრადირებადი პოლიმერები, რომლებიც შეიცავენ ჰიდროლიზისადმი ლაბილურ ბმებს მაკრომოლეკულების ძირითად ჯაჭვში. ასეთებია პოლიესტერები, პოლიორთოქსტერები, პოლიანჰიდრიდები, პოლიკარბონატები, პოლიამიდები, პოლიურეთანები, პოლიმარდოვანები და ა.შ. მათი სინთეზი შესაძლებელია საფეხურებრივი ზრდის პოლიმერიზაციის ანუ პოლიკონდენსაციის გამოყენებით, პოლიმერიზაციით, მათ შორის ციკლების გახსნითი პოლიმერიზაციით. რადიკალური პოლიმერიზაცია

გამოიყენება შეკერილი სტრუქტურებისა და გელების მისაღებად. ბიოდეგრადირებადი პოლიმერების მისაღებად მნიშვნელოვან ყურადღებას იმსახურებენ სპეციფიკური მიკრობები (მიკრობული პოლიესტერები) [8].

### 1.2.1. ჰიდროლიზურად დეგრადირებადია პოლიმერები

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ჰიდროლიზურად დეგრადირებადს მიეკუთვნებიან: პოლიესტერები, პოლიურეთანები, პოლიამიდები და მათი თანაპოლიმერები და ა.შ. განვიხილოთ რამდენიმე მათგანი.

#### 1.2.1.1. პოლიესტერები

**AB ტიპის პოლიესტერები.** პოლი(α-ესტერები) თერმოპლასტიკური პოლიმერებია ჰიდროლიზურად ლაბილური ალიფატური ესტერული ბმებით. მიუხედავად იმისა, რომ პოლიესტერამიდები თეორიულად ჰიდროლიზებადი პოლიმერებია ესტერიფიკაციის რეაქციის შექცევადობის გამო, ბიოდეგრადაციას მხოლოდ ალიფატური პოლი(α-ესტერები) განიცდის. ამ პოლიმერების სინთეზის მეთოდები ბოლო ხანს აღწერა Okada-მ [9].

პოლიგლიკოლიდი პოლი(α-ესტერების) ყველაზე ადრეული წარმომადგენელია და პირველი ბიოდეგრადირებადი პოლიმერია, რომელიც გამოიყენეს ბიოდეგრადირებადი მასალის სახით 1960-იან წლებში. იგი კრისტალური პოლიმერია (45-55 % კრისტალურობით), მაღალი სიმტკიცის, მაგრამ ცუდად იხსნება ორგანულ გამხსნელებში. პოლიგლიკოლიდის საფუძველზე დაამზადეს პირველი დეგრადირებადი ქირურგიული ძაფი DEXON [10].

პოლიგლიკოლიდი დეგრადირდება მასაში, არასპეციფიკურად. იგი კარგავს თავის სიმტკიცეს 1-2 თვეში ჰიდროლიზის შედეგად და 6-12 თვეში კარგავს მასას. პოლიგლიკოლიდისაგან განსხვავებით პოლილაქტიდი ოპტიკურად აქტიური პოლიმერია. პოლი-α-ლაქტიდი (PLLA) ნახევრად-კრისტალურია (37% კრისტალურობით). იძლევა მაღალი სიმტკიცის

ბოჭკოებს და იდეალური მასალაა ორთოპედული შემკვრელი ნაკეთობებისათვის, გამოშვებულია სხვადასხვა კომერციული სახელწოდებით (DePuy®, Arthrex®). მეტი ჰიდროფობურობის გამო პოლიგლიკოლიდთან შედარებით მისი დეგრადაციის სიჩქარე საკმაოდ დაბალია. პოლიგლიკოლიდისა და პოლი- $\alpha$ -ლაქტიდის თვისებების გაუმჯობესების მიზნით მიიღეს მათი სხვადასხვა შედგენილობის თანაპოლიმერები (PLGA). თანაპოლიმერი პოლიგლიკოლიდის 90% და პოლი-L-ლაქტიდის 10% შემცველობით გამოიყენეს მულტიფილამენტურ ქირურგიულ საკერ მასალად - Vicryl®. PLGA საფუძველზე მიღებულია მიკროსფეროები, მიკროკაფსულები, ნანოსფეროები და ნანობოჭკოები წამლის კონტროლირებადი გამოყოფის სისტემებისათვის. მასაში ბიოდეგრადაციის გამო პრეპარატის გამოყოფა ნულოვანი რიგის კინეტიკით ძნელად მისაღწევია. ცილების გამოყოფისას, ისევე მასაში მიმდინარე დეგრადაციის გამო, შესაძლებელია მათი დენატურაცია. წამლის მიწოდების სისტემებისათვის გაცილებით უმჯობესია პოლიმერები, რომელთა დეგრადაცია ეროზიული მექანიზმით მიმდინარეობს. პოლი( $\alpha$ -ესტერებს) განეკუთვნება აგრეთვე პოლი- $\epsilon$ -კაპროლაქტონი (PCL). იგი ნახევრადკრისტალური პოლიესტერია, კარგად იხსნება სხვადასხვა ორგანულ გამხსნელებში, აქვს დაბალი ლღობის ტემპერატურა (55-600°C). იგი არაა ტოქსიკური და კარგად შეთავსებადია მრავალ პოლიმერთან. პოლი- $\epsilon$ -კაპროლაქტონი დეგრადირდება ჰიდროლიზურად, ნელი სიჩქარით 2-3 წლის განმავლობაში ამიტომ თავდაპირველად გამოიყენეს ხანგრძლივი პერიოდით წამლის მიმწოდებელ სისტემებში (მაგალითად, ვაქცინებისათვის, კონტრაცეპტივებისათვის [11]).

პოლი- $\epsilon$ -კაპროლაქტონის საფუძველზე იღებენ სხვადასხვა მიკრო- და ნანონაწილაკებს წამლის მიმწოდებელი სისტემებისათვის [12], სკაფოლდებს [13]. ჰიალურონის მჟავასთან კომპოზიტი გამოცდას გადის მენისკის შემცვლელის სახით [14] და სხვ.

პოლი- $\epsilon$ -კაპროლაქტონის კომპოზიტი პოლიგლიკოლიდთან, პოლი-ლაქტიდთან, პოლიეთილენგლიკოლთან გამოიყენება პატარა და საშუალო

ზომის ბიოლოგიურად აქტიური მოლეკულების მიმწოდებელი სისტემების სახით (SynBiosys ®). პოლიტრიმეთილენკარბონატი – ალიფატური პოლიესტერია მოქნილი ძირითადი ჯაჭვით. მას დაბალი სიმტკიცე ახასიათებს, ამიტომ განიხილება როგორც საიმპლანტაციო მასალა რბილი ქსოვილების რეგენერაციისათვის. დაბალმოლეკულური პოლიტრიმეთილენკარბონატი გამოიყენება სამკურნალო პრეპარატების მიმწოდებელი ნაწილაკების მისაღებად. იგი დეგრადირდება ზედაპირიდან, ამასთანავე *in vivo* დეგრადაციის სიჩქარე მეტი არმოჩნდა *in vitro*-სთან შედარებით. ეს გამოწვეულია *in vivo* დეგრადაციისას ფერმენტული დეგრადაციის წვლილით [15].

პოლიტრიმეთილენკარბონატის მექანიკური სიმტკიცის ასამაღლებლად ამზადებენ კომპოზიტებს სხვა პოლიმერებთან, მაგალითად პოლიგლიკოლიდთან მიღებულია მოქნილი ქირურგიული ძაფი (Maxon®), ორთოპედული მასალები (Acutex®). Jo-მ შეისწავლა ბიოდეგრადირებადი პოლიესტერების სერიის ლენგმიურის მონომერების (ფირები) ბიოდეგრადაციის კინეტიკა რათა განესაზღვრათ დეგრადაციის არის გავლენა ტუტით და ფერმენტით დეგრადაციის უნარზე [16]. პოლიესტერების ფირების დეგრადაცია მკაცრადაა დამოკიდებული როგორც დეგრადაციის არეზე, ასევე ზედაპირის დაჭიმულობაზე.

**AABB ტიპის პოლიესტერები.** ალიფატური პოლიესტერები მიიღეს ალიფატური დიკარბომჟავების ურთიერთქმედებით ალიფატურ დიოლებთან. Umare-მ მიიღო ბიოდეგრადირებადი პოლიესტერების სერია დიკარბომჟავებისა და 1,3-პროპანდიოლის საფუძველზე პოლიკონდენსაციის რეაქციით მასაში [17].

მიღებული ალიფატური პოლიესტერების სტრუქტურა, საშუალო მოლეკულური მასა და ფიზიკური თვისებები დაახასიათეს H NMR, FTIR, სიბლანტით, GPC, DSC და TGA ანალიზებით. ჰომოპოლიესტერებს ახასიათებთ მაღალი კრისტალურობის ხარისხი, მაღალი ლღობა და თერმული სტაბილურობა თანაპოლიესტერებთან შედარებით.

პოლიესტერების ბიოდეგრადაცია განსაზღვრეს პოლიესტერების ფირების წონის კლებით ფოსფატის ბუფერში 37°C-ზე (pH 7.2) ფერმენტით *Rhizopus delemar lipase* და მის გარეშე. ჰომოპოლიესტერები ფერმენტული დეგრადაციის მიხედვით ქმნიან შემდეგ რიგს პოლისუქცინატები > პოლიადიპინატები > პოლისეზაცინატები (PSu > PAd > Pse). PSe ფერმენტულ ხსნარში შესამჩნევად არ იკლებს წონაში, რაც შეიძლება გამოწვეული იყოს პოლიმერის მაღალი ჰიდროფობურობით, კრისტალურობით და ლღობის ტემპერატურით პოლიესტერებთან PSu და PAd შედარებით. ასევე ალიფატური ჰომოპოლიესტერები და თანაპოლიესტერები მიიღეს 1,4 ბუტანდიოლის და ქარვის ან ადიპინის მჟავას დიმეთილესტერის ორსაფეხურიანი ტრანსესტერიფიკაციისა და პოლიკონდენსაციის პროცესებით [18].

პოლიმერის ბიოდეგრადაცია შეისწავლეს ნიადაგში და ასევე სამი ფერმენტის, *Candida cylindracea* ლიპაზა, *Rhizopus delemar* ლიპაზა და *Pseudomonas golesterol* ესტერაზას საშუალებით. აღმოჩნდა, რომ დეგრადაციის პროცესის წარმართვის ძირითადი ფაქტორია პოლიმერის კრისტალურობა.

### 1.2.1.2. პოლიურეთანები და პოლიესტერურეთანები

ბიომდგრადი პოლიურეთანები და პოლიეთერურეთანები ინტენსიურად შეისწავლებოდა ხანგრძლივმოქმედი სამედიცინო იმპლანტანტების - გულის სტიმულატორების, სისხლისძარღვების ტრანსპლანტანტების სახით, მათი შესანიშნავი ბიოშეთავსებადობისა და მექანიკური თვისებების გამო. დიდ ინტერესს იწვევდა ბიოდეგრადირებადი პოლიურეთანების სინთეზი და მათი თვისებების შესწავლა. პოლიურეთანები ძირითადად მიიღება დიიზოციანატების პოლიკონდენსაციით სპირტებთან ან დიამინებთან [19].

მათი სინთეზისათვის ტოქსიკური დიიზოციანატების ნაცვლად (ტოლუოლდიიზოციანატი, 4,4'-მეტილენდიფენილდიიზოციანატი) გამოი-



ყენეს ბიოშეთავსებადი ალიფატური დიიზოციანატები: 1,4-დი-იზოციანატბუტანი, ლიზინის დიიზოციანატი. ქაცარავას გუნდის მიერ მიღებულია ოპტიკურად აქტიური ბიოშეთავსებადი პოლიურეთანები ამინომჟავა ლიზინის საფუძველზე,  $N^{\alpha}N^{\omega}$ -ბისკარბონილ-L, ასევე DL-ლიზინის მიგრაციული თანაპოლიმერიზაციით. შეისწავლეს მათი ბიოდეგარადაცია *in vitro* და დაადგინეს, რომ ისინი დეგრადირდებიან არასპეციფიკური პროტეაზებით - პრონაზათი და სუბტილიზინით. აღნიშნული პოლიმერები გამოიყენეს პროტეაზების იმობილიზაციისათვის [20].

ქაცარავამ და თანამშრომლებმა მიიღეს ახალი ბიოდეგრადირებადი პოლი(ესტერ ურეთანები) (PEURs) ბის (L-ფენილალანინის  $\alpha$ , $\omega$ -აკლილენდიესთერის დი-3-ტოლუოლსულფონატის მარილისა და დი-3-ნიტროფენილ ტრიმეთილენ-დიკარბონატის პოლიკონდენსაციით [21]. შეისწავლეს მითებული პოლიესტერურეთანის ქიმიური (სპეციფიკური), აგრეთვე ფერმენტული (არასპეციფიკური) ჰიდროლიზი ფერმენტ  $\alpha$ -ქიმოტრიფსინის გამოყენებით პოტენციური ტიტრაციის მეთოდით ცდებში *in vitro*. მიღებული შედეგები შეადარეს სხვა კლასის პოლიმერების ჰიდროლიზის შედეგებს. აღმოჩნდა, რომ PEURs ექვემდებარებიან არასპეციფიკურ ჰიდროლიზს PEA-სთან შედარებით, (რომელიც სინთეზირებულია ადიპინის მჟავასა და ფენილალანინის დი-3-ტოლუოლსულფომჟავას მარილის საფუძველზე), რაც გამოწვეულია PEURs-ს უფრო მაღალი ჰიდროფილურობით. შესაბამისად არასპეციფიკური ჰიდროლიზის ხარისხი იზრდება ჰიდროფილურობის ზრდასთან ერთად. ბიოსამედიცინო თვალსაზრისით საინტერესო პოლიმერებია თანა-პოლიურეთანები DL-ლაქტიდის, კაპროლაქტონის საფუძველზე [22]. პოლი (ესტერ-ურეთანებში) ალიფატური პოლიესტერები ქმნიან რბილ სეგმენტებს [23]. ბიოდეგრადირებადი ელასტიკური პოლიესტერურეთანი (Degrapol®) გამოიყენეს ფოროვანი სკაფოლდების მისაღებად ქსოვილების ინჟინერინგში [24].

### 1.2.1.3. პოლიამიდები და მათი თანაპოლიმერები

სინთეზური პოლიამიდები არადეგრადირებად პოლიმერებად ითვლებოდა. მათი დეგრადაციის (*in vivo*) შესაძლებლობის შესახებ ვარაუდი მას შემდეგ გამოითქვა, როცა ნაილონისაგან დამზადებული პროტეზები გამოუსადეგარი აღმოჩნდნენ. მაგ., ძაღლების საგულე აორტაში იმპლანტირებულმა ნაილონ-6,6-ის ბადემ სამი წლის განმავლობაში თავისი სიმტკიცის 80% დაკარგა [25]. მიუხედავად ამისა, ნაილონები, ბევრი ავტორის მიერ ჩატარებული კვლევის მიხედვით, მდგრადები აღმოჩნდნენ სოკოების მიმართ [26].

ქაცარავას თანამშრომლების მიერ N-დაცული ასპარაგინისა და გლუტამინის მჟავას აქტივირებულ ეთერებისა და დიამინების "აქტივირებული პოლიკონდენსაციით" მიღებული იქნა AA-BB ტიპის მაღალმოლეკულური პოლიამიდები [27-30].

$N\alpha, N\epsilon$ -ბის ტრიმეთილსილილ-L-ლიზინის ურთიერთქმედებით პირომელიტის დიანჰიდრიდთან მიღებული იქნა პოლიფუნქციური პოლიამიდი. ეს პოლიამიდი საიტერესოა, როგორც ბიოაქტიური ნივთიერების მატარებლის, ისე საკუთარი ფიზიოლოგიური აქტივობის მქონე ნივთიერების სახით [31]. ამის გარდა ორთოკარბოქსილის ჯგუფს შეუძლია გამოიწვიოს პოლიმერის ჰიდროლიზის შიდამოლეკულური კატალიზი. ამ გზით შესაძლებელია თვითდეგრადაციის უნარის მქონე პოლიმერების შექმნა. ბის-აზლაქტონებისა და ამინოჯგუფების შემცველი ტელექელური ოლიგოპეპტიების (42% L-ფენილალანინი და 13% DL-ლეიცინი) პოლიკონდენსაციით მიღებული იქნა პოლიამიდები, რომლებიც გაცილებით მეტი სიჩქარით დეგრადირდებიან სხვა პოლიამიდებთან შედარებით, მაგრამ მათი მოლეკულური მასა არასაკმარისია ფირებისა და ბოჭკოების მისაღებად.

Bou-მ და თანამშრომლებმა [32] მიიღეს მაღალმოლეკულური პოლიამიდები 2,3-დი-O-მეთილ და 2,3-დი-OO-მეთილენ-L-ღვინის მჟავას  $\alpha, \omega$ -ალკანოდიამინებიდან. მათ გამოიყენეს ქაცარავას შემუშავებული

მეთოდი [27] და პოლიკონდენსაცია განახორციელეს ღვინის მჟავას პენტაქლორფენილის აქტივირებულ ეთერსა და N,N'-დისილილირებულ დიამინებს შორის და შეძლეს მაღალმოლეკულური ფირწარმოქმნის უნარის მქონე პოლიამიდების მიღება.

### 1.2.2. ფერმენტულად დეგრადირებადი პოლიმერები

ფერმენტულად დეგრადირებად პოლიმერებს მიეკუთვნებიან: ბუნებრივი პოლიმერები და სინთეზური პოლიამინომჟავები. ბიოპოლიმერების ერთ-ერთი მნიშვნელოვან კლასს წარმოადგენს ცილები, რომლებიც ცოცხალი ორგანიზმის ძირითადი შემადგენელი ნაწილია, ამიტომაც ისინი საუკეთესო მასალებია ქირურგიული საკერი მასალების, ჰემოსტატიკურ მასალების, სკაფოლდებად ქსოვილურ ინჟინერიაში, წამლის მიმწოდებელ ნაწილაკებად და სხვ. კოლაგენი ადამიანის ორგანიზმში ყველაზე გავრცელებული ცილაა. ის წარმოადგენს კანის და ძვალკუნთოვანი სისტემის მთავარ კომპონენტს. ადამიანის ორგანიზმში ჯერ-ჯერობით 22-ზე მეტი კოლაგენია იდენტიფიცირებული. ყველაზე მეტად შესწავლილი და გამოყენებულია I ტიპის კოლაგენი. იგი აგებულია სამი პოლიპეპტიდური ჯაჭვისაგან, რომლებშიც ჭარბობს ამინომჟავები: გლიცინი, პროლინი და ჰიდროქსიპროლინი. კოლაგენი იშლება ფერმენტებით კოლაგენაზით და მეტალოპროტეინაზებით შესაბამის ამინომჟავებამდე. კოლაგენის საფუძველზე დღეისათვის დამზადებულია კანის შემცვლელები (Integra®, TransCyte®), წამლის მიწოდების სისტემები (sulmycin®), ცილებისა და პლაზმიდური დნმ-ის მიწოდების სისტემები სკაფოლდები და სხვ. კოლაგენის საფუძველზე დამზადებული ქირურგიული ძაფი კეტუტი ადვილად იშლება ორგანიზმში 30-75 დღის განმავლობაში სისხლძარღვების სისქისა და დამუშავების ხარისხის მიხედვით. კოლაგენის საფუძველზე მიღებული ბიომასალების უარყოფითი თვისებაა იმუნოგენურობა, სუფთა კოლაგენის მაღალი ფასი და ინფიცირების რისკი [33-39].

ფიბრინი კოლაგენის მგავსი ბიოპოლიმერია, რომელიც მონაწილეობს სისხლის შედედების პროცესში. იგი შედგება სამი წყვილი პოლიპეპტიდური ჯაჭვისაგან, დეგრადირდება ფერმენტ თრომბინით, წარმოქმნის ფიბრილებს, რომლებიც შემდგომში დეგრადირდებიან პროცესით, რომელსაც ფიბრინოლიზი ეწოდება და რომელიც მოიცავს ფერმენტების მთელ კასკადს. ფიბრინი ერთ-ერთი ყველაზე ადრე გამოყენებული ბიომასალა იყო. იგი გამოიყენებოდა ქირურგიაში შემავსებელ მასალად. Bioseed® ფიბრინისა და კერატინოციტების შერევით მიღებული. მასალაა ქრონიკული ჭრილობების შესახორცებელი [40, 41].

ალბუმინი ადამიანის სისხლის პლაზმის ცილაა. იგი დიდი რაოდენობით შეიცავს ცისტინს, მუხტის მატარებელ ამინომჟავებს: ასპარაგინის და გლუტამინის მჟავებს, ლიზინს, არგინინს. როგორც მისი ბიოდეგრადაციის უნარის შესწავლამ აჩვენა ადამიანის ორგანიზმის თითქმის ყველა ქსოვილს გააჩნია ალბუმინის დეგრადაციის უნარი. ალბუმინი კარგად ხსნადია და შეიცავს ფუნქციური ჯგუფების დიდ რაოდენობას, მის საფუძველზე შესაძლებელია მემბრანების, მიკროსფეროების, ნანობოჭკოებისა და ნანოსფეროების დამზადება. იგი ინტენსიურად შეისწავლება წამალ/გენების მატარებლის სახით ინტრავენური მიწოდებისათვის, საფარ მასალად გულ-სისხლძარღვთა ნაკეთობებში [42-44].

პოლისაქარიდები/ჰიალურონის მჟავა ადამიანის და სხვა ხერხემლიანი ორგანიზმების თითქმის ყველა ქსოვილში გვხვდება. იგი დეგრადირდება თავისუფალი რადიკალებით. თავისუფალი ჰიალურონის მჟავა, მისი ესტერიფიცირებული ან შეკერილი ნაწარმები ინტენსიურად შეისწავლება ჭრილობების შესახორცებელ მასალებად (HYAFF®). ჰიალურონის მჟავა და მისი წარმოებულები გამოიყენება სამკურნალო პრეპარატების მიწოდებისათვის, სკაფოლდებად და ა.შ. ქონდროლიტინ სულფატი ასევე გამოიყენება ჭრილობის შესახორცებელ მასალად [45], ქსოვილურ ინჟინერინგში. მიმდინარეობს სხვა ბიოაქტიური

პოლისაქარიდების: ჰეპარინსულფატის, კერატინსულფატის, დერმატან-სულფატის ინტენსიური შესწავლა სხვადასხვა ბიომასალების სახით. ქიტინი და ქიტოზანი ცხოველური წარმოშობის პოლისაქარიდებია. ქიტინი წარმოქმნის მწერებისა და კიბოსმაგვართა მყარ საფარს - ჯავშანს. ქიტინის სულფატს ახასიათებს ჰეპარინის მსგავსი თვისებები და შეიძლება გამოყენებულ იქნენ სინთეზური ანტიკოაგულანტების სახით. ქიტინისა და ცელულოზას ნარევი გამოიყენება ფირებისა და ბოჭკოების დასამზადებლად. ქიტინის დამუშავებით კონცენტრირებული ტუტეებით მაღალ ტემპერატურაზე შესაძლო ხდება მისი დეაცეტილირება და მიიღება თავისუფალი ამინო ჯგუფების შემცველი პოლისაქარიდი - ქიტოზანი. ქიტოზანი დეგრადირდება ქიტოზანაზათი, ლიზოციმით, პაპაინით ინ ვიტრო [46]. ქიტოზანის *in vivo* დეგრადაციის უნარი დამოკიდებულია დეაცეტილირების ხარისხზე და კრისტალურობაზე. რაც მეტია დეაცეტილირების ხარისხი, მით დაბალია დეგრადაციის სიჩქარე და მაქსიმალურად დეაცეტილირებული ქიტინის-ქიტოზანის დეგრადაციას რამდენიმე თვე ჭირდება. ქიტოზანის საფუძველზე შესაძლებელია მიკრო/ნანონაწილაკების მიღება ორგანული გამხსნელების გამოყენების გარეშე. მისი ამინოჯგუფები ადვილად შედიან სხვადასხვა ქიმიურ რეაქციებში, ამიტომ ქიტოზანი პერსპექტულია წამლების პოლიმერ-მატარებლის სახით.

#### **1.2.2.1. ფსევდოპროტეინები: სინთეზური პოლიამინომჟავები.**

პოლი- $\alpha$ -ამინომჟავების ჰომოპოლიმერები - პოლიგლიცინი, პოლიალანინი, პოლილეიცინი, პოლიიზოლეიცინი წყალში და ორგანულ გამხსნელში უხსნადი პოლიმერებია. ჰომოპოლიამიდების უმეტესობა კრისტალურებია, არ იხსნებიან ორგანულ გამხსნელებში, იშლებიან ღებობის ტემპერატურაზე დაბლა, რაც ართულებს მათ გადამუშავებას. ორი ან მეტი ამინომჟავას თანაპოლიმერები უკეთესად ხსნადები და ნაკლებად კრისტალურები არიან, მაგრამ ამინომჟავების რიცხვის ზრდა იწვევს

პოლიმერების იმუნოგენურობის მკვეთრ ზრდას, ამის გარდა პოლიამინომჟავების ბიოდეგრადაციის სიჩქარე იმდენად დაბალია, რომ ნაკლებად ვარგისია ბიოდეგრადირებადი მასალების დასამზადებლად (ამის მიზეზი პოლიამინომჟავების მაღალი კრისტალურობა და ამიდური (პეპტიდური) ბმების შედარებით მაღალი ჰიდროლიზური მდგრადობაა). გლუტამინისა და ლეიცინის თანაპოლიმერების ბიოდეგრადაციის უნარის დასადგენად *in vivo* მოახდინეს მათი იმპლანტაცია კურდღლების კანქვეშ. დაადგინეს, რომ მათი დეგრადაცია ძლიერ ნელი სიჩქარით მიმდინარეობდა და 15 თვე გრძელდებოდა [47].

პოლი- $\alpha$ -ამინომჟავების და მათ წარმოებულებს მრავალფეროვნების მიუხედავად, მათ შორის მხოლოდ რამდენიმეა გამოსადეგი ბიოსამედიცინო დანიშნულებისათვის. მთავარი მიზეზი ისაა, რომ პოლიმერის მთავარი ჯაჭვი მხოლოდ ჰიდროლიზურად შედარებით მდგრადი ამიდური ბმებისაგან შედგება, წარმოქმნის დიდი რაოდენობით წყალბადურ ბმებს და ხასიათდება დაბალი ელასტიკურობით. არაფუნქციური გვერდითი ჯგუფების შემცველი პოლიმერები უხსნადია, მათგან ძნელია ფირების დამზადება. იონიზაციის უნარის მქონე პოლიმერები იჯირჯვება წყალში, რაც ცვლის პოლიმერის მექანიკურ თვისებებს და წამლის გამოყოფის სიჩქარეს. პოლი- $\alpha$ -ამინომჟავები ზოგადად დაბალი მექანიკური სიმტკიცით ხასიათდებიან. მათი სიმტკიცე გაცილებით დაბალია, კოლაგენთან და სინთეზურ ბოჭკოებთან შედარებით. სინთეზურ პოლიამინომჟავებს შორის ბიომასალად ყველაზე საინტერესოა პოლი(L-გლუტამინის მჟავა). იგი ადვილად დეგრადირდება ლიზოსომალური ფერმენტებით, ახასიათებს კარგი ბიოშეთავსების უნარი და არაა იმუნოგენური [48].

პოლი(L-გლუტამინის მჟავას)  $\alpha$ -კარბოქსილატური გვერდითი ჯგუფი ძლიერ რეაქციისუნარიანია, შესაძლებელია მისი ქიმიური მოდიფიკაცია, სხვადასხვა აქტიური საწყისების მიერთება. მაგალითად, ანტისიმსივნური პრეპარატების [49,50]. პოლი(L-ასპარაგინის მჟავას)

იღებენ ასპარაგინის მჟავას თერმული პოლიმერიზაციით [51]. იგი ბიოდეგრადაციას განიცდის ლიზოსომალური ფერმენტებით. მისი მონაწილეობით მიღებულია ბლოკ-თანაპოლიმერები მიცელური სტრუქტურის ტკივილგამაყიჩებელი პრეპარატების მიწოდებისათვის [52].

### 1.2.2.2. ფსევდოპროტეინები: ესტერული პოლიმერები ამინომჟავების საფუძველზე.

სინთეზური პოლიამინომჟავების დაბალმა ბიოდეგრადაციის უნარმა განაპირობა ამინომჟავების საფუძველზე ახალი თაობის ისეთი პოლიმერების შექმნა, რომლებიც ძირითად ჯაჭვებში შეიცავენ შედარებით ადვილად ჰიდროლიზებად ესტერულ ბმებს, (ესტერული ბმის ჰიდროლიზის სიჩქარე 10 000 - 100 000-ჯერ მეტია ამდური ბმის ჰიდროლიზის სიჩქარესთან შედარებით). ასეთი „ესტერული“ პოლიმერები მიიღეს ქაცარავამ და სხვ. საკვანძო მონომერების - დიამინ-დიოლების საფუძველზე [53-79]. დიამინ-დიოლებად გამოიყენეს ბის-( $\alpha$ -ამინომჟავა)-ალკილენდიოლები, რომლებიც მიიღება და მდგრადია დი-3-ტოლუოლსულფომჟავას მარილების სახით, 2 მოლი ამინომჟავას პირდაპირი კონდენსაციით 1 მოლ ალიფატურ დიოლთან 2 მოლი 3-ტოლუოლსულფომჟავას მონოჰიდრატის გამოყენებით. შემდგომში ეს მიმართულება განავითარეს სხვა ავტორებმაც [80-84].

აღნიშნული კვლევები ჩატარდა ძირითადად საქართველოს ტექნიკურ უნივერსიტეტის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის და ბიოინჟინერინგის კვლევით ცენტრში (აღრე სამედიცინო პოლიმერებისა და ბიომასალების ცენტრი), სადაც პროფ. რ. ქაცარავას და თანამშრომლების მიერ მრავალწლიანი პიონერული კვლევების შედეგად შეიქმნა სხვადასხვა კლასის ბიოდეგრადირებადი პოლიმერები ბუნებრივი ამინომჟავებისა და სხვა არატოქსიკური საშენი ბლოკებისაგან, როგორებიცაა, ალიფატური დიოლები (მათი კონდენსაციით  $\alpha$ -ამინომჟავებთან, როგორც უკვე აღვნიშნეთ, მიიღება საკვანძო მონომერები - დიამინ-დიოლები) და

დიკარბომჟავები. მიღებულია სხვადასხვა კლასის ორიგინალური პოლიმერები - პოლიესტერამიდები, პოლიესტერურეთანები, პოლიესტერ შარდოვანები, რომლებიც დღეს საერთაშორისო ლიტერატურაში ცნობილია როგორც Amino Acid Based Biodegradable Polymers (AABBP), ან კიდევ „ფსევდოპროტეინები“. ამ პოლიმერებს ფსევდოპროტეინებს უწოდებენ იმის გამო, რომ ორგანიზმში დაშლისას (ბიოდეგრადაციისას) ცილების მსგავსად გამოყოფენ ბუნებრივ  $\alpha$ -ამინომჟავებს, რომლებიც ერთვებიან მეტაბოლურ პროცესებში და ხელს უწყობენ უჯრედების გამრავლებას, ანუ ქსოვილის რეგენერაციას (სხვაგვარად, გააჩნიათ ცილების მსგავსი „მკვებავი უნარი“). ამასთან, ბუნებრივი მაკრომოლეკულებისგან (ცილებისგან) განსხვავებული მოლეკულური არქიტექტურის გამო, არ ხასიათდებიან იმუნოგენურობით.

ფსევდოპროტეინები (**f p**) მექანიკურ, ფიზიკო-ქიმიურ და ბიოქიმიურ თვისებათა კომპლექსით ბევრად აღემატება დღეს ფართოდ გავრცელებულ პოლიესტერული კლასის პოლიმერებს, როგორებიცაა პოლიგლიკოლის და პოლირიძის მჟავა და მათი თანაპოლიმერები. ამ უკანასკნელებისგან განსხვავებით **f p**-ის ბიოდეგრადაცია მიმდინარეობს არა მასაში, არამედ ზედაპირულად, ეროზიული მექანიზმით რაც მათი დამატებითი ღირსებაა.

**f p**-ებს შორის ერთ-ერთი ყველაზე პერსპექტული კლასია პოლიესტერამიდები, რომლებიც წარმოადგენენ ხელოვნური კანის „ფაგობიოდეგმის“ პოლიმერულ მატრიქსს. **f p**-ებს აღმოაჩნდათ შესანიშნავი ბიოშეთავსებადობა - უფრო მაღალი მსოფლიო ბაზარზე ხელმისაწვდომ ბიოდეგრადირებად და ბიოშეთავსებად პოლიმერებთან შედარებით, კომერციულად წარმატებული პოლიგლიკოლის, პოლირიძის მჟავას და მათი თანაპოლიმერების ჩათვლით. დღეს უკვე არაერთი კომპანია თუ კვლევითი ცენტრი დაკავებულია **f p**-ების კვლევებით, რომელიც მოიცავს მათ სინთეზს და პრაქტიკულ გამოყენებას [29-33].



სტუ-ს სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის და ბიოინჟინერინგის კვლევით ცენტრში შექმნილი ერთ-ერთი **f p**-ი (პოლიესტერამიდი) უკვე და-ნერგილია ევროპის კლინიკებში წამლის გამომყოფი ვასკულარული სტენტის საფარი მასალის სახით (პოლიმერი კლინიკაში დასანერგად მომზადდა ამერიკული ბიოტექნოლოგიური კომპანია MediVas-ის მიერ. კლინიკაში დანერგა ჰოლანდიურმა კომპანიამ Royal DSM (DSM Pharmaceuticals)-მა ამერიკულ Svelte Medical Systems-თან ერთად. მიმდინარეობს კვლევები ამ პოლიმერების ფართოდ დასანერგად როგორც განწოვადი ქირურგიული მასალების, ასევე წამლის მიმწოდებელი სისტემების სახით.

სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის და ბიოინჟინერინგის კვლევით ცენტრში მიღებული ბიოდეგრადირებადი მასალები თვისებათა ფართო სპექტრით. **f p**-ების საფუძველზე მიღებული მასალები: 1) პოლიესტერამიდის ხსნარი ეთანოლში პრეპარატების „კოლადერმის“ (კოლადერმის პოლიმერი გამოყენებულია ჩვენს კვლევაში) და „მიკოდერმის“ მისაღებად, 2) ბლანტდენადი მასა (ღრმულების შესავსებად, 3) ელასტიკური ფირი (ხელოვნური კანი „ფაგობიოდერმი“), 4) მაღალი სიმტკიცის მასალა (ძვლის ქსოვილის ინჟინერიისთვის), 5) მიკროსფეროები და ნანონაწილაკები, 6) ელექტროსპინინგით მიღებული მიკრობოჭკოები, 7) ვასკულარული სტენტის საფარი (განვიხილეთ ზემოთ, 8) სადრენაჟე მილების ბაქტერიციდული საფარი. მიღებული მასალების გამოყენებით შესაძლებელია არაერთი აქტუალური ბიოსამედიცინო პრობლემის გადაჭრა.

აეროზოლური ჭრილობის საფარი პრეპარატ „კოლადერმის“ ფუძე - პოლიესტერამიდი ამინომჟავების ლეიცინის და ფენილალანინის, 1,6-ჰექსანდიოლის და სებაცინის მჟავას საფუძველზე, რომელიც დაშვებული საქართველოს წამლის სააგენტოს მიერ კომერციალიზაციისა და სამედიცინო პრაქტიკაში გამოყენებისათვის, გამოყენებულია ჩვენს

კვლევაში ნანოვერცხლის შემცველი ანტიბაქტერიული კომპოზიტური მასალის მისაღება.

### 1.3. ანტიმიკრობული საფარები და ნაკეთობები

როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული ბაქტერიები ადვილად კოლონიზდება ქსოვილებისა და ქირურგიული ინსტრუმენტების, იმპლანტების, ორთოპედიული ნაკეთობების, კათეტერების და ა.შ. ზედაპირზე, რაც იწვევს ე.წ. ბიოფილმის (Biofilm) წარმოქმნას, რომელიც წარმოადგენს უთხელეს აფსკს და ბაქტერიული კომუნები წარმოქმნიან ნებისმიერ ზედაპირზე რამდენიმე საათში. ბიოფილმის წინააღმდეგ საბრძოლველად კი გამოყენებულია მრავალი ორგანული და არაორგანული ანტიბაქტერიული პრეპარატი. დონლანმა (Donlan. Biofilm Laboratory, Clinical and Environmental Microbiology Branch, Centers for Disease Control and Prevention Atlanta, GA) კატეტერზე ასოცირებული ბიოფილმის წარმოქმნის შესამცირებლად გამოიყენა ბაქტერიოფაგები [85].

იმპლანტირებულ მასალებზე ბაქტერიების ადჰეზიის და ბიოფილმის წარმოქმნის წინააღმდეგ ერთ-ერთი გამოყენებული სტრატეგიაა ბაქტერიოფაგების ჩართვა ნაკეთობის ზედაპირის საფარ მასალაში. საფარ მასალად დონლანმა გამოიყენა ჰიდროგელები. შემდგომში გაირკვა, რომ ჰიდროგელებში ჩართული ფაგები ნაკლებად ეფექტურია ბიოფილმის წინააღმდეგ საბრძოლველად, რამეთუ ისინი ავლენენ ჰიდროგელიდან გამოსვლის ძალზედ სუსტ ტენდენციას [86].

ბაქტერიების წინააღმდეგ ბრძოლაში მაღალეფექტური აღმოჩნდა 1987 წელს ზასლოფის (Zasloff) მიერ აღმოჩენილი [87] ბუნებრივი წარმოშობის ანტიმიკრობული პეპტიდები, რომელსაც გამოიმუშავებს პრაქტიკულად ყველა ორგანიზმი. მაგრამ ეს პეპტიდური ბაქტერიოციდები ძალიან ძვირია, ამასთან ისინი აღმოჩნდნენ უმდგრადი ბაქტერიული ფერმენტების დარტყმის მიმართ მაღალი კონცენტრაციის მარილების წყალხსნარებში. ამის საპასუხოდ კომპანია Ceragenix Pharmaceuticals, Inc.

შეიმუშავა ამ პეპტიდების მდგრადი სინთეზური ანალოგები, რომელთაც დაარქვეს CeraShield™. ეს პრეპარატები აღმოჩნდა ეფექტური როგორც გრამ-დადებითი, ასევე გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების მიმართ. აღნიშნულ პრეპარატებს რთავდნენ უშუალოდ ნაკეთობის საფარ მასალაში, მაგრამ აღმოჩნდა, რომ წყალში მაღალი ხსნადობის გამო ხდება CeraShield™-ის სწრაფი გამორეცხვა ზედაპირიდან, რის გამოც საფარი კარგავს აქტივობას. გარდა ამისა, პეპტიდების სინთეზური ანალოგების ფასი მაღალია.

ბოლო დროინდელი კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ვერცხლის არაორგანული მარილებით იმპრეგნირებული ვენური კათეტერი ნაკლებად ეფექტურია ბაქტერიებით კოლონიზაციის წინააღმდეგ [88].

ანტიბაქტერიული საფარების დიზაინში უფრო ეფექტური აღმოჩნდა AgNPs, თუმცა მიღებული ეფექტი მოსალოდნელზე დაბალი იყო, რასაც ხსნიან ნანოვერცხლის არასათანადო გამოსვლით ნაკეთობის ზედაპირიდან და შესაბამისად, მათი არასაკმარისი კონცენტრაციით მაღალი ბაქტერიციდული ეფექტის გამოსავლენად. ამ კვლევიდან შეიძლება გავაკეთოთ ჩვენთვის სასურველი დასკვნა - ნანოვერცხლის ჩართვა უფრო ეფექტური იქნება ბიოდეგრადირებად საფარ მასალებში, კერძოდ კი ჩვენს მიერ შემუშავებულ ამინომჟავურ ბიოდეგრადირებად პოლიმერებში. იტყობინებოდნენ ასევე სხადასხვა ტრადიციული ატრიმიკრობული აგენტების და ვერცხლის მარილების ჩართვაზე ქირურგიულ ნაკეთობებში [85], თუმცა მიღწეული ეფექტები შორს იყო სასურველისგან.

#### **1.4. ჭრილობის საფარი მასალები**

ანტიმიკრობული აგენტები, როგორც ორგანული, ასევე არაორგანული წარმოშობის ფართოდ გამოიყენება ანტიმიკრობული ჭრილობის საფარი მასალების შესაქმნელად. ზოგიერთი მასალა შეიცავს ვერცხლის მარილებს ( $Ag^+$  კატიონებს), ორგანომეტალურ ნაერთებს, როგორცაა ვერცხლის სულფადაიაზინი და AgNPs-ს. მაგალითად, კომპანია 3M-ის მიერ დაპატენტებული ანტიბაქტერიული ჭრილობის საფარი შეიცავს

ვერცხლის მარილებს (უმეტესწილად ვერცხლის ქლორიდსა და ვერცხლის სულფატს) [89]. სხვა მაგალითი  $Ag^+$  კატიონების შემცველი ჭრილობის საფარი მასალისა არის AQUACEL® Hydrofiber®, რომელიც იწარმოება კომპანია ConvaTec, Deeside, UK მიერ [90]. ორგანომეტალური ნაერთი - ვერცხლის სულფადაზინი ფართოდ გამოიყენება ჭრილობის სამკურნალო სხვადასხვა მალამოებსა თუ საფარ მასალებში (იხ. მაგალითად, [91,92] და იქ ციტირებული ლიტერატურა). ერთ-ერთი ყველაზე წარმატებულ მაგალითად შეიძლება მოვიყვანოთ იაპონური ე.წ. ხელოვნური კანი Epicuele®, რომელიც წარმოადგენს პოლილეიცინისგან დამზადებულ ელასტიკურ ღრუბლოვან მასალას, იმპრეგნირებულს ვერცხლის სულფადაზინით [93,94]. მაგრამ Epicuele®-ს ახასიათებს რიგი ნაკლოვანებებისა, რომელთა შორის უმნიშვნელოვანსია ის, რომ პოლილეიცინისგან დამზადებული პოლიმერული მატრიქსი არ განეკუთვნება ბიოდეგრადირებადი პოლიმერების კლასს. შეზღუდვებზე, რომლებიც ახასიათებს  $Ag^+$  კატიონების და ვერცხლის სულფადაზინს AgNPs-თან შედარებით, ქვემოთ გვექნება საუბარი.

შემდგომი მაგალითი ვერცხლის სულფადაზინის და ნანოვერცხლის გამოყენებისა ჭრილობის საფარ მასალებში არის ჭრილობის საფარი Acticoat, რომელიც ლიდერია ჭრილობის ანტიმიკრობული საფარი მასალების ბაზარზე (Acticoat™Flex3 and Acticoat™Flex7, and Acticoat Absorbent™), რომელსაც აწარმოებს ბრიტანული კომპანია Smith & Nephew, იყენებს რა NUCRYST Pharmaceuticals-ს მიერ დაპატენტებულ SILCRYST™ ნანოკრისტალურ ვერცხლს. Acticoat™Flex3 და Acticoat™ SILCRYST™ დასამზადებლად იყენებენ პოლიესტრის სამ ან ხუთ ფენიან საფენ კონსტრუქციას, რაც არის მრავალსაფეხურიანი და ძვირი პროცესი. გარდა ამისა უცნობია, განეკუთვნება თუ არა გამოყენებული პოლიესტერი ბიოდეგრადირებადი პოლიმერების კატეგორიას. Acticoat Absorbent™ წარმოადგენს ალგინატისგან დამზადებულ, ვერცხლის ნანოკრისტალების შემცველ ჭრილობის საფარ მასალას, რომელსაც აქვს ექსუდატის

ადსორბციის უნარი. ექსუდატის გავლენით ხდება საფარის გაჯირჯება, რის შედეგადაც ჭრილობაში გამოთავისუფლდება ნანოვერცხლი [95].

ნაშრომში [93] მიმოხილულია სხვადასხვა ნანოვერცხლის შემცველი ჭრილობის საფარი და სამკურნალო მასალა. შევნიშნავთ, რომ არც ერთი ამ მასალათაგანი არ არის დამზადებული ბიოდეგრადირებადი პოლიმერის საფუძველზე, მით უმეტეს ე.წ. „ერთი რეაქტორის მეთოდით“. ჩვენს მიერ დაგეგმილ კვლევაში, ჩვენ ვაპირებთ მივიღოთ რიგი ნანოკომპოზიტებისა ჩვენს ლაბორატორიაშივე სინთეზირებული ამინომჟავური ბიოდეგრადირებადი პოლიმერების საფუძველზე. ამინომჟავური პოლიმერები გამოირჩევიან მაღალი ბიოშეთავსებადობით ქსოვილებთან. მნიშვნელოვანია ის გარემოება, რომ პოლიმერები იხსნება ეთანოლში. აღნიშნულის გათვალისწინებით ჩვენ დავგეგმეთ ბიოკომპოზიტური მასალები მიღება ფოტოქიმიური აღდგენის მეთოდით, რომელიც მოიცავს ვერცხლის მარილის ( $\text{AgNO}_3$ ) აღდგენას AgNPs-მდე უშუალოდ პოლიმერის ხსნარში ეთანოლის თანაობისას. ამ შემთხვევაში აღმდგენელის როლს ასრულებს ეთანოლი. ენერგიის წყაროდ კი გადავწყვიტეთ გამოგვეყენებინა - დღის შუქი. მიღებული ბიოკომპოზიტის სპირტხსნარის ჰიდროფობურ ზედაპირზე დასხმისა და სპირტის აორთქლების შედეგად მიიღება ბიოკომპოზიტური ფირი, რომელიც წარმოადგენს ბიოდეგრადირებად პოლიმერულ მატრიქსში იმპრეგნირებულ ვერცხლის ნანანაწილაკებს. მიღებული ბიოკომპოზიტური ფირიდან AgNPs-ის გამოთავისუფლება ხდება ე.წ. ეროზიული მექანიზმით - ბიოდეგრადირებადი პოლიმერული მატრიქსის ზედაპირული დაშლის (ეროზიის) შედეგად. თუ პოლიმერული მატრიქსის ეროზია შეწყდება ამა თუ იმ მიზეზით (ჭრილობა შეხორცდა და გაშრა, შეიცვალა pH და სხვ.), ავტომატურად შეწყდება ასევე AgNPs-ის არასასურველი გამოთავისუფლებაც.

## 1.5. ვერცხლი და მისი წარმოებულები როგორც

### ბაქტერიციდული აგენტები

გაანალიზებული იქნა მრავალი სხვადასხვა მიდგომა და ანტიბაქტერიული პრეპარატი, რომლებსაც იყენებენ მდგრად პათოგენებთან საბრძოლველად. ამ მიდგომათაგან ერთ-ერთი ყველაზე პერსპექტულია ვერცხლის AgNPs-ის გამოყენება. გადაუჭარბებლად შეიძლება ითქვას, რომ არაორგანულ ბაქტერიციდულ აგენტებს შორის, ვერცხლი და მისი ნაერთები/წარმოებულაბი ყველაზე ხშირად გამოყენებადი აგენტებია, რომლებიც გამოყენება უძველესი დროიდან. ვერცხლის და მისი ნაერთების ანტიბაქტერიული და ანტივირუსული აქტივობა საფუძლიანადაა შესწავლილი. ნაჩვენებია, რომ დაბალი კონცენტრაციებისას ვერცხლი არატოქსიკურია ადამიანის უჯრედებისათვის [96].

ვერცხლის კატიონები  $Ag^+$  (მარილების სახით), როგორც უკვე აღვნიშნეთ, გამოიყენება ანტიბაქტერიული კომპონენტის სახით ჭრილობის საფარ მასალებში. ნაჩვენებია [97], რომ კოლოიდური ვერცხლიდან გამოთავისუფლებული კატიონური ვერცხლი 10 000 - ჯერ უფრო აქტიურია თვით ნაწილაკებთან შედარებით. მაგრამ ვერცხლის კატიონს ამავდროულდ შეაქვს მნიშვნელოვანი წვლილიც AgNPs-ის სუსპენზიის ტოქსიკურობაშიც [98]. წყარო [96]-ში მოყვანილი მონაცემების საწინააღმდეგოდ, ნაჩვენებია, რომ წაკვეთილი სამკუთხა AgNPs-ს [111] კრისტალოგრაფიული სიბრტყით ამჟღავნებდნენ გაცილებით მაღალ ბაქტერიციდულ აქტივობას  $Ag^+$  კატიონებთან შედარებით ( $AgNO_3$ -ის ფორმაში). მეტად მნიშვნელოვანია ის გარემოებაც, რომ, დღეს არსებული მონაცემებით, მიკრობები ვერ იმუშავებენ რეზისტენტულობას ვერცხლის წინააღმდეგ, რასაც ისინი ახერხებენ ჩვეულებრივი ანტიბიოტიკების წინააღმდეგ, რაც აიხსნება იმით, რომ მეტალი ერთდროულად უტევს მიკროორგანიზმის რამდენიმე პოზიციას, რას ართულებს მათ მიერ თავდაცვითი მექანიზმების გამომუშავებას [99].

თუმცა ზოგიერთი მონაცემით, ბაქტერია შესაძლოა იყოს რეზისტენტული ვერცხლის მიმართ, მსგავსად მდგრადობისა სხვა ტოქსიკური მეტალების მიმართ, რაც ხშირად კოდირებულია პლაზმიდში ლოკალიზებული გენით [100].

ვერცხლის სულფადაიაზინი, რომელზეც უკვე გვექონდა ზემოთ საუბარი, გამოიყენება მრავალ მაღამოში და იაპონურ „ხელოვნურ კანში“ Epicuele®. ზოგიერთი კვლევებით ნაჩვენებია ამ პრეპარატის უარყოფითი მხარეც - იგი აფერხებს შეხორცების პროცესს [101].

რაც შეეხება AgNPs-ს, იგი სულ უფრო და უფრო პოპულარული ხდება მიუხედავად რიგი წინააღმდეგობრივი მონაცემებისა [96], რაზედაც მეტყველებს პუბლიკაციების რიცხვის ზრდა [98,99,102].

ვერცხლის ატომები, რომლებიც წარმოიქმნება ვერცხლის კატიონების  $Ag^+$  აღდგენის შემდეგ, შესწევთ უნარი, პირობებისგან დამოკიდებულებით, წარმოქმნან ე.წ. კლასტერები, რომლების საბოლოო ჯამში აგრეგირდებიან და წარმოქმნიან AgNPs-ს [103].

მრავალი მცდელობა იყო მიეღოთ AgNPs კონტროლირებადი ფორმის, ზომის და ზომებით განაწილებით (დისპრსულობის ხარისხით). უმეტეს შემთხვევებში, AgNPs-ის მაფორმირებელი სისტემები შედგება წინამორბედი მარილისაგან, აღმდგენი ნივთიერებისა და მასტაბილიზირებელი აგენტისგან. ვერცხლის ნიტრატი ( $AgNO_3$ ) არის ყველაზე მეტად გამოყენებადი მარილი ამ მიზნისათვის. ზოგადად ვერცხლის იონის ( $Ag^+$ ) აღდგენა ვერცხლის ატომად ( $Ag^0$ ) მიიღწევა ქიმიური მეთოდით, გამოიყენება რა აღმდგენები, როგორცაა  $NaBH_4$ , ფორმამიდი, დიმეთილფორმემიდი, ეთანოლი, ტრიეთანოლამინი, ჰიდრაზინი და სხვ. [104].

ქიმიურ აღდგენას ატარებენ ასევე წყლის არეში მასტაბილიზირებელი აგენტის თანაობისას ან მის გარეშე [105] (მასტაბილიზირებელი აგენტების შესახებ იხ. ქვემოთ). ქიმიური მეთოდი არის მარტივი და ეფექტური, მაგრამ აღმდგენი აგენტების უმეტესობის

ბიოლოგიური ტოქსიკურობა და გარემოზე დამაზიანებელი ზემოქმედება რჩება პრობლემად. ამ თვალსაზრისით პერსპექტული აღმდგენი აგენტია ეთანოლი. ბოლო წლებში პოპულარული ხდება ბუნებრივი (ძირითადად მცენარეული) წარმოშობის აღმდგენი აგენტები [106].

აღნიშნულ პრობლემათა ჭრილში სულ უფრო მეტ პოპულარობას იძენს აღდგენის ფიზიკური მეთოდები, როგორებიცაა  $\gamma$ -გამოსხივება, ულტრაიისფერი გამოსხივება, მიკროტალღური და ულტრაბგერითი დამუშავება, ლაზერული გამოსხივება, ელექტროქიმიური მეთოდი და სხვ. [104,105,107,108]. რაც საშუალებას იძლევა გადაილახოს არსებული პრობლემები და გამოირიცხოს ქიმიური აგენტებისგან ნაწილაკების გასუფთავების სტადია [104,107]. თუმცა ფიზიკური მეთოდების გამოყენება დაკავშირებულია საკმაოდ ძვირადღირებული აპარატურის გამოყენებასთან, რაც მათი ნაკლია.

წარმოქმნილი ნაწილაკების აგრეგაციის დასათრგუნად კი იყენებენ სხვადასხვა მასტაბილიზირებელ აგენტებს: გრძელჯაჭვიან ალიფატურ მჟავებს (სტეარინის, პალმიტინის და ლაურილის, ლაურილამინს პოლივინილპირილიდონს, პოლივინილქლორიდს, პოლივინილის სპირტს, წყალში ხსნად სახამებელს და კერბოქსიმეთილს-სახამებელს, ჰეპარინს, ქიტოზანსა და კარბოქსიმეთილქიტოზანს, ასევე ამფიფილურ ბლოკ-თანაპოლიმერებს [102,105,108-114].

სხვა მეთოდებს შორის აღსანიშნავია ლაზერული აბლიაცია [108], თერმული დაშლა ორგანული გამხსნელების არეში, ბიოქიმიური და „მწვანე“ აღდგენა (მცენარეული წარმოშობის აგენტებით), ქიმიური და ფოტოქიმიური აღდგენა შებრუნებულ მიცელებში, „ნანოსფერული ლითოგრაფია“, ელექტროქიმიური აღდგენა და ქიმიური აღდგენა უწყლო არეში ზედაპირულად აქტიური ნაერთების თანაობისას. უნდა შევნიშნოთ, რომ თითოეული მეთოდი ხასიათდება თავისი დადებითი და უარყოფითი მხარეებით. ნაჩვენებია, რომ AgNPs-ის ზომები და განაწილება ზომებით დამოკიდებულია ხსნარში ვერცხლის იონების კონცენტრაციასა და



აღდგენის პირობებზე. მაგალითად, ვერცხლის იონების დაბალი საწყისი კონცენტრაციისას წარმოიქმნება მცირე ზომის ნანონაწილაკები. ნაწილაკების ზომები იზრდება ვერცხლის იონების კონცენტრაციის ზრდასთან ერთად [115].

მასტაბილიზირებელი პოლიმერის მოლეკულური მასა ასევე ახდენს გავლენას AgNPs-ის ზომებსა და ზომებით განაწილებაზე (ნაჩვენებია პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონისათვის). შესწავლილ იქნა სამი სხვადასხვა მოლეკულური მასის მქონე (8000, 29 000, 55 000) პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონი (PVP) ვერცხლის კოლოიდების სტაბილიზაციისათვის, რომელიც მიღებული იყო ფორმალდეჰიდით ქიმიური აღდგენის გზით. ცდის შედეგებმა აჩვენა, რომ მათი გავლენა აგლომერაციაზე მნიშვნელოვნად დამოკიდებულია გარემოს ტემპერატურაზე და ტუტეზე, რომელიც გამოიყენება აღდგენის რეაქციის სტიმულირებისათვის. როდესაც გამოიყენეს ნატრიუმის ჰიდროქსიდი (NaOH), რეაქცია წარმართა ძალიან სწრაფად და მხოლოდ მაღალი მოლეკულური მასის მქონე პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონმა შეძლო ვერცხლის კოლოიდის წარმოქმნა, რომლის ზომაც დაახლოებით 20 ნმ იყო, ხოლო როდესაც გამოიყენეს ნატრიუმის კარბონატი ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), რეაქციის მიმართულება და სიჩქარე მნიშვნელოვნად შეიცვალა და შენედა. ამ შემთხვევაში 8000 მოლეკულური მასის მქონე PVP-მ ყველაზე კარგად დაიცვა რეაქციის მიმდინარეობა აგლომერაციისაგან. შესაძლებელი იყო ვერცხლის მხოლოდ 5 ნმ-იანი კოლოიდების ჩამოყალიბება. საერთო აზრს წარმოადგენდა ის, რომ სისტემას რაც უფრო მეტი PVP ემატება, ვერცხლის კოლოიდები მით უფრო მცირდება. მიუხედავად ამისა, PVP-ს ოპტიმალური რაოდენობა და მიღებული ვერცხლის კოლოიდის ზომა, როგორც ზემოთ ავღნიშნეთ მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული პრეკურსორზე (წინამორბედ მარილზე -  $\text{AgNO}_3$ ). რეაქციის ტემპერატურა, PVP-ს რაოდენობის მიმართება ვერცხლთან,  $\text{AgNO}_3$ -ის კონცენტრაციის ცვლილება იძლევა სხვადასხვა ფორმისა და ზომის ნაწილაკების მიღების შესაძლებლობას. დამცველი აგენტის ფუნქციასთან ერთად, PVP-ს

მოლეკულას ვერცხლის იონებთან მიმართებაში ასევე აქვს გარკვეულწილად აღმდგენი თვისება, რაც ასევე უზრუნველყოფს AgNPs-ის ჩამოყალიბებას (იხ. [116] და იქ ციტირებული ლიტერატურა).

არსებული ლიტერატურული მონაცემების ანალიზი გვიჩვენებს, რომ AgNPs-ის სტაბილიზაციისთვის გამოყენებულ პოლიმერებს შორის ბიოდეგრადირებადთა კატეგორიას განეკუთვნება მხოლოდ სახამებელი და ქიტოზანი. AgNPs-ის შემცველი კომპოზიტური მასალები კი ამ პოლიმერების საფუძველზე ნაკლებად მისაღებია ნაკეთობებისა და ჭრილობების ანტიბაქტერიული საფარის სახით, რამეთუ პოლიმერები ადვილად იხსნებიან წყალში და ადვილად ჩამოირეცხებიან ზედაპირებიდან. ამ მიზნებისათვის გაცილებით პერსპექტულია ჩვენს ლაბორატორიაში სინთეზირებული, წყალში უხსნარი ბიოდეგრადირებადი პოლიმერები ბუნებრივი ამინომჟავების საფუძველზე [3].

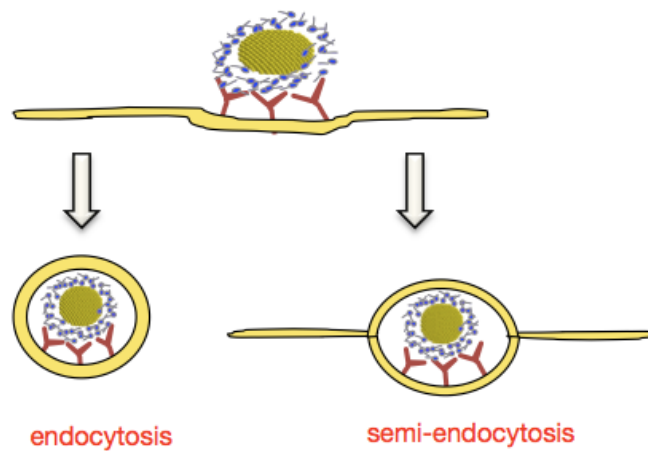
აქ სასარგებლოა შევნიშნოთ, რომ AgNPs-ის ბაქტერიციდული აქტივობა, ისევე როგორც მათი ოპტიკური თვისებები მკაცრადაა დამოკიდებული ნაწილაკების ფორმასა და ზომაზე [99,117-120], როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, წაკვეთილი სამკუთხა ვერცხლის ნანონაწილაკები [111] კრისტალოგრაფიული სიბრტყით გამოირჩევა მაღალი ბაქტერიციდული აქტივობით შედარებით სფერულ და ჯოხისმაგვარ ნანოვერცხლთან. რაც შეეხება AgNPs-ის ზომებს, აქტიურია მეტწილად ნაწილაკები ზომით 1-10 ნმ. შრომა [119]-ის მიხედვით, ეს აიხსნება იმით, რომ რაც უფრო პატარაა ნანონაწილაკი, მით უფრო მეტია კონცენტრაცია ვერცხლის ატომებისა, რომლებიც ურთიერთქმედებენ ბაქტერიებთან. ასევე უფრო მაღალია მცირე ზომის AgNPs-ის მიერ ბაქტერიის მემბრანაში შეღწევადობის უნარი.

აღსანიშნავია, რომ AgNPs-ის ბაქტერიციდული აქტივობა თანაზომადია ისეთი ცნობილი დეზინფექტანტების აქტივობისა, როგორებიცაა ნატრიუმის ჰიპოქლორიდი ( $\text{NaClO}$ ) და ფენოლი ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$ ) [121]; ეს ორი ქიმიური დეზინფექტანტი ამღავნებენ ძალზედ ( $\approx 10$  წთ) სწრაფ ბაქტერიციდულ ეფექტს ძალზე მცირე მინიმალური ბაქტერიციდული

კონცენტრაციისას (MBC) – 16 ppm (ნაწილი მილიონზე) და 16 ppt (ნაწილი ათასზე), ნატრიუმის ჰიპოქლორიდისა და ფენოლისათვის, შესაბამისად. მათგან განსხვავებით AgNPs ამჟღავნებენ უფრო ნელ (6 სთ), მაგრამ ხანგრძლივ ბაქტერიციდულ ეფექტს ძალზე დაბალი - 0.6 ppm კონცენტრაციისას. ეს გაცილებით ნაკლებად აბინძურებს და ნაკლებ საფრთხეს უქმნის გარემოს.

დადგენილია, რომ AgNPs-ს გააჩნიათ ანტიმიკრობული აქტივობა ლპობისა და პათოგენური მიკროორგანიზმების, სოკოებისა და ვირუსების 650 შტამის მიმართ [119,122], ამასთან ეს აქტივობა ვლინდება ძალზე დაბალი კონცენტრაციებისას (10 ppm) [123,124].

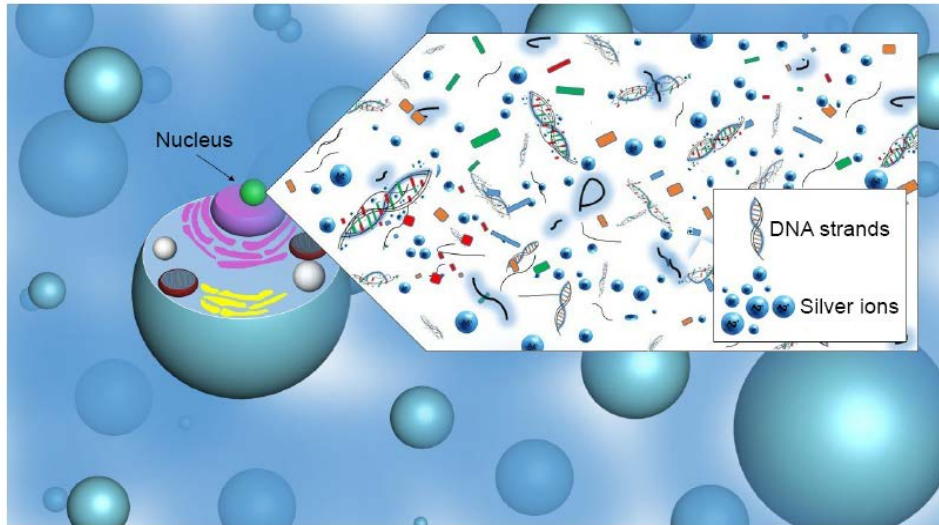
რაც შეეხება AgNPs-ის ბაქტერიციდული მოქმედების მექანიზმს, დღეს არსებული ინფორმაციით ის მრავალსაფეხურიანია და მოიცავს ბაქტერიული უჯრედის და ციტოპლაზმური მემრანის მწყობრიდან გამოყვანას.



**ნახ. 2. ენდოციტოზი - ნანოვერცხლის მიერ მემბრანული ფუნქციის დარღვევა**

ასევე, არის მონაცემები, რომლებიც მოწმობენ ნუკლეინის მჟავების კომპლექსების წარმოქმნას მძიმე მეტალებით, რის შედეგადაც ირღვევა დნმ-ის სტაბილურობა და შესაბამისად ბაქტერიის სიცოცხლისუნარიანობაც. არსებობს აგრეთვე მონაცემები იმის შესახებ, რომ ვერცხლი მოქმედებს დნმ-ზე არა პირდაპირ, არამედ ირიბად, ზრდის უჯრედის თავისუფალ

რადიკალებს, რომლებიც ამცირებენ ჟანგბადის აქტიური შენაერთების კონცენტრაციას უჯრედის შიგნით [125].



ნახ. 3. ვერცხლის იონის ზეგავლენით დაზიანებული დნმ უჯრედის ბირთვში<sup>1</sup>

კვლევათა შედეგები ასევე უარყოფენ იმ ფაქტს, რომ ვერცხლის იონები აზიანებენ მაკროორგანიზმების უჯრედებს, განსხვავებით მიკრო-ორგანიზმებისგან (იხ. [126] და იქ ციტირებული ლიტერატურა).

### 1.6. ანტიბაქტერიული თვისებების მქონე ვერცხლის ნანონაწილაკების მიღება

მრავალი ავტორის მიერ AgNPs აღიარებულია, როგორც არსებულთა შორის ყველაზე ეფექტური ანტიმიკრობული აგენტი ანტიბიოტიკ-რეზისტენტული ბაქტერიული შტამების მიმართ. დადგენილია, ასევე AgNPs-სა და რიგი ანტიბიოტიკების სინერგიული ეფექტი, რომელიც აძლიერებს ანტიბიოტიკების აქტივობას მიკრობული შტამების მიმართ [128,128].

ბიოკომპოზიტების მატრიქსებად აპრობირებულია, როგორც ბუნებრივი, ისე ხელოვნური და სინთეზური მაღალი ბიომეთავსებისა და

<sup>1</sup> *შენიშვნა:* ვერცხლის ნანონაწილაკებიდან გათავისუფლებული ვერცხლის იონები, რომლებიც ურთიერთქმედებენ დნმ-ის ფენასთან უჯრედის ბირთვში, იწვევენ დნმ-ის დაზიანებას.

ბიოდეგრადაციის უნარის მქონე პოლიმერები, ხოლო AgNPs-ის მისაღებად ქიმიური, ფიზიკური და ბიოლოგიური მეთოდები.

დღეისათვის სინთეზირებული ნანოვერცხლის შემცველი კომპოზიტებიდან კომერციულად ხელმისაწვდომია ხიტოზან-ვერცხლის ნანოკომპოზიტი, რომელიც გამოირჩევა ხანგრძლივი ბიოციდური აქტივობით, მაღალი სტაბილურობით და დაბალი ციტოტოქსიკურობით. თუმცა ამ ნანოკომპოზიტის მნიშვნელოვანი ნაკლია მატრიქსის, ბუნებრივი წარმოშობის კათიონური პოლიმერის - ხიტოზანის, იმუნოგენურობა. ამ მიზნისათვის გამოყენებულ პოლიმერებს შორის ერთ-ერთი ყველაზე ეფექტური მასტაბილიზირებელი აგენტია პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონი (PVP), რომელიც ამავდროულად ხასიათდება მაღალი ბიოშეთავსებადობით (გამოიყენება სისხლის პლაზმის შემცვლელად [129]), ფირწარმოქმნის უნარით და ხსნადობით ეთანოლში. პოლი-N-ვინილპიროლიდონი ეფექტურად გამოიყენეს მასტაბილიზირებელი აგენტის სახით AgNPs-ის მისაღებისას ვერცხლის ნიტრატის აღდგენით ეთანოლის ხსნარში, ენერჯის წყაროდ მიკროტალღური გამოსხივება [130,131].

მას შემდეგ, რაც ვერცხლის ჩანასახები ჩამოყალიბდება იგი იწყებს ზრდას და გააგრძელებს ზრდას, სანამ არ დამყარდება საბოლოო წონასწორობა წარმოქმნილ AgNPs-სა და ხსნარში არსებულ ვერცხლის იონებს ( $Ag^+$ ) შორის. აღმოჩნდა (FTIR [130]), რომ იმ შემთხვევაში, თუ ნაწილაკების დიამეტრი არის 50 ნმ-ს ქვემოთ ამიდის ჯგუფი (აზოტის ატომი) ურთიერთქმედებს ვერცხლთან და აყალიბებს დამცავ გარსს, რითაც ხელს უშლის ნაწილაკების აგლომერაციას (შეწებებას).

ცნობილია, რომ AgNPs წარმოადგენს პლაზმონს და აქვს შთანთქმის მაქსიმუმი ელექტრონულ სპექტრში დაახლოებით 400-460 ნმ დიაპაზონში, ნანონაწილაკის ზომისგან დამოკიდებულებით [130-132]. ამასთან დადგენილია, რომ რაც უფრო ახლოსაა შთანთქმის მაქსიმუმი 400 ნმ-თან და რაც უფრო ვიწროა შთანთქმის პიკის ნახევარ სიმაღლე, მით უფრო მცირეა

ნაწილაკის ზომა. AgNPs-ს ზომით 10 ნმ ან ქვემოთ, შთანთქმის მაქსიმუმი მდებარეობს 400-420 ნმ-ის დიაპაზონში.

პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონი, რომელიც ასრულებს ნანოკომპოზიტში მატრიქსის და AgNPs-ის მასტაბილიზირებელი აგენტის ფუნქციას, მართალია ბიოშეთავსებადი პოლიმერია, მაგრამ არ არის ბიოდეგრადირებადი, არ გააჩნია ორგანიზმში ასიმილაციის და ქსოვილების რეგენერაციის პროცესებში აქტიური მონაწილეობის უნარი. ასევე, პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონს (PVP) არ არის კარგი კანდიდატი სამედიცინო მოწყობილობებზე დამცავი საფარის წარმოსაქმნელად, რადგან ხასიათდება წყალში მაღალი ხსნადობით და ადვილად ჩამოირეცხება ხელსაწყოების ზედაპირიდან. გარდა ამისა, წარმოქმნის უხსნად კომპლექსნაერთებს, რომელიც ვერ უზრუნველყოფს ნანონაწილაკების უწყვეტ და კონტროლირებად გამონთავისუფლებას.

ამიტომ, მიზნად დავისახეთ შევქმნათ ვერცხლის ნანოკომპოზიტები, რომლებშიც არადეგრადირებად პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონს ჩავანაცვლებთ ბიოდეგრადირებადი პოლიესტერშარდოვანული და პოლიესტერამიდური მატრიქსებით, რომლებიც სინთეზირებულია ბუნებრივი  $\alpha$ -ამინომჟავების საფუძველზე და ახასიათებთ მაღალი ბიოშეთავსებადობა, ორგანიზმში ასიმილაციის და ქსოვილის დაჩქარებული რეგენერაციის უნარი.

AgNPs-ით იმპრეგნირებული ბიოდეგრადირებადი პოლიმერი წარმოადგენს პროლონგირებული მოქმედების და ნანოვერცხლის კონტროლირებადი გამოყოფის ანტიბაქტერიულ პრეპარატს, რომელიც უზრუნველყოფს ნანოვერცხლის ლოკალური კონცენტრაციის შენარჩუნებას სასურველ თერაპიულ დონეზე.

## 2. შედეგები და მათი განსჯა

### 2.1. კვლევის ობიექტები, გამოყენებული მასალები და მეთოდები

**კვლევის ობიექტები, გამოყენებული მასალები:** კვლევის ობიექტს წარმოადგენდნენ: მასტაბილიზირებელ აგენტებად პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონი ( $M_w=40,000$ , Sigma-Aldrich) და ჩვენს მიერ სინთეზირებული ორიგინალური ამინომჟავური ბიოდეგრადირებადი პოლიმერები პოლი-ესტერამიდი (PEA,  $M_w=48,100$ ) და პოლიესტერშარდოვანა (PEU) - როგორც დაბალმოლეკულური (1L6(low)  $M_w=8,500$ ), ასევე მაღალმოლეკულური (1L6(high)  $M_w=46,600$ ), რომლებიც შემდგომ ეტაპზე ასრულებდნენ ბიოკომპოზიტური პრეპარატების მარტიქსის ფუნქციას. გამოყენებული მარილი - ვერცხლის ნიტრატი ( $AgNO_3$ , Sigma-Aldrich  $\geq 99,0\%$ ) და აღმდგენი რეაგენტი - ეთანოლი ( $C_2H_5OH$ , 96,3%).

**გამოყენებული მეთოდები:** ვერცხლის ნანონაწილაკებს (AgNPs) ვიღებდით ვერცხლის ნიტრატის ფოტოქიმიური აღდგენით ეთანოლის არეში. აღგენით პროცესზე ფიზიკური ზემოქმედებისათვის ვიყენებდით ენერჯის იაფ წყაროს - დღის სინათლეს, რომელიც საშუალებას იძლევა დავასინთეზოთ სასურველი ზომის ( $\leq 10$  ნმ) ვერცხლის ნანონაწილაკები, რომლებსაც გააჩნიათ პრაქტიკული გამოყენების მაღალი პოტენციალი ბაქტერიციდული პრეპარატების სახით. ამისათვის აღნიშნულ ხსნარს ვდგამდით ფანჯრის რაფაზე. ამ შემთხვევაში ფანჯრის მინა ასრულებდა შუქფილტრის როლს, რამეთუ იგი ატარებს მხოლოდ სპექტრის ხილულ ნაწილს და არ ატარებს მოკლეტალღოვან ულტრაიისფერ გამოსხივებას. დღის სინათლის გამოყენებით AgNPs-ის მიღება ჩვენს მიერ განხორციელებულია პირველად. AgNPs-ის წარმოქმნას ვადასტურებდით ულტრაიისფერი სპექტროსკოპიის (UV-visible Spectroscopy System, Agilent 8453), ტრანსმისიური ელექტრონული მიკროსკოპიის (JEOL JEM 100SX Transmission Electron Microscope) და დინამიკური შუქგაბნევის მეთოდის (Zetasizer Nano ZS, Malvern Instruments, Malvern, UK) გამოყენებით.

ნანოკომპოზიტების ბაქტერიციდული აქტივობა შევისწავლეთ ცდებში *in vitro* აგარის გაზონზე.

**ულტრაიისფერი სპექტროსკოპიის (UV - სპექტროსკოპია) მეთოდი.** მიღებულ AgNPs-ს ვახასიათებდით პლაზმონის შთანთქმის მაქსიმუმითა ( $\lambda_{max}$ , ნმ) და ოპტიკური სიმკვრივით (D), რომელსაც ვსაზღვრავდით სპეციალური ხელსაწყო - UV-სპექტროსკოპიის გამოყენებით, ოთახის ტემპერატურაზე (22-25°C). AgNPs-ის წარმოქმნაზე ვსჯელობდით პლაზმონის შთანთქმის მაქსიმუმით. ცნობილია, რომ AgNPs წარმოადგენს პლაზმონს და აქვს შთანთქმის მაქსიმუმი ელექტრონულ სპექტრში ნანონაწილაკის ზომისგან დამოკიდებულებით. ამასთან დადგენილია, რომ რაც უფრო ახლოსაა შთანთქმის მაქსიმუმი 400 ნმ-თან და რაც უფრო ვიწროა შთანთქმის პიკის ნახევარ სიმაღლე, მით უფრო მცირეა წამოქმნილი ნანონაწილაკის ზომა.

**დინამიკური შუქგაბნევის მეთოდი (DLS).** მიღებულ AgNPs-ს ვახასიათებდით ზომებით (AgNPs-ის საშუალო დიამეტრი), ნაწილაკების ზომების განაწილებით (პოლიდისპერსიულობის ინდექსი, PDI) და ზედაპირული მუხტით (ძეტა-პოტენციალი), რომლებსაც ვსაზღვრავდით დინამიკური შუქგაბნევის მეთოდით სპეციალური ხელსაწყო - ძეტასაიზერის გამოყენებით 25° C ტემპერატურაზე. AgNPs-ის საშუალო დიამეტრი, PDI და ძეტა-პოტენციალი წარმოდგენილია როგორც სამი პარალელური გაზომვის საშუალო. AgNPs-ის ზომების განაწილებაზე (პოლიდისპერ-სიულობაზე) ვსჯელობდით PDI-ს მათემატიკური მნიშვნელობებიდან გამომდინარე: PDI < 0,04 ნიშნავს ვიწრო განაწილებას, PDI ≤ 0,16 ნიშნავს საშუალო განაწილებას, ხოლო PDI > 0,16 ნიშნავს ფართო განაწილებას.

**ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპიის (TEM) მეთოდი.** მიღებულ AgNPs-ს ვახასიათებდით ზომებით, რომლებსაც ვსაზღვრავდით ტრანსმისიური ელექტრონული მიკროსკოპის გამოყენებით. AgNPs-ის



ზომებზე ვმსჯელობდით ამჟამინდელი ძაბვითა (80) და გადიდების მასშტაბის მიხედვით (ნეგატივის გადიდება 20, 000, ხოლო სურათის 75,000).

ნანოკომპოზიტების ბაქტერიციდული აქტივობა შევისწავლეთ ცდებში *in vitro* აგარის გაზონზე.

## 2.2. ვერცხლის ნანონაწილაკების მიღება მარტივი ფოტოქიმიური მეთოდით პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონის თანაობისას

როგორც ზემოთ ავლიშნეთ, სპეციფიკური ანტიბაქტერიული თვისებების მქონე, მდგრადი და ბიომეთავსებადი AgNPs-ის მიღება უმნიშვნელოვანესი ტექნოლოგიური გამოწვევაა. AgNPs ფიზიოლოგიურ არეში განიცდიან მნიშვნელოვან ცვლილებას, როგორც არის აგრეგაცია და ზედაპირის ინაქტივაცია, რაც მნიშვნელოვნად ასუსტებს მათ ანტიბაქტერიულ ეფექტურობას. სტაბილიზაციის გაზრდის მიზნით დღეისათვის დიდი ძალისხმევაა ფოკუსირებული AgNPs-ის შერწყმაზე პოლიმერებთან. ამგვარი შერწყმის შედეგად მიიღება მდგრადი, სინერგული ანტიბაქტერიული ნანოკომპოზიტი ახალი თვისებებით, რაც მიუწვდომელია ცალკე აღებული კომპონენტისათვის.

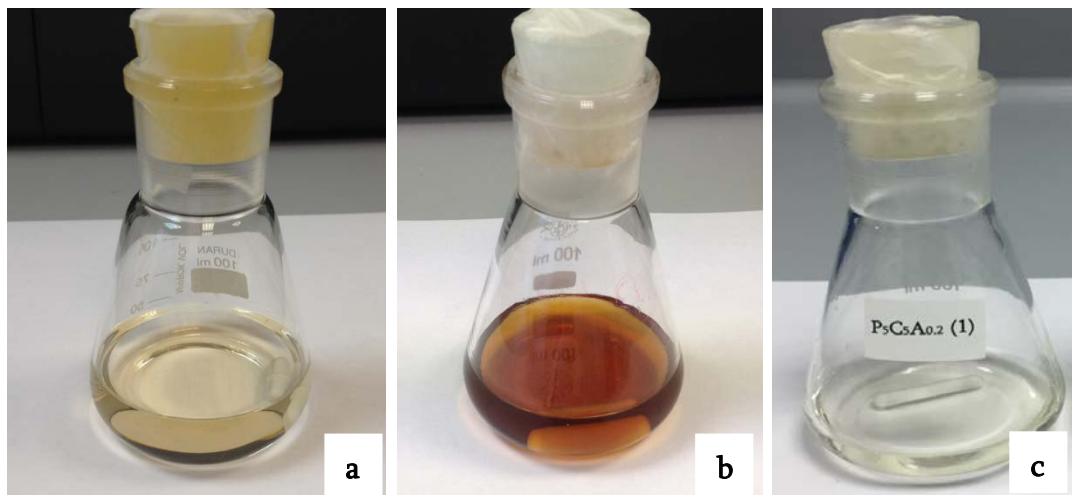
როგორც უკვე აღვნიშნეთ, AgNPs-ის მიღებისას აუცილებელია მასტაბილიზირებელი აგენტების გამოყენება, რათა თავიდან ავიცილით მათი აგრეგირება. შემოთავაზებული და გამოცდილია ბუნებრივი და სინთეზური წარმოშობის პოლიმერები. ამ მიზნისათვის გამოყენებულ პოლიმერებს შორის ერთ-ერთი ყველაზე ეფექტური მასტაბილიზირებელი აგენტია პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონი (PVP), რომელიც ამავდროულად ხასიათდება მაღალი ბიომეთავსებადობით (გამოიყენება სისხლის პლაზმის შემცვლელად), ფირწარმოქმნის უნარით და ხსნადობით ეთანოლში. PVP ეფექტურად გამოიყენეს მასტაბილიზირებელი აგენტის სახით AgNPs-ის მისაღებისას ვერცხლის ნიტრატის ადდგენით ეთანოლის ხსნარში, ენერჯის წყაროდ მიკროტალღური გამოსხივება. ამ პროცესის ნაკლია ის, რომ

მოითხოვს საკმაოდ ძვირადღირებულ მიკროტალღურ დანადგარს და გარკვეული სიფრთხილის დაცვას, რათა აირიდონ ეთანოლის ადუღება და ამოშრობა.

AgNPs-ის სინთეზის მრავალი ცნობილი მეთოდიდან ჩვენ შევარჩიეთ ფოტოქიმიური მეთოდი და განვახორციელეთ წინასწარი კვლევები. კვლევის პირველ ეპატზე ჩვენი სამუშაოს მიზანი იყო AgNPs-ის მიღება ვერცხლის ნიტრატის სპირტხსნარში მასტაბილიზირებელ აგენტის PVP-ის თანობისას, ჩვენს მიერ შემუშავებული მარტივი და იაფი მეთოდის გამოყენებით - ფოტოქიმიური აღდგენით დღის შუქით (სპექტრის ხილული ნაწილით) დასხივებისას. ლიტერატურაში აღწერილია ფოტოქიმიური აღდგენა ულტრაიისფერი დასხივებით. მაგრამ ეს მეთოდი მოითხოვს ულტრაიისფერი გამოსხივების სპეციალურ წყაროს. ჩვენს მიერ შერჩეული მეთოდი ყურადღებას იპყრობს თავისი სიიაფითა და სიმარტივით. AgNPs-ს ვიღებდით პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონისა (1,0 გ, მოლ. მასა $\approx$ 40 000, Sigma-Aldrich) და ვერცხლის ნიტრატის (0,1 გ,  $\geq$ 99,0%, Sigma-Aldrich) სპირტხსნარის (40,0 მლ ეთანოლი 96,0%-იანი) დღის სინათლით დასხივებით, რისთვისაც აღნიშნულ ხსნარს ვდგამდით ფანჯრის რაფაზე. ამ შემთხვევაში ფანჯრის მინა ასრულებდა შუქფილტრის როლს, რამეთუ იგი ატარებს მხოლოდ სპექტრის ხილულ ნაწილს და არ ატარებს მოკლეტალღოვან ულტრაიისფერ გამოსხივებას. ნანოსუსპენზიაში პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონს (PVP) ავღნიშნავთ, როგორც - P, ხოლო ვერცხლის ნიტრატს - როგორც A.

ექსპერიმენტი წარიმართა შემდეგი თანმიმდევრობით: საკვლევი ხსნარის მოსამზადებლად ავწონეთ 1000,0 მგ PVP, მოვათავსე გამჭვირვალე 100,0 მლ-იან კოლბში, დავამატე 40,0 მლ ეთანოლი ( $C_2H_5OH$ ) და დავდგი მაგნიტურ სარეველაზე, პოლიმერის სრულად გახსნის შემდეგ კი დავამატეთ 100,0 მგ ვერცხლის ნიტრატის ფხვნილი ( $AgNO_3$ ) და კვლავ დავდგი შემრევეზე. პარალელურად მოვამზადე ბრმა ხსნარი იგივე თანმიმდევრობით, როგორც ძირითადი საკვლევი ხსნარი, PVP

გამოკლებით. ორივე მომზადებული ხსნარი თავდახურულ (ეთანოლის აორთქლების თავიდან ასაცილებლად) მდგომარეობაში მოვათავსე ფანჯრის რაფაზე. ექსპერიმენტის დასაწყისში ორივე ხსნარი იყო თეთრი ფერის გამჭვირვალე სითხე. დავაკვირდი ხსნარების ფერის ცვლილებას დროსთან მიმართებაში. მთელი ექსპერიმენტის განმავლობაში ბრმა ხსნარის შეფერილობა არ შეცვლილა, რაც მიუთითებს რომ ვერცხლის იონის სპირტხსნარი პოლიმერის გარეშე არ გვადლევს შეფერილობის ცვლილებას დროსთან მიმართებაში, ხოლო ძირითადად საკვლევა ხსნარმა პირველი ფერი ცვლილება დაიწყო დაყოვნებიდან 18 საათის შემდეგ და ხსნარის შეფერილობა შეიცვალა თეთრი გამჭვირვალე ფერიდან გამჭვირვალე ყავისფრამდე.



ნახ. 4. ვერცხლის ნანოსუსპენზია  $P_{10}A_1$ -ის საკვლევი ხსნარი ეთანოლში დასხივებამდე (a), დასხივებიდან 24 სთ-ის შემდეგ (b) და მასტაბილიზირებული დანამატის გარეშე (c)

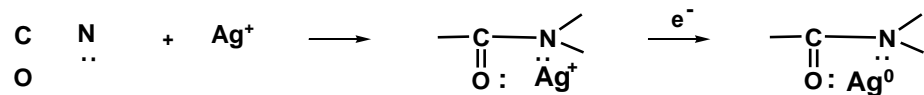
$AgNPs$ -ის წარმოქმნა დასტურდება ვიზუალურად - საწყისი უფერული ხსნარი ხილული სხივების გავლენით იფერება ყავისფრად (ნახ.4). შევნიშნავთ, რომ სიიაფისა და სიმარტივის გარდა შემოთავაზებული მეთოდი არის ეკოლოგიურად დამზოგი, ვინაიდან არ მოითხოვს ვერცხლის იონის ( $Ag^+$ ) ატომურ ვერცხლამდე ( $Ag^0$ ) აღსადგენად სპეციალური რეაგენტების (ხშირად ტოქსიკური) გამოყენებას, ვინაიდან ამ ფუნქციას ასრულებენ ეთილის სპირტის მოლეკულები.  $Ag^+$  - ის აღდგენის პროცესი

ეთანოლის ხსნარში მასტაბილიზირებელი დანამატის - PVP-ს თანაობისას<sup>2</sup> მიმდინარეობს სქემა 1-ის შესაბამისად:



სქემა 1. ვერცხლის იონის აღდგენა ატომურ ვერცხლამდე ეთანოლის ხსნარში

მას შემდეგ, რაც წარმოიქმნება ვერცხლის ატომები, ისინი იწყებენ გაერთიანებას (ზრდას) ნანონაწილაკების ჩამოყალიბებამდე. დადგენილია, რომ როდესაც ნაწილაკების დიამეტრი არის 50 ნმ-ს ქვემოთ, ამიდის ჯგუფი (აზოტის ატომი) ურთიერთქმედებს ვერცხლთან და აყალიბებს დამცავ გარსს, რითაც ხელს უშლის ნაწილაკების აგლომერაციას (შეწებებას). პოსტულირდება კომპლექსის წარმოქმნა PVP-სა და  $\text{Ag}^+$  - ს შორის (სქემა 2), რომელშიც ამიდური ბმა ასრულებს მასტაბილიზებელ ფუნქციას.



სქემა 2. პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონსა და ვერცხლის ატომს შორის კომპლექსწარმოქმნის სავარაუდო სქემა

მოვახდინეთ მიღებული ნანოსუსპენზიის კვლევა UV-სპექტროსკოპიის გამოყენებით. ცნობილია, რომ ვერცხლის ნანონაწილაკი (AgNP) წარმოადგენს პლაზმონს და აქვს შთანთქმის მაქსიმუმი ელექტრონულ სპექტრში დაახლოებით 400-460 ნმ დიაპაზონში, ნანონაწილაკის ზომისგან დამოკიდებულებით. ამასთან დადგენილია, რომ რაც უფრო ახლოსაა შთანთქმის მაქსიმუმი 400 ნმ-თან და რაც უფრო ვიწროა შთანთქმის პიკის ნახევარსიმაღლე, მით უფრო მცირეა ნაწილაკის ზომა. AgNPs ზომით 10 ნმ ან ქვემოთ, შთანთქმის მაქსიმუმი მდებარეობს 400-420 ნმ-ის დიაპაზონში. ექსპერიმენტრის შედეგები მოცემულია ცხრილში (იხ. ცხრილი 1).

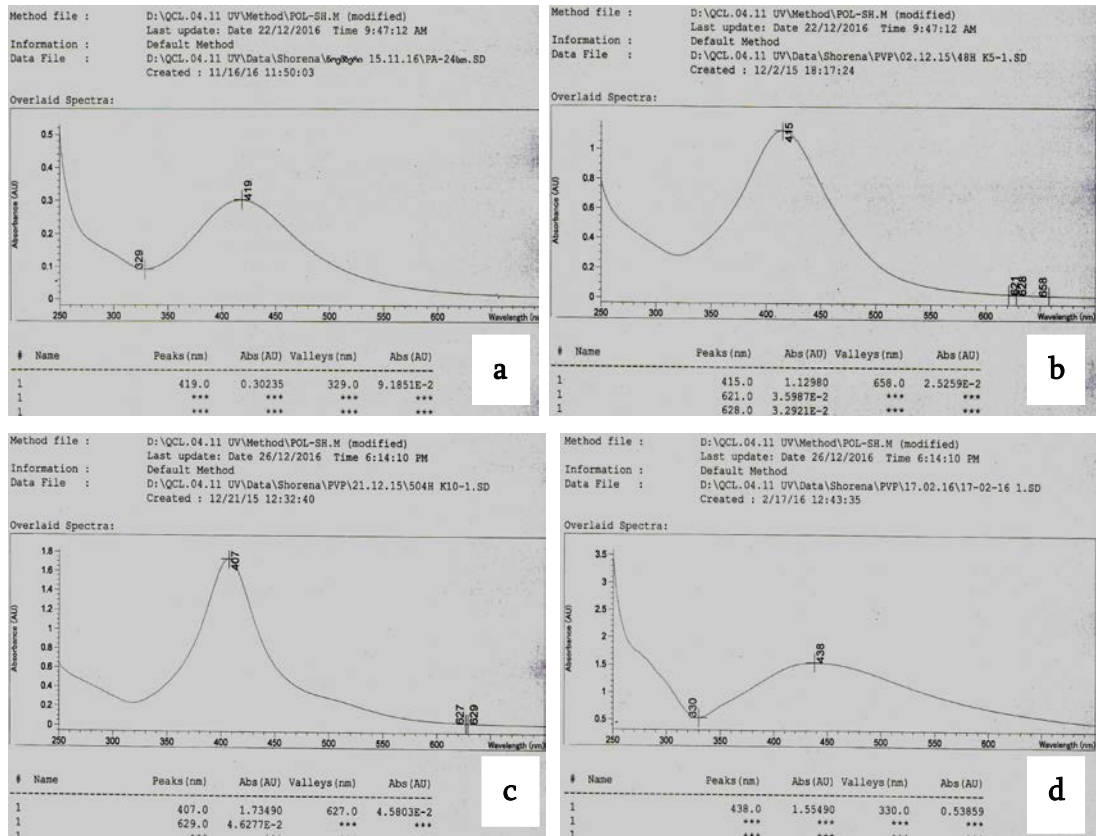
<sup>2</sup> შევნიშნავთ, რომ მასტაბილიზირებელი დანამატის - PVP-ს გარეშე  $\text{AgNO}_3$ -ის ფოტოქიმიური აღდგენის პროცესი ეთანოლში არ მიმდინარეობს, ხსნარი არ იფერება ხანგრძლივი დროის განმავლობაში.

ცხრილი 1. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - P10A1 (1000,0 მგ პოლი-N-ვინილპიროლიდონი + 100,0 მგ ვერცხლის ნიტრატი, გახსნილი 40,0 მლ ეთანოლში)

დრო (სთ)	ტალღის სიგრძე $\lambda_{max}$ (ნმ)	ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივე (D)	დრო (სთ)	ტალღის სიგრძე $\lambda_{max}$ (ნმ)	ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივე (D)
18	418	2.3466	456	408	16.5260
24	420	3.2335	504	407	17.2790
48	415	5.6485	600	408	17.7955
72	413	6.4560	772	408	18.5130
96	411	8.3463	864	411	18.9925
120	408	10.1978	960	411	19.1210
163	409	10.8070	1176	411	19.5670 **
192	410	11.9375	1320	410	18.3195
212	408	12.5155	1440	411	16.7865
261	409	13.1140	1488	413	15.0060
288	408	13.5680	1512	412	13.5975
336	408	14.5135	1608	413	9.9025
360	408	14.5455	1728	421	4.2185
384	408	15.3735	1992	438	1.5575
432	407	16.4580			

\*\* მწვანე ფერით ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივის (D) მაქსიმუმი

ჩვენს მიერ მიღებული AgNPs-ის ელექტრონული შთანთქმის სპექტრები მოყვანილია ქვემოთ ნახ. 5-ზე, საიდანაც ჩანს, რომ ნაწილაკების პლაზმონის შთანთქმის მაქსიმუმები ( $\lambda_{max}$ ) ვარირებს ზღვრებში 407-438 ნმ, ხოლო შთანთქმის პიკის ნახევარსიმაღლე კი საკმაოდ ვიწროა განსაკუთრებით 48 და 500 სთ-ის განვლის შემდეგ, ნახ. 5, b და c). ეს კი მიუთითებს იმაზე, რომ მიღებული ნაწილაკების ზომები არის სასურველ დიაპაზონში -  $\leq 10$  ნმ.

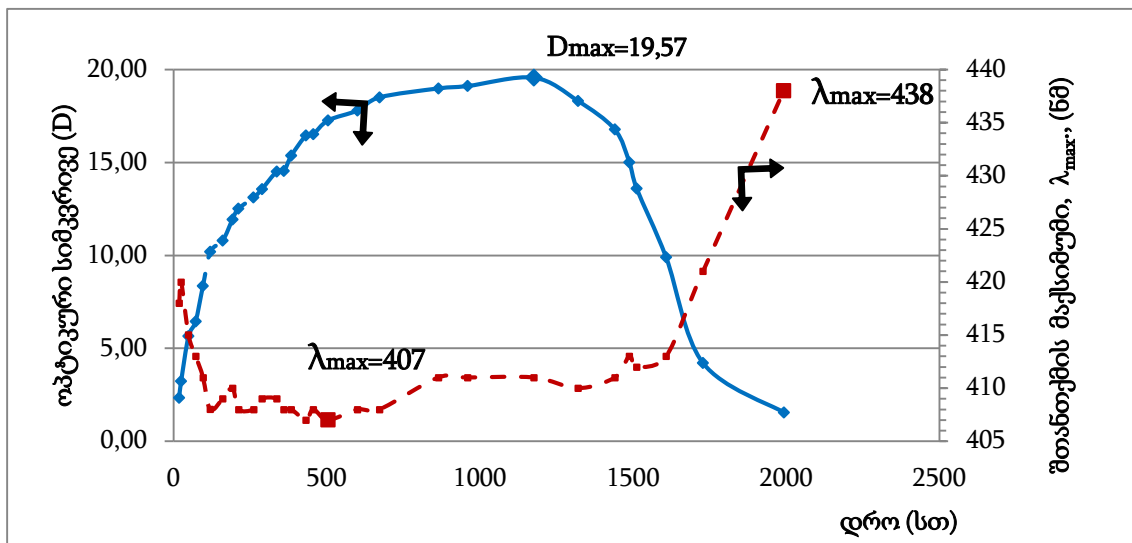


ნახ. 5. ვერცხლის ნანოსუსპენზია P10A1-ის უი-სპექტრი სინათლეზე დაყოფნიდან 24,0 სთ-ის (a), 48,0 სთ-ის შემდეგ (b), 500,0 სთ-ის (c) და 2000,0 სთ-ის შემდეგ (d)

შევისწავლეთ AgNPs-ის ოპტიკური პარამეტრების ცვლილება დროში. შევნიშნავთ, რომ სისტემა მრავალჯერ გადიოდა სინათლე-სიბნელის (ვტოვებდით ღამით სიბნელეში) ციკლს. მიღებული შედეგები - ნანოსუსპენზიის ოპტიკური სიმკვრივის და შთანთქმის მაქსიმუმის ცვლილება დროში წარმოდგენილია ნახ. 6-ზე. როგორც ნახ. 6-დან ჩანს, ოპტიკური სიმკვრივე განუხრელად იზრდება 1300 სთ-ის განმავლობაში, ამასთან 500-600 სთ-იდან 1300 სთ-მდე ოპტიკური სიმკვრივე იცვლება მცირედ, რაც შეიძლება მიუთითებდეს, რომ ვერცხლის ნიტრატი პრაქტიკულად სრულად შევიდა რეაქციაში<sup>3</sup>. რაც შეეხება პლაზმონის შთანთქმის მაქსიმუმს ( $\lambda_{max}$ ) იგი მცირდება პირველი 500 სთ-ის განმავლობაში  $\approx 407-409$  ნმ-მდე, შემდეგ კი განიცდის უმნიშვნელო

<sup>3</sup> ოპტიკური სიმკვრივის განსასაზღვრად, საჭიროების შემთხვევაში, მიღებულ ნანოსუსპენზიას ვანზავებდით 5-10-ჯერ, ისე, რომ ხელსაწყოს ჩვენება ყოფილიყო 2 ოპტიკურ ერთეულზე ნაკლები.

ცვლილებას (რაც შეიძლება მიუთითებდეს იმაზე, რომ ნანონაწილაკების ზომები დროში განიცდის მცირე ცვალებადობას. დაწყებული 1500-1600 საათიდან, შთანთქმის მაქსიმუმი იზრდება და 2000 სთ-ისთვის აღწევს 438 ნმ-ს. თითქმის ამავედროულად იწყება ნანოსუსპენზიის ოპტიკური სიმკვრივის მკვეთრი შემცირება. ყოველივე ეს შესაძლოა მიუთითებდეს ნაწილაკების აგრეგაციასა და დამსხვილებაზე. ჭურჭლის ფსკერზე წარმოქმნილი შავი ნალექი ადასტურებს ამ მოსაზრებას.



ნახ. 6. ვერცხლის ნანოსუსპენზია P10A1-ის ოპტიკური სიმკვრივის (D) და შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ , ნმ) ცვლილება დროში

**შედეგები:** მიღებულია ანტიბაქტერიული ნანოვერცხლის შემცველი კომპოზიცია პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონის ბაზაზე, ენერჯის წყაროდ დღის სინათლის გამოყენებით. აღსანიშნავია, რომ დღის სინათლის გამოყენებით AgNPs-ის მიღება განხორციელებულია პირველად. მიღებული ნანოსუსპენზია დახასიათებულია ელექტრონული სპექტრომეტრით - AgNPs-ის პლაზმონის შთანთქმით. ამასთან მიღებული ნანოსუსპენზია გამოირჩევა მდგრადობით - პრაქტიკულად არ იცვლის პარამეტრებს 1300-1400 სთ-ის (თითქმის 2 თვის) განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე, რაც პერსპექტულს ხდის მის პრაქტიკულ გამოყენებას მედიცინაში, კვებით მრეწველობაში, მეღვინეობაში და სხვ.

დამუშავებულია ერთსაფეხურიანი, იაფი და მარტივი ფოტოქიმიური აღდგენის მეთოდი დღის სინათლის გამოყენებით,

რომელიც საშუალებას იძლევა დავასინთეზოთ სასურველი ზომის ( $\leq 10$  ნმ) AgNPs, რომლებსაც გააჩნიათ პრაქტიკული გამოყენების მაღალი პოტენციური ბაქტერიციდული პრეპარატების სახით.

### 2.3. ნანოვერცხლის შემცველი ანტიბაქტერიული კომპოზიტები ამინომჟავური ბიოდეგრადირებადი პოლიესტერამიდების და პოლიესტერმარდოვანების საფუძველზე

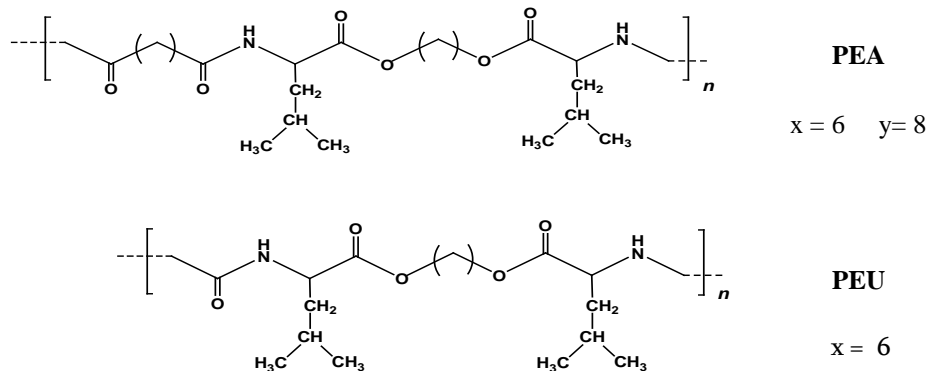
როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ჩვენ დავამუშავეთ AgNPs-ის მიღების ერთსაფეხურიანი, იაფი და მარტივი ფოტოქიმიური აღდგენის მეთოდი, დღის სინათლის გამოყენებით. გამოვიყენეთ რა მასტაბილიზირებელი აგენტად პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონი (PVP) და მივიღეთ სასურველი ზომის ( $\leq 10$  ნმ) ვერცხლის ნანონაწილაკები. მიუხედავად იმისა, რომ PVP კარგი მასტაბილიზირებელი აგენტია, ნანოკომპოზიტის მატრიქსის სახით მის გამოყენებას გააჩნია რიგი შეზღუდვები, როგორებიცაა მაღალი ხსნადობა წყალში (ადვილად გამოირეცხება ნანოკომპოზიტის ფირიდან) და არადეგრადირებადი ბუნება, რაც, მისი წყალში უხსნარ ფორმაში გადაყვანის შემთხვევაშიც კი, ვერ უზრუნველყოფს ფირის ზედაპირიდან ნანოვერცხლის უწყვეტ და კონტროლირებად გამოყოფას. აქედან გამომდინარე, ლოგიკური იყო შემდგომ ცდებში გამოგვეყენებინა ბიოდეგრადირებადი, ეთანოლში ხსნადი და წყალში უხსნარი პოლიმერები, კერძოდ, ჩვენს ლაბორატორიაში პირველად სინთეზირებული პოლიესტერამიდი (PEA) და პოლიესტერმარდოვანა (PEU) (როგორც დაბალმოლეკულური 1L6(low), ასევე მაღალმოლეკულური 1L6 (high)).

**პოლიესტერამიდი (PEA).** ერთი თანა-პოლიესტერამიდი (**8L6**)<sub>0.75</sub>-**(8F6)**<sub>0.25</sub>, რომელიც შედება ამინომჟავების - L-ლეიცინის (0.75 მოლ.%) და L-ფენილალანინის (0.25 მოლ.%), სებაცინის მჟავასა და 1,6-ჰექსანდიოლისაგან. აღნიშნული თანაპოლიესტერამიდი, წარმოადგენს პრეპარატ „კოლადერმის“ მთავარ კომპონენტს. პოლიმერი რეგისტრირებულია საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობის და სოციალური დაცვის



სამინისტროს სამედიცინო საქმიანობის სახელმწიფო რეგულირების სააგენტოში (სამკურნალო საშუალებების სარეგისტრაციო მოწმობა #N 003999, 24.XI.2010). გამოყენებული პოლიმერის საშუალო მასა არის ( $M_w$ ) = 48,100, საშუალო რიცხვი - ( $M_n$ )= 25,600, ხოლო საშუალო მასისა და საშუალო რიცხვის თანაფარდობა ( $M_w / M_n$ ) = 1.87.

**პოლიესტერმარდოვანა (PEU).** პოლიესტერმარდოვანა შედგება ამინომჟავა L-ლეიცინის და 1,6-ჰექსანდიოლისაგან. ექსპერიმენტისთვის შევარჩიეთ ორი ნიმუში - „დაბალმოლეკულური“ და „მაღალ-მოლეკულური, რათა შეგვესწავლა პოლიმერის მოლეკულური წონის გავლენა AgNPs-ის წარმოქმნის პროცესზე. გამოყენებული პოლიმერების მახასიათებლები არის: „დაბალ-მოლეკულურის“ შემთხვევაში:  $M_w = 8,500$ ,  $M_n = 8,300$ ,  $M_w / M_n = 1.02$ , ხოლო „მაღალმოლეკულურისას“ -  $M_w = 46,600$ ,  $M_n = 32,000$ ,  $M_w / M_n = 1.46$



**სქემა 3. კვლევაში გამოყენებული ბიოდეგრადირებადი პოლიმერები, პოლიესტერამიდი (PEA) და პოლიესტერმარდოვანა (PEU)**

აღნიშნული პოლიმერები PVP-ს მსგავსად ჯაჭვში შეიცავენ ამიდური ჯგუფების აზოტის ატომებს, რაც აუცილებელია ნანონაწლაკების სტაბილიზაციისათვის. მნიშვნელოვანია, რომ აღნიშნული პოლიმერების „საშენ ბლოკებად“ გამოყენებულია არატოქსიკური ნივთიერებები – ამინომჟავა ლეიცინი და ალიფატური ნივთიერებები - 1,6-ჰექსანდიოლი და სეზაციის მჟავა.

AgNPs-ს ვილებდით PEA-სა და/ან PEU-ს (1,0 გ) და ვერცხლის ნიტრატის (0,1 გ,  $\geq 99,0\%$ , Sigma-Aldrich) სპირტხსნარის (40,0 მლ ეთანოლი 96,0%-იანი) დღის სინათლით დასხივებით. PEA-სა და PEU-ს ხსნარებს ერთდროულად ვდგამდით ფანჯრის რაფაზე, რაც უზრუნველყოფდა ორივე ხსნარი ერთნაირ პირობებს ორივე ხსნარისთვის. შევნიშნავთ, რომ ფანჯრის მინა ასრულებს შუქფილტრის როლს, რამეთუ ატარებს მხოლოდ სპექტრის ხილულ ნაწილს და არ ატარებს მოკლეტალღოვან ულტრაიისფერ გამოსხივებას.

მიღებულ ნანოსუსპენზიებში პოლიესტერამიდს („კოლადერმს“) აღვნიშნავთ, როგორც C, PEU-ს დაბალმოლეკულურს როგორც - 1L6(low), მაღალმოლეკულურს – 1L6(high), ხოლო ვერცხლის ნიტრატს როგორც A.

**ცხრილი 2.** ექსპერიმენტში გამოყენებული AgNPs-ის მასტაბილიზირებელი აგენტები (PEA და PEU), ვერცხლის ნიტრატის ( $AgNO_3$ ) და აღმდგენი ნივთიერების (ეთანოლი) წონითი თანაფარდობები და კონცენტრაციები

საწყისი ნარევი*		პოლიმერი, მგ		$AgNO_3$ (A), მგ	EtOH, მლ	პოლიმერის კონცენტრაცია, მგ/მლ	$AgNO_3$ -ის კონცენტრაცია, მგ/მლ
		PEA	PEU				
ექსპერიმენტის I სერია	C <sub>5</sub> A <sub>1</sub>	1000		100	40	25	2,50
	1L6(low) <sub>10</sub> A <sub>1</sub>		1000	100	40	25	2,50
	1L6(high) <sub>10</sub> A <sub>1</sub>		1000	100	40	25	2,50
ექსპერიმენტის II სერია	C <sub>5</sub> A <sub>2</sub>	1000		200	40	25	5,0
	1L6(low) <sub>10</sub> A <sub>2</sub>		1000	200	40	25	5,0
	1L6(high) <sub>10</sub> A <sub>2</sub>		1000	200	40	25	5,0

\* ქვედა ინდექსებში 10 აღნიშნავს C-ის, 1L6(low)-ისა და 1L6(high)-ის, ხოლო 1 - A-ს წონით თანაფარდობას

ქვემოთ მოყვანილ ექსპერიმენტში, თითოეული „ვერცხლის ნანოსუსპენზიის, ოპტიკური სიმკვრივის (D) და შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ . ნმ) დამოკიდებულების ამსახველ ნახაზზე“, უწყვეტი ლურჯი და წითელი ხაზით აღნიშნულია პირველი და პარალელური ექსპერიმენტის ოპტიკური სიმკვრივის დროსთან დამოკიდებულება ვერცხლის გამოლექვამდე, ხოლო ვერცხლის გამოლექვის დასაწყისი - იგივე ფერის

წყვეტილი ხაზებით, რაც შეეხება შთანთქმის მაქსიმუმის  $\lambda_{\max}$  (ნმ) დროსთან დამოკიდებულებას - აღნიშნულია მწვანე და იისფერი შეფერილობით. ექსპერიმენტი წარიმართა ორ სერიად (იხ. ცხრილი 2), თითოეულ სერიაზე ორი პარალელური ექსპერიმენტი.

### 2.3.1. კვლევაში გამოყენებული ბიოდეგრადირებადი

#### პოლიმერების სინთეზი

##### 2.3.1.1. მონომერის (L6) სინთეზი: ბის-(L-ლეიცინ)-1,6-ჰექსილენდიესტერის დი-3-ტოლუოლსულფომჟავას მარილის (L6) სინთეზი

L-ლეიცინის (0,02 მოლი), 3-ტოლუოლსულფომჟავას (1 მოლი) მონოჰიდრატისა და 1,6-ჰექსანდიოლის (0,46 მოლი) ნარევეს ვადულებთ 150 მლ ციკლოჰექსანში გამხსნელის დუდილის ტემპერატურაზე (80,74°C) მუდმივი მორევით. რეაქცია მიმდინარეობს ჰეტეროგენულად და მთავრდება 48 სთ-ის განმავლობაში. პროცესის დასრულებას ვაკონტროლებთ გამოყოფილი წყლის რაოდენობის მიხედვით, რომელსაც ვაგროვებთ დინ-სტარკის დამჭერში. რეაქციის შდეგად გამოიყოფა 1,9 მოლი წყალი, შემდეგ სარეაქციო არედან ვაშორებთ ციკლოჰექსანს უწყვეტი მორევისა და დუდილის პირობებში. შემდეგ ვამატებთ დისტილირებულ წყალს ნარჩენი ციკლოჰექსანის გადასადენად აზეოტროპული ნარევის სახით. ვაგრძელებთ წარმოქმნილი ხსნარის დულებას უწყვეტი მორევის პირობებში ციკლოჰექსანის სრულ მოშორებამდე. მიღებულ მონომერს ვტოვებთ წყალში დასაკრისტალეზლად. წყლიდან გამოყოფილ თეთრ კრისტალურ ნივთიერებას ვფილტრავთ და ვაშრობთ საშრობ კარადაში ჯერ 60-70°C, შემდეგ კი 100°C მუდმივ წონამდე. მზა პროდუქტის - მონომერის (F6)  $t_{\text{ლლ}} = 195-197^{\circ}\text{C}$ , გამოსავალი კი 87-92 % თეორიულიდან.

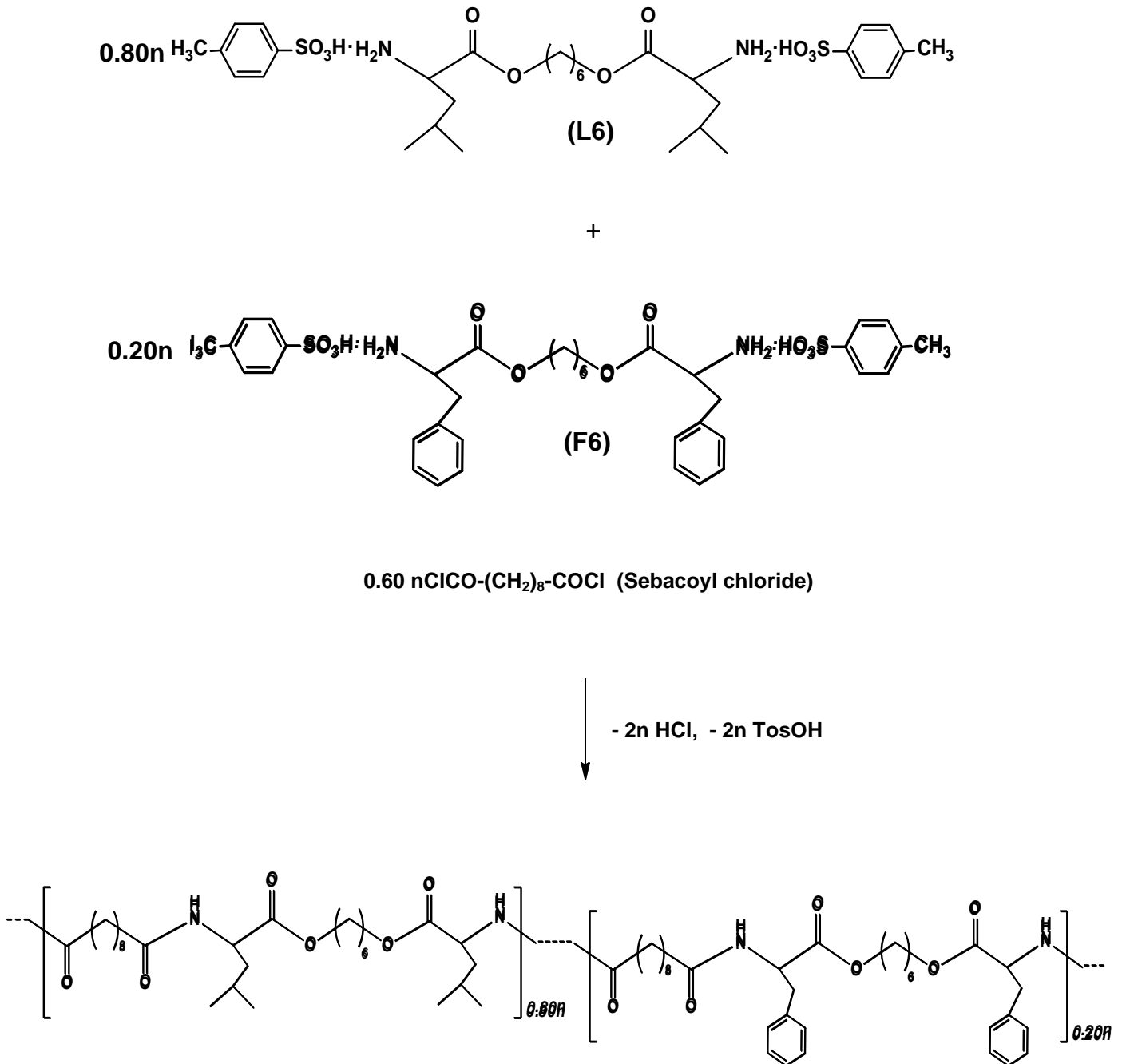
**2.3.1.2. მონომერის (F 6)სინთეზი: ბის-(L-ფენილალანინ)-1,6-  
ჰექსილენდიესტერის დი-პ-ტოლუოლსულფო-მჟავას მარილის (F 6)  
სინთეზი**

L-ფენილალანინის (0,02 მოლი), პ-ტოლუოლსულფომჟავას მონო-ჰიდრატისა (1 მოლი) და 1,6-ჰექსანდიოლის (0,46 მოლი) ნარევეს ვადულებთ 150 მლ ციკლოჰექსანში გამხსნელის დუდილის ტემპერატურაზე (80,74°C) მუდმივი მორევით. რეაქცია მიმდინარეობს ჰეტეროგენულად და მთავრდება 48 სთ-ის განმავლობაში. პროცესის დასრულებას ვაკონტროლებთ გამოყოფილი წყლის რაოდენობის მიხედვით, რომელსაც ვაგროვებთ დინ-სტარკის დამჭერში. რეაქციის შდეგად გამოიყოფა 1,9 მოლი წყალი, შემდეგ სარეაქციო არედან ვაშორებთ ციკლოჰექსანს უწყვეტი მორევისა და დუდილის პირობებში. შემდეგ ვამატებთ დისტილირებულ წყალს ნარჩენი ციკლოჰექსანის გადასადენად აზეოტროპული ნარევის სახით. ვაგრძელებთ წარმოქმნილი ხსნარის დულებას უწყვეტი მორევის პირობებში ციკლო-ჰექსანის სრულ მოშორებამდე. მიღებულ მონომერს ვტოვებთ წყალში დასაკრისტალეზლად. წყლიდან გამოყოფილ თეთრ კრისტალურ ნივთიერებას ვფილტრავთ და ვაშრობთ საშრობ კარადაში ჯერ 60-70°C, შემდეგ კი 100°C მუდმივ წონამდე. მზა პროდუქტის – მონომერის (F6)  $t_{\text{ლ}} = 203-207^{\circ}\text{C}$ , გამოსავალი კი 87-92 % თეორიულიდან.

**2.3.1.3. პოლიესტერამიდის [0,8(8L6)-0,2(8F6)]<sub>n</sub> სინთეზი**

მიზნობრივი პოლიმერის მისაღებად L6-ს, F6-ს და სოდას ვტვირთავთ სარეაქციო ჭურჭელში ვამატებთ დისტ. წყალს და ვურევთ სრულ გახსნამდე ოთახის ტემპერატურაზე (20-25°C). მიღებულ ნარევეს ინტერსიური მორევის პირობებში ერთ ჯერზე ვამატებთ სებაცილ ქლორიდის (SC) ხსნარს დიქლორმეთანში. პროცესს ვაგრძელებთ 20 წთ. მიღებულ სარეაქციო ნარევეს ვაყოვნებთ 1 სთ-ის განმავლობაში და შემდეგ დეკანტაციით ჩამოვასხავთ ზედა ფენას - წყალს. სარეაქციო ნარევეს გადადენით ვაშორებთ მეთილენქლორიდს. მიღებულ პოლიმერს ვაშრობთ

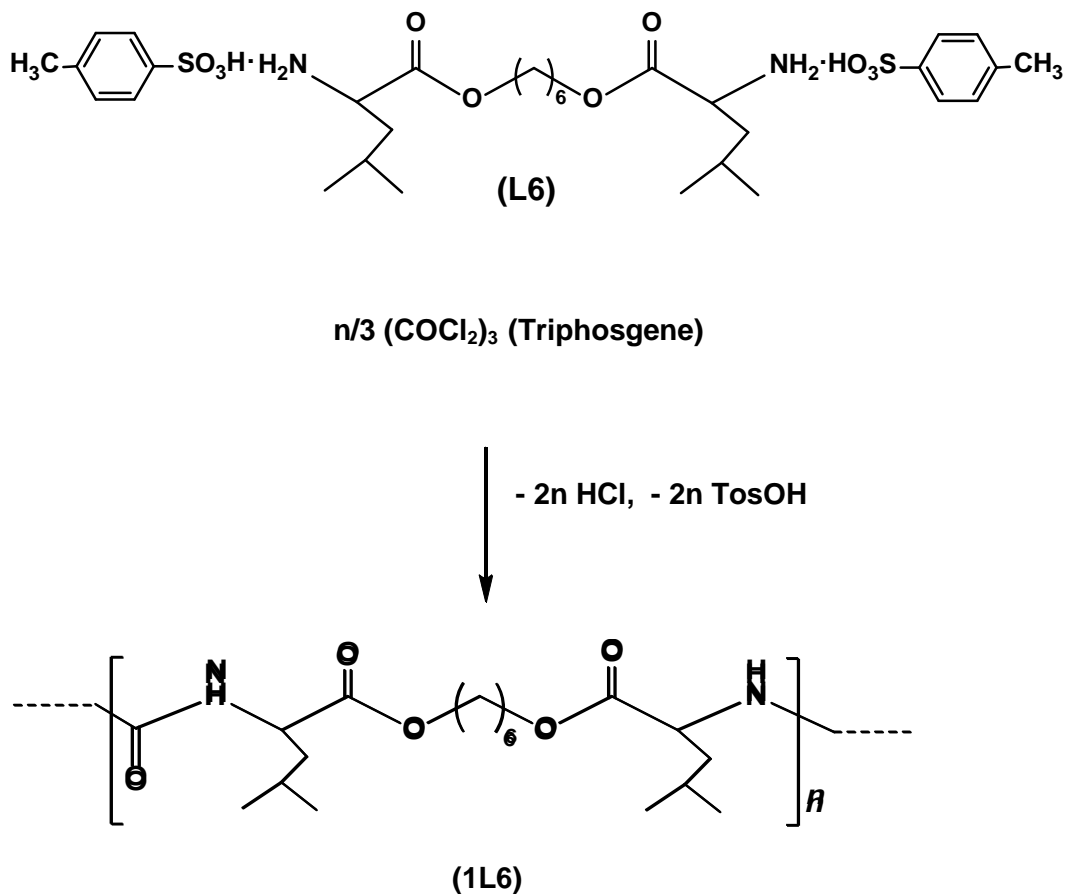
საშრობ კარადაში 100-105°C-ზე მუდმივ წონამდე (იხ. სქემა 4). პოლიმერის გამოსავალია 95-98% თეორიულიდან.  $M_w = 45,000 - 50,000$ .



სქემა 4. პოლიესტერამიდის (PEA) სინთეზის სქემა

### 2.3.1.4. პოლიესტერზარდოვანას (1L6) სინთეზი

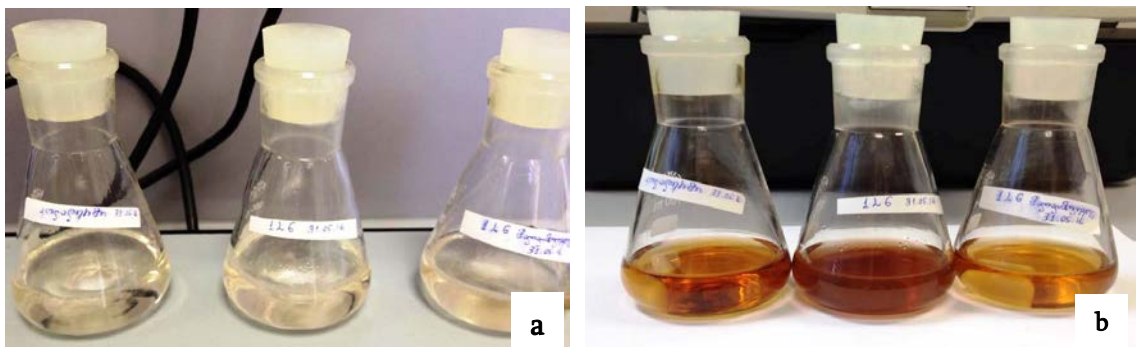
მიზნობრივი პოლიმერის მისაღებად L6-სა და სოდას ვტვირთავთ სარეაქციო ჭურჭელში, ვამატებთ დისტილირებულ წყალს და ვურევთ სრულ გახსნამდე ოთახის ტემპერატურაზე (20-25°C). მიღებულ ნარევს ინტერსიური მორევის პირობებში ერთ ჯერზე ვამატებთ ტრიფოსგენის ხსნარს დიქლორმეთანში. პროცესს ვაგრძელებთ 20წთ. მიღებულ სარეაქციო ნარევს ვაყოვნებთ 1 სთ-ის განმავლობაში და შემდეგ დეკანტაციით ჩამოვასხავთ ზედა ფენას - წყალს. სარეაქციო ნარევს გადადენით ვაშორებთ მეთილენქლორიდს. მიღებულ პოლიმერს ვაშრობთ საშრობ კარადაში 100-110°C-ზე მუდმივ წონამდე. პოლიმერის გამოსავალია 93-98% თეორიულიდან,  $M_w = 45,000 - 50,000$ .



სქემა 5. პოლიესტერზარდოვანას (PEU) სინთეზის სქემა

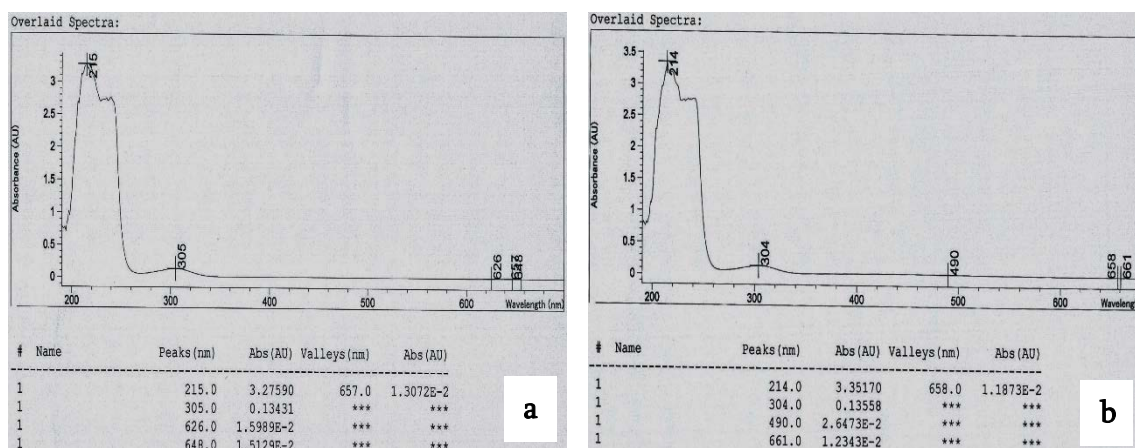
### 2.3.2. ექსპერიმენტის პირველი (I) სერია

ექსპერიმენტის პირველი სერია წარიმართა შემდეგი თანმიმდევრობით: თითოეულ პოლიმერის 1000,0 მგ მოვათავსე 100,0 მლ ტევადობის გამჭვირვალე მინის კოლბში და დავამატე 40,0 მლ ეთანოლი ( $C_2H_5OH$ ), პოლიმერის სრულად გახსნის შემდეგ ხსნარი გავფილტრე. მიღებულ ფილტრატს კი დავუმატე 100,0 მგ ვერცხლის ნიტრატის ფხვნილი ( $AgNO_3$ ) და კვლავ დავდგი შემრევზე ვერცხლის ნიტრატის სრულად გახსნის მიზნით. მომზადებული ხსნარი თავდახურულ (ეთანოლის აორთქლების თავიდან ასაცილებლად) მდგომარეობაში მოვათავსე ფანჯრის რაფაზე. ექსპერიმენტის დასაწყისში სამივე ხსნარი იყო თეთრი ფერის გამჭვირვალე სითხე. დავაკვირდი ხსნარების ფერის ცვლილებას დროსთან მიმართებაში. სინათლეზე დადგმიდან 10,0 წთ-ში სამივე ნარევეში შეინიშნებოდა ფერის ცვლილება (იხ. ნახ. 7, a), ხოლო 60 წთ-ის შემდეგ შეფერილობა მკვეთრად დამუქდა (იხ. ნახ. 7, b). ვაკვირდებოდი ხსნარების ოპტიკური სიმკვრივისა და ტალღის სიგრძის დროსთან დამოკიდებულებას (ექსპერიმენტი წარიმართა ორ პარალელურ სერიად.). აღდგენის პროცესსა და მის შედეგად AgNPs-ის წარმოქმნაზე მეტყველებს ის გარემოება, რომ საწყისი უფერული ხსნარი ხილული სხივების გავლენით შეიფერა ყავისფრად.



ნახ. 7. ვერცხლის ნანოსუსპენზია  $C_{10}A_1$ -ის,  $1L6(low)_{10}A_1$ -ის და  $1L6(high)_{10}A_1$ -ის ხსნარი ეთანოლში დასხივებიდან 10,0 წთ-ის (a) და დასხივებიდან 60,0 წთ-ის შემდეგ (b). ექსპერიმენტის პირველი სერია.

საკვლევ ხსნარებთან ერთად მოვამზადე ბრმა ხსნარი, იგივე თანმიმდევრობით როგორც ძირითადი საკვლევ ხსნარი, პოლიმერების გამოკლებით. მთელი ექსპერიმენტის განმავლობაში არც ერთ ბრმა ხსნარში არ დაფიქსირებულა ოპტიკური სიმკვრივე სასურველი ტალღის სიგრძეზე (იხ. ნახ.8, a) და ასევე არ შეცვლილა ხსნარების შეფერილობა.



**ნახ. 8. EtOH/AgNO<sub>3</sub>-ის ხსნარი მასტაბილიზირებელი დანამატების - PEA-ს და PEU-ს გარეშე, დასხივებიდან 1,0 სთ-ის (a) და დასხივებიდან 48,0 სთ-ის შემდეგ (b)**

ზემოთ აღნიშნული ორივე ფაქტორი მიუთითებს, რომ მასტაბილიზირებელი დანამატების - PEA-სა და/ან PEU-ის გარეშე AgNO<sub>3</sub>-ის ფოტოქიმიური აღდგენის პროცესი ეთანოლში არ მიმდინარეობს.

მოვახდინეთ მიღებული ნანოსუსპენზიების კვლევა UV-სპექტროსკოპიის გამოყენებით. შევისწავლეთ AgNPs-ის ოპტიკური პარამეტრების ცვლილება დროში. შევნიშნავთ, რომ სისტემა მრავალჯერ გადიოდა სინათლე-სიბნელის ციკლს (ვტოვებდით ღამით სიბნელეში).

### 2.3.2.1. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - C<sub>10</sub>A<sub>1</sub>

PEA-ს თანაობისას მიღებული AgNPs-ის შთანთქმის მაქსიმუმისა ( $\lambda_{max}$ . ნმ) და ოპტიკური სიმკვრივის (D) ცვლილება დროსთან (სთ) მიმართებაში მოცემულია ცხრილში ექსპერიმენტის ორივე სერიისათვის (ექსპერიმენტის პირველის სერია - იხ. ცხრილი 3, ხოლო პარალელური ექსპერიმენტი - იხ. ცხრილი 4).



ცხრილი 3. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - C<sub>10</sub>A<sub>1</sub> (1000,0 მგ პოლიესტერამიდი + 100,0 მგ ვერცხლის ნიტრატი, გახსნილი 40,0 მლ ეთანოლში). ექსპერიმენტის პირველი სერია

დრო (სთ)	შთანთქმის მაქსიმუმი $\lambda_{max}$ (ნმ)	ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივე (D)	ნალექი
1	433	0.55705	-
7	419	1.33800	-
24	423	1.87340**	-
48	428	1.75630	დასაწყისი
72	428	1.52900	+
96	423	1.08880	+

\*\* მწვანე ფერით აღნიშნულია ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივის (D) მაქსიმუმი.

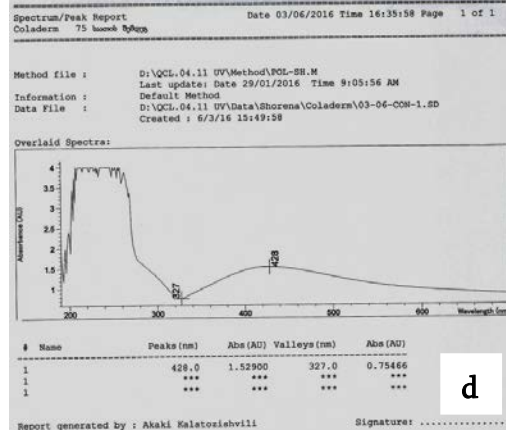
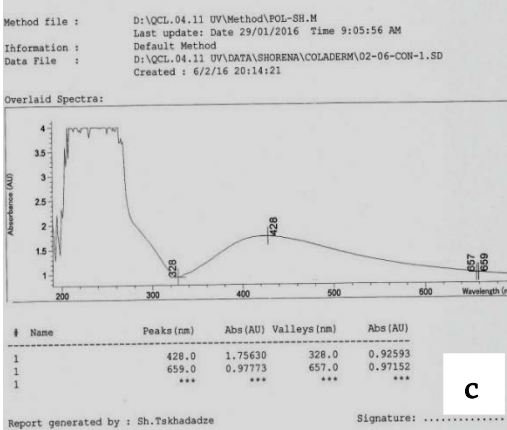
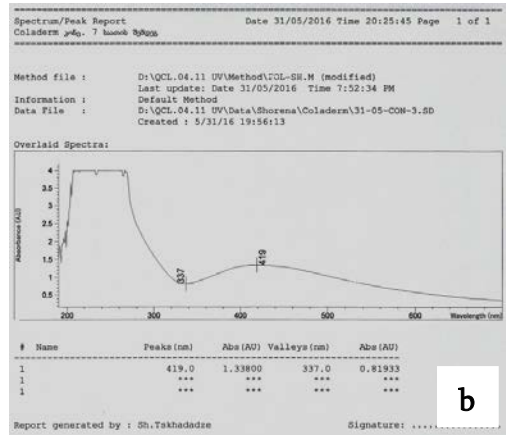
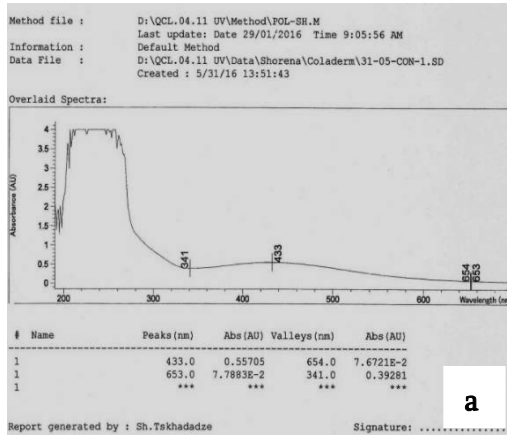
ცხრილი 4. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - C<sub>10</sub>A<sub>1</sub> (1000,0 მგ პოლიესტერამიდი + 100,0 მგ ვერცხლის ნიტრატი, გახსნილი 40,0 მლ ეთანოლში). პარალელური ექსპერიმენტი

დრო (სთ)	შთანთქმის მაქსიმუმი $\lambda_{max}$ (ნმ)	ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივე (D)	ნალექი
1	436	0.41558	-
7	426	0.65264	-
24	426	1.55650*	-
48	423	1.41050	დასაწყისი
72	443	1.29130	+
96	438	1.12120	+

\*\* მწვანე ფერით აღნიშნულია ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივის (D) მაქსიმუმი.

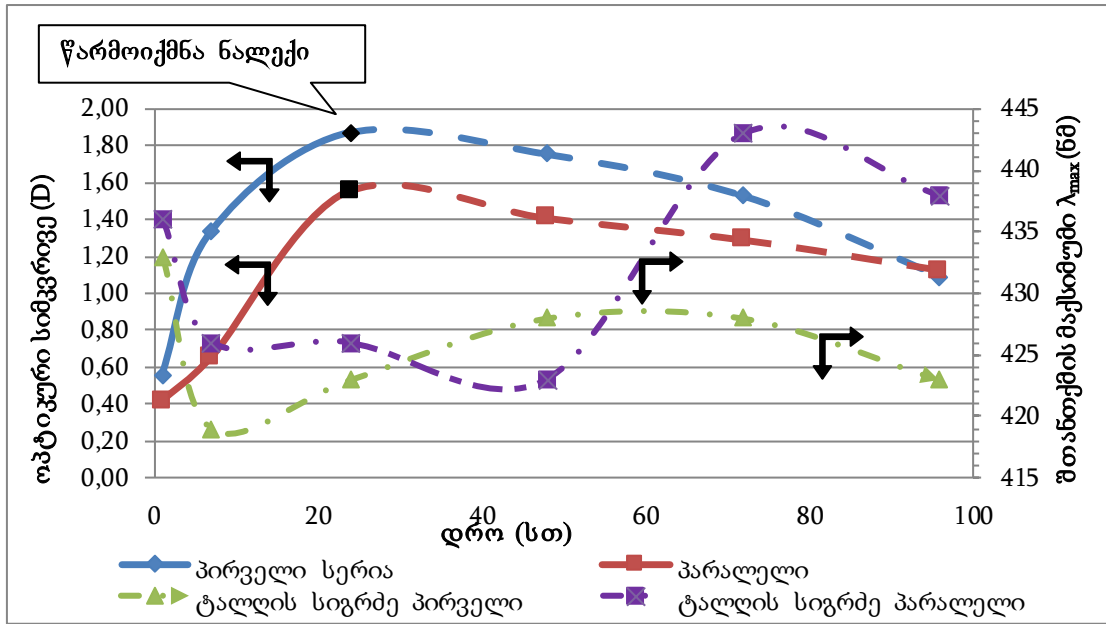
ცხრილი 3 და 4 - დან ჩანს რომ, ექსპერიმენტის პირველ სერიაში ტალღის სიგრძე მერყეობს 419-439 ნმ-ს შორის, ხოლო პარალელურში - 423-443 ნმ-ს შორის, რაც მიუთითებს სასურველი ზომის ნანონაწილაკების წარმოქმნაზე.

PEA თანაობისას მიღებული AgNPs-ის ელექტრონული შთანთქმის სპექტრები კი მოყვანილია ქვემოთ (ნახ. 9), საიდანაც ჩანს, რომ AgNPs-ის პლაზმონის შთანთქმის მაქსიმუმი ( $\lambda_{max}$ ) სინათლეზე დაყოვნებიდან 1 სთ-ის შემდეგ არის 433 ნმ, 7 სთ-ის შემდეგ 419 ნმ, ხოლო 24 და 72 სთ-ის შემდეგ 428 ნმ, რაც ნაწილაკების საკმაოდ მცირე ზომებზე მიუთითებს.



ნახ. 9. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - C<sub>10</sub>A<sub>1</sub>-ის უი-სპექტრი სინათლეზე დაყოვნებიდან 1 (a), 7 (b), 24 (c) და 72 (d) სთ-ის შემდეგ

მიღებული შედეგები კი გრაფიკულად წარმოდგენილია ნახ. 10-ზე, საიდანაც ჩანს, რომ PEA-იანი ნანოსუსპენზიის ოპტიკური სიმკვრივე დროში თანდათან იზღვება და აღწევს მაქსიმუმს დაყოვნებიდან ჯამური 24 სთ-ის შემდეგ. შემდგომი დაყოვნებისას ხსნარი თანდათანობით იმღვრება, რაც მიუთითებს ნაწილაკების აგრეგაციასა და დამსხვილებაზე. იწყება ვერცხლის გამოლექვა (ჭურჭლის ფსკერზე წარმოიქმნება შავი ნალექი), რის შედეგადაც ნანოსუსპენზიის ოპტიკური სიმკვრივე დროში მცირდება (გაზომვას ვაწარმოებდით ჯამურ 100 სთ-მდე).



ნახ. 10. ვერცხლის ნანოსუსპენზია C<sub>10</sub>A<sub>1</sub>-ის ოპტიკური სიმკვრივის (D) და შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ , ნმ) ცვლილება დროში

### 2.3.2.2. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - 1L6(low)<sub>10</sub>A<sub>1</sub>

დაბალმოლეკულური PEU-ის თანაობისას მიღებული ვერცხლის ნანოსუსპენზიის (1L6(low)<sub>10</sub>A<sub>1</sub>) შთანთქმის მაქსიმუმისა ( $\lambda_{max}$ , ნმ) და ოპტიკური სიმკვრივის (D) ცვლილება დროსთან (სთ) მიმართებაში მოცემულია ქვემოთ ცხრილში ექსპერიმენტის ორივე სერიისათვის (ექსპერიმენტის პირველის სერია - იხ. ცხრილი 5, ხოლო პარალელური ექსპერიმენტი - იხ. ცხრილი 6).

ცხრილი 5. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - 1L6(low)<sub>10</sub>A<sub>1</sub> (1000,0 მგ პოლიესტერ-შარდოვანა დაბალმოლეკულური + 100,0 მგ ვერცხლის ნიტრატი, გახსნილი 40,0 მლ ეთანოლში). ექსპერიმენტი პირველი სერია

დრო (სთ)	შთანთქმის მაქსიმუმი $\lambda_{max}$ (ნმ)	ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივე (D)	ნალექი
1	466	0.68295	-
7	485	1.10400	დასაწყისი
24	470	1.25600	+
48	482	0.79862	+
72	486	0.19947	+
96	438	0.13769	+

\*\* მწვანე ფერით აღნიშნულია ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივის (D) მაქსიმუმი

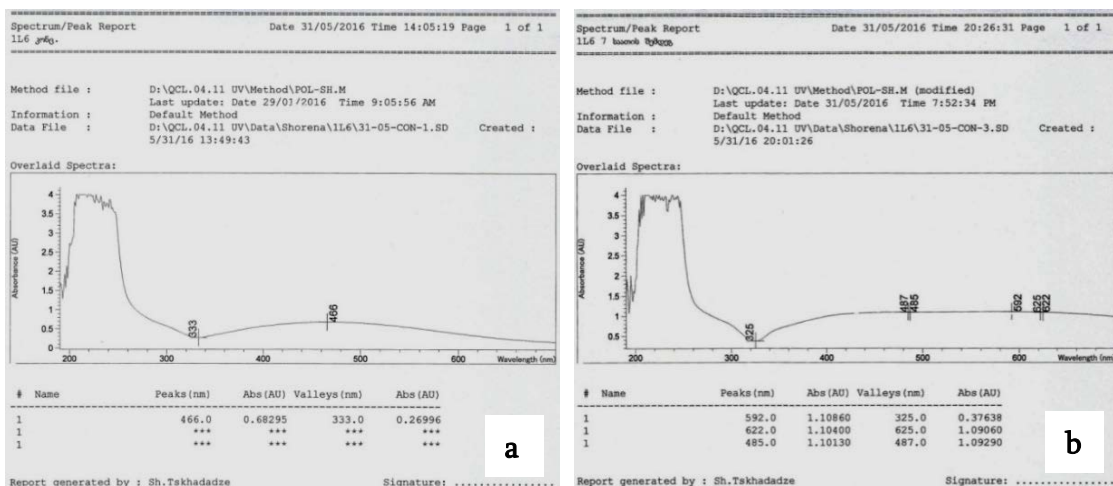
ცხრილი 6. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - 1L6(low)<sub>10</sub>A<sub>1</sub> (1000,0 მგ პოლიესტერ-შარდოვანა დაბალმოლეკულური + 100,0 მგ ვერცხლის ნიტრატი, გახსნილი 40,0 მლ ეთანოლში). პარალელური ექსპერიმენტი

დრო (სთ)	შთანთქმის მაქსიმუმი $\lambda_{max}$ (ნმ)	ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივე (D)	ნალექი
1	448	0.17125	-
7	474	0.56241	დასაწყისი
24	437	2.70915	+
48	445	2.90180	+
72	455	3.03940	+
96	471	1.10300	+

\*\* მწვანე ფერით აღნიშნულია ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივის (D) მაქსიმუმი.

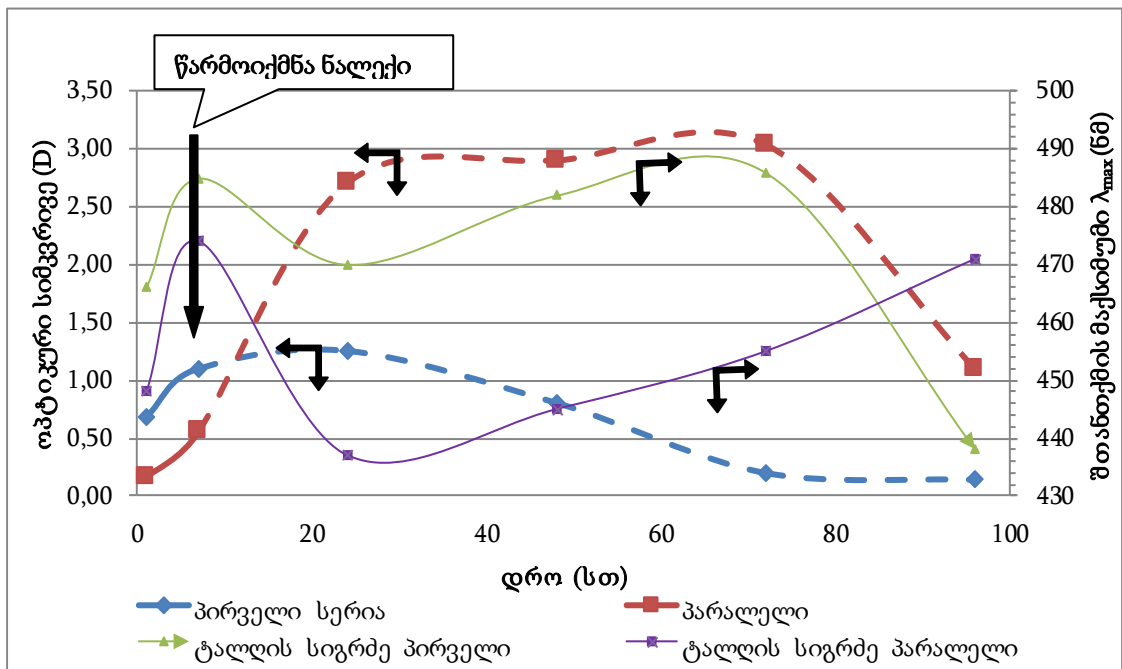
როგორც ცხრილი 5 და 6 - დან ჩანს რომ, ექსპერიმენტის პირველ სერიაში ტალღის სიგრძე მერყეობს 438-486 ნმ-ს შორის, ხოლო პარალელურში - 437-474 ნმ-ს შორის, რაც მიუთითებს, დიდი ზომის ნანონაწილაკების წარმოქმნაზე.

დაბალმოლეკულური PEU-ის თანაობისას მიღებული AgNPs-ის ელექტრონული შთანთქმის სპექტრები (იხ. ნახ. 11) და ოპტიკური სიმკვრივის (D) და შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$  ნმ) ცვლილება დროში (იხ. ნახ. 12) წამოდგენილია ქვემოთ. ნახ. 11 - დან ჩანს, რომ AgNPs-ის პლაზმონის შთანთქმის მაქსიმუმი ( $\lambda_{max}$ ) სინათლეზე დაყოვნებიდან 1 სთ-ის შემდეგ არის 466 ნმ, ხოლო 7 სთ-ის შემდეგ 485 ნმ.



ნახ. 11. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - 1L6(low)<sub>10</sub>A<sub>1</sub>-ის უი-სპექტრი სინათლეზე დაყოვნებიდან 1 (a) და 7 (b) სთ-ის შემდეგ

ნახ. 12-დან კი ჩანს, რომ დაბალმოლეკულური PEU-ს თანობისას ოპტიკური სიმკვრივე ექსპერიმენტის დადგმიდან თანდათან იზღდება და პირველ ექსპერიმენტში მაქსიმუმს აღწევს სინათლეზე დაყოვნებიდან 24 სთ-ის შემდეგ, ხოლო პარალელურში - 72 საათის შემდეგ, ამ დროისათვის ვერცხლის ნაწილაკების ნაწილი გამოლექილია, თუმცა ოპტიკური სიმკვრივის ზრდა მაინც ფიქსირდება – პირველ სერიაში ოპტიკური სიმკვრივე იზრდება  $\approx 1,3$ -მდე, ხოლო მეორე სერიაში  $\approx 3,0$ -მდე (რაც დაკავშირებულია ხსნარის შემღვრევასთან მსხვილი ნაწილაკების წარმოქმნის ხარჯზე), რაც მიუთითებს ექსპერიმენტის არასათანადო განმეორებადობაზე.



ნახ. 12. ვერცხლის ნანოსუსპენზია 1L6(low)<sub>10A1</sub>-ის ოპტიკური სიმკვრივის (D) და შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ , ნმ) ცვლილება დროში

### 2.3.2.3. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - 1L6(high)<sub>10A1</sub>

მაღალმოლეკულური PEU-ის თანობისას მიღებული ვერცხლის ნანოსუსპენზიის (1L6(high)<sub>10A1</sub>) შთანთქმის მაქსიმუმისა ( $\lambda_{max}$ , ნმ) და ოპტიკური სიმკვრივის (D) ცვლილება დროსთან (სთ) მიმართებაში მოცემულია ქვემოთ ცხრილში ექსპერიმენტის ორივე სერიისათვის

(ექსპერიმენტის პირველის სერია - იხ. ცხრილი 7, ხოლო პარალელური ექსპერიმენტი - იხ. ცხრილი 8).

**ცხრილი 7.** ვერცხლის ნანოსუსპენზია - 1L6(high)<sub>10A1</sub> (1000,0 მგ პოლიესტერშარდოვანა მაღალმოლეკულური + 100,0 მგ ვერცხლის ნიტრატი, გახსნილი 40,0 მლ ეთანოლში). ექსპერიმენტის პირველი სერია

დრო (სთ)	შთანთქმის მაქსიმუმი $\lambda_{max}$ (ნმ)	ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივე (D)	ნალექი
1	441	0.60344	-
7	462	1.42690	-
24	484	0.77362	დასაწყისი
48	484	0.56172	+
72	489	0.44531	+
96	484	0.39185	+

**\*\* მწვანე ფერით აღნიშნულია ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივის (D) მაქსიმუმი**

ცხრილი 7 - დან ჩანს რომ, ექსპერიმენტის პირველ სერიაში ტალღის სიგრძე მერყეობს 441-489 ნმ-ს შორის, ხოლო პარალელურში - 432-487 ნმ-ს შორის (ცხრილი 8), რაც მიუთითებს ასევე დიდი ზომის ნანონაწილაკების წარმოქმნაზე.

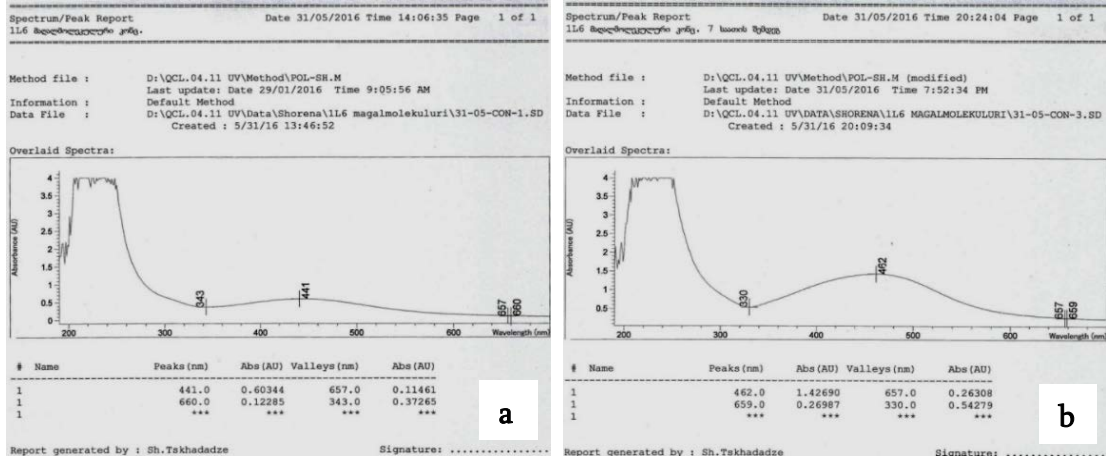
**ცხრილი 8.** ვერცხლის ნანოსუსპენზია - 1L6(high)<sub>10A1</sub> (1000,0 მგ პოლიესტერშარდოვანა მაღალმოლეკულური + 100,0 მგ ვერცხლის ნიტრატი, გახსნილი 40,0 მლ ეთანოლში). პარალელური ექსპერიმენტი

დრო (სთ)	შთანთქმის მაქსიმუმი $\lambda_{max}$ (ნმ)	ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივე (D)	ნალექი
1	432	0.06182	-
7	450	0.23501	-
24	487	1.17760	დასაწყისი
48	453	1.09450	+
72	470	0.98340	+
96	484	0.91446	+

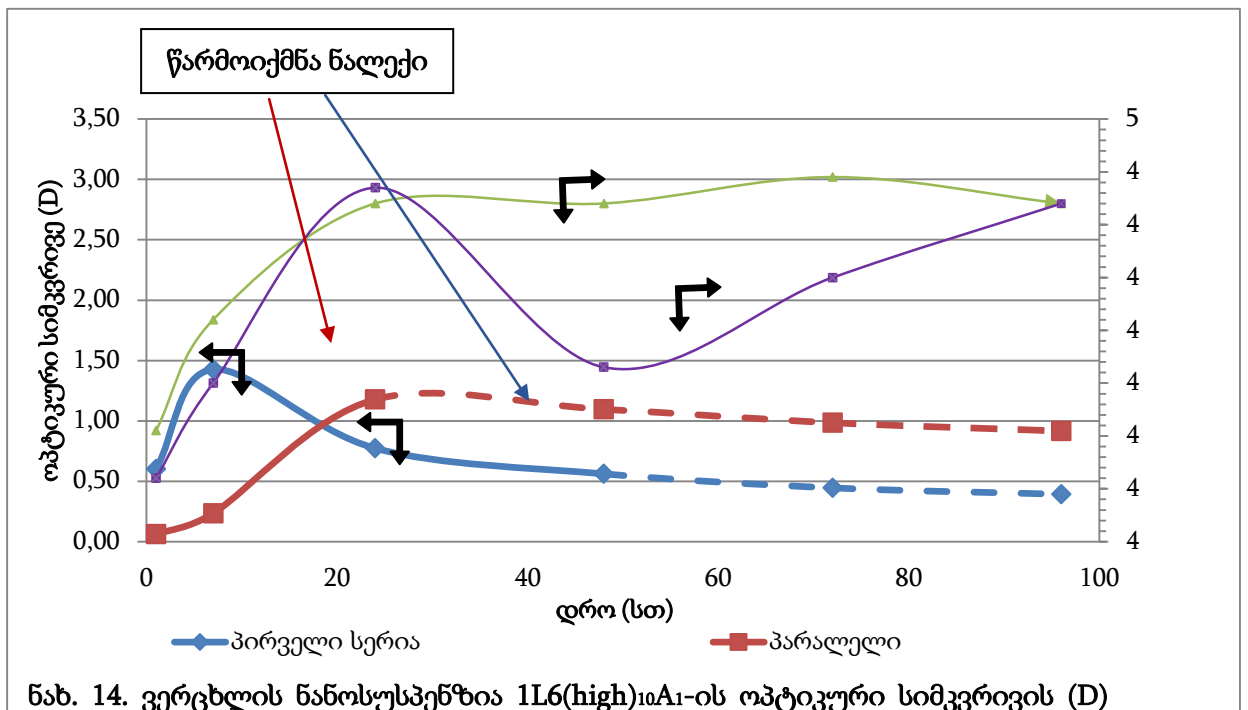
**\*\* მწვანე ფერით აღნიშნულია ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივის (D) მაქსიმუმი**

მაღალმოლეკულური PEU-ის თანაობისას მიღებული AgNPs-ის ელექტრონული ელექტრონული შთანთქმის სპექტრები (იხ. ნახ. 13) და ოპტიკური სიმკვრივის (D) და შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ , ნმ) ცვლილება დროში (იხ. ნახ. 14) წამოდგენილია ქვემოთ.

ნახ. 13 - დან ჩანს, რომ AgNPs-ის პლაზმონის შთანთქმის მაქსიმუმი ( $\lambda_{max}$ ) სინათლეზე დაყოვნებიდან 1 სთ-ის შემდეგ არის 441 ნმ, ხოლო 7 სთ-ის შემდეგ 462 ნმ.



ნახ. 13. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - 1L6(high)<sub>10</sub>A<sub>1</sub>-ის უი-სპექტრი სინათლეზე დაყოვნებიდან 1 (a) და 7 (b) სთ-ის შემდეგ



ნახ. 14. ვერცხლის ნანოსუსპენზია 1L6(high)<sub>10</sub>A<sub>1</sub>-ის ოპტიკური სიმკვრივის (D) და შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ , ნმ) ცვლილება დროში

ნახ. 14 - დან კი ჩანს, რომ მაღალმოლეკულური PEU-ს თანაობისას ოპტიკური სიმკვრივე ექსპერიმენტის დადგმიდან თანდათან იზდება და პირველ ექსპერიმენტში მაქსიმუმს აღწევს სინათლეზე დაყოვნებიდან 7 სთ-ის შემდეგ, ხოლო პარალელურში - 24 საათის შემდეგ. პირველ სერიაში

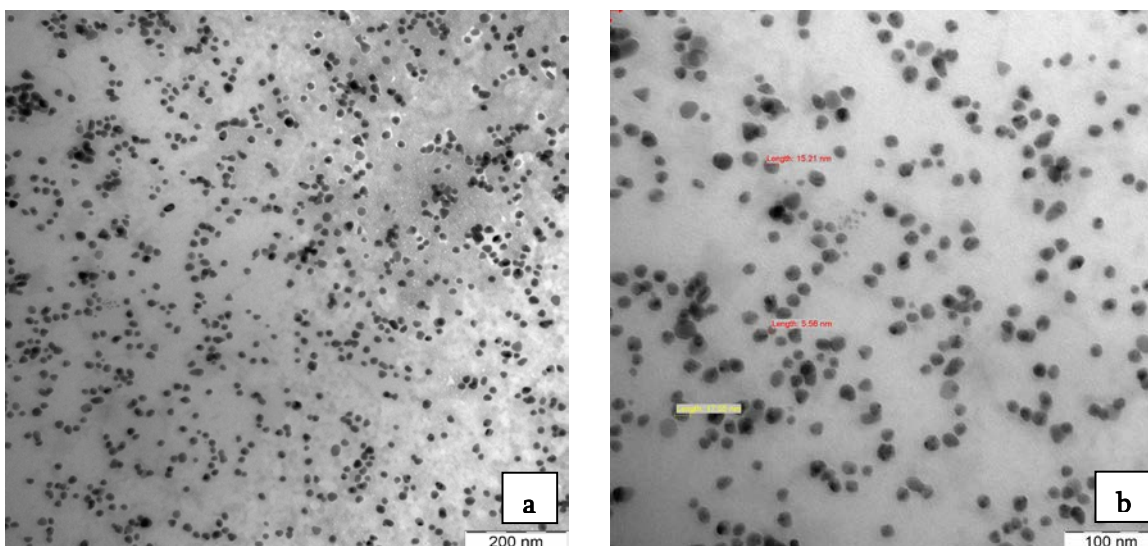
ოპტიკური სიმკვრივე იზრდება 1,43-მდე, ხოლო მეორე სერიაში - 1,18-მდე, ორივე ექსპერიმენტში ნაწილაკების ფორმირების პირველივე საათში შთანთქმის მაქსიმუმი არის 441 და 432 ნმ, რაც მიუთითებს მცირე ნაწილაკების წარმოქმნაზე, შემდგომი დაყოვნებისას კი ხსნარი თანდათანობით იმღვრევა და შეინიშნება შთანთქმის მაქსიმუმის მკვეთრი გაზრდა და ვერცხლის გამოლექვა.

მიღებული შედეგები გვიჩვენებს, რომ შესწავლილ პოლიმერებს შორის AgNPs-ის უკეთესი მასტაბილიზირებელია PEA, რომელიც ამავდროულად იძლევა უფრო მდგრად შედეგებს. რაც შეეხება PEU-ს (როგორც დაბალმოლეკულური ასევე მაღალმოლეკულური) ნაკლებად ეფექტური აღმოჩნდა, როგორც AgNPs-ის ჩამოყალიბება-სტაბილიზაციის, ასევე შედეგების განმეორადობის თვალსაზრისით.

შესაბამისად შემდგომი კვლევები გავაგრძელებთ PEA თანაობისას მიღებულ ნანონაწილაკებზე. შევისაწავლეთ PEA-ის თანაობისას მიღებული ნანონაწილაკების მახასიათებლები დინამიკური შუქგაბნების მეთოდისა (DLS) და ტრანსმისიური ელექტრონული მიკროსკოპიის (TEM) გამოყენებით. DLS-ით განვსაზღვრეთ ნანონაწილაკების ზომები და ზომითი განაწილება. დავადგინეთ, რომ ეთანოლის ხსნარში ჩამოყალიბებული ნანონაწილაკების საშუალო ზომა არის 50 ნმ (დასხივების დრო - 24 სთ), პოლიდისპერსიულობა კი -  $PDI \leq 0,16$ , რაც მიუთითებს ხსნარში ნანონაწილაკების საშუალო განაწილებაზე (Mean distribution).

მიუხედავად იმისა რომ ნანონაწილაკების საშუალო ზომა განისაზღვრა 50 ნმ-ის ტოლად, ეს არ გამორიცხავდა, რომ ნაწილაკების ნაწილი ყოფილიყო სასურველი 10 ნმ-ზე ნაკლები ზომის. TEM-ით გამოკვლევამ დაადასტურა, რომ ნარევეში საკმაოა 10 ნმ-ზე ნაკლები ზომის ნანონაწილაკები (ნახ. 8), რაც განსაზღვრავს მიღებული კომპოზიტის მაღალ ბაქტერიციდულ აქტივობას.



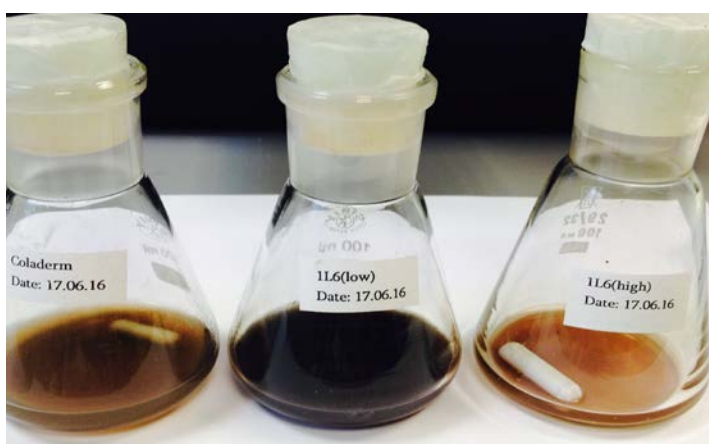


ნახ. 15. TEM გამოსახულება ვერცხლის ნანონაწილაკები (სხვადასხვა გადიდებაზე) მიღებულია ფოტოქიმიური (დღის სინათლის) დასხივებით. დასხივების დრო: 24 სთ

**შედეგები:** მიღებულია და შესწავლილია ანტიბაქტერიული ნანოვერცხლის შემცველი კომპოზიტები ბიოდეგრადირებადი PEA-სა და PEU-ის საფუძველზე. პირველადაა გამოყენებული ბიოდეგრადირებადი PEA და PEU საწყის, ვერცხლის ნაწილაკების ფორმირების ეტაპზე ნაწილაკების მასტაბილიზირებელ პოლიმერებად, ხოლო საბოლოოდ კი მატრიქსებად მიზნობრივი ბიოკომპოზიტებისათვის (მიიღება უშუალოდ სარეაქციო ნარევეების გამოყენებით, მათი განცალკევების და დამატებითი დამუშავების გარეშე). დავადგინეთ, რომ PEA-სა და PEU-ს შორის AgNPs-ის საუკეთესო მასტაბილიზირებელია PEA, რომელიც ამავედროულად იძლევა განმეორებად შედეგებს. PEU ნაკლებად ეფექტურია როგორც AgNPs-ის ჩამოყალიბება - სტაბილიზაციის, ასევე შედეგების სტაბილურობის თვალსაზრისით. მიღებული ნანოსუსპენზია დახასიათებულია ელექტრონული სპექტრებით - AgNPs-ის პლაზმონის შთანთქმით, დინამიკური შუქგაბნების მეთოდით (DLS) და ტრანსმისიური ელექტრონული მიკროსკოპით (TEM).

### 2.3.3. ექსპერიმენტის მეორე (II) სერია

ექსპერიმენტის მეორე სერია, პირველისგან განსხვავდებოდა მხოლოდ დამატებული ვერცხლის ნიტრატის (გაორმაგებული, 200,0 მგ) რაოდენობით (იხ. ცხრილი 2). დღის სინათლეზე დადგმიდან ხსნარმა 10,0 წთ-ში შეფერილობის შეცვლა, ხოლო 30,0 წთ-ში შეფერილობა მკვეთრად დამუქდა (იხ. ნახა. 16). ვაკვირდებოდი ექსპერიმენტს დროის გარკვეული ინტერვალებით ვიღებდი აღნიშნული ხსნარების სპექტრებს.

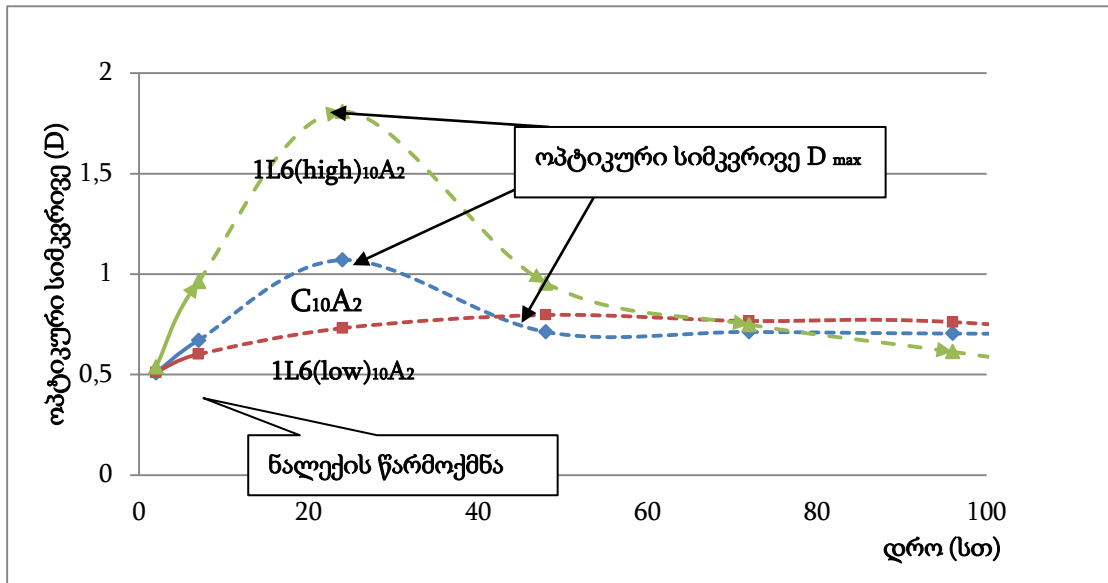


ნახ. 16. ვერცხლის ნანოსუსპენზიები  $C_{10}A_2$ ,  $1L6(low)_{10}A_2$  და  $1L6(high)_{10}A_2$  დასხივებიდან 7,0 სთ-ის შემდეგ

აღნიშნული ექსპერიმენტის პირველი და პარალელური ნიმუშების გაერთიანებული შედეგები მოცემულია ნახ. 17-ზე. საიდანაც ჩანს, რომ სამივე პოლიმერის შემთხვევაში ვერცხლის ნიტრატის გაორმაგებულმა რაოდენობამ გამოიწვია ვერცხლის ნაადრევი გამოლექვა (პირველი 7 სთ-ის გასვლის შემდეგ ვერცხლი ნაწილაკების დიდი ნაწილი გამოილექა).

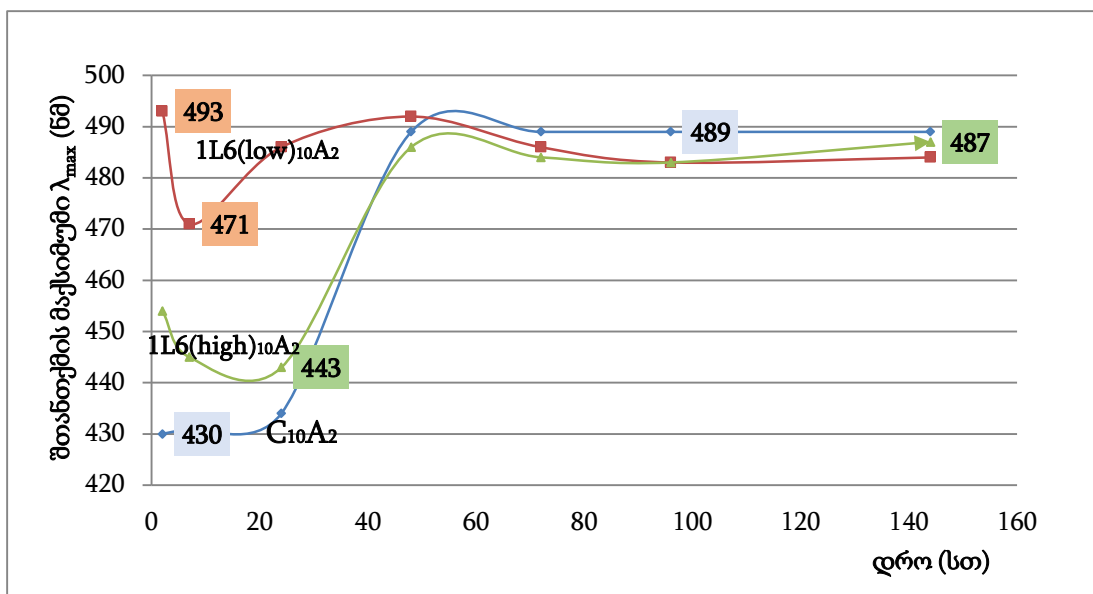
ნანოსუსპენზიების  $C_{10}A_2$  და  $1L6(low)_{10}A_2$ -ის შემთხვევაში ოპტიკური სიმკვრივე მაქსიმუმს აღწევს სინათლეზე დაყოვნებიდან 24 სთ-ის, ხოლო ნანოსუსპენზია  $1L6(high)_{10}A_2$ -ის შემთხვევაში კი დაყოვნებიდან 48 სთ-ის შემდეგ. ამ დროისათვის ვერცხლის ნაწილაკების დიდი ნაწილი გამოლექილია, თუმცა ოპტიკური სიმკვრივის ზრდა მაინც ფიქსირდება ნანოსუსპენზია  $C_{10}A_2$ -ის ოპტიკური სიმკვრივე იზრდება  $\approx 1,1$ -მდე,  $1L6(low)_{10}A_2$ -ის  $\approx 1,8$ -მდე, ხოლო  $1L6(high)_{10}A_2$ -ის  $\approx 0,8$ -მდე (რაც შეიძლება

დაკავშირებულია ხსნარის შემღვრევასთან მსხვილი ნაწილაკების წარმოქმნის ხარჯზე) (იხ. ნახ. 17).



ნახ. 17. ვერცხლის ნანოსუსპენზიების C<sub>10A2</sub>, 1L6(low)<sub>10A2</sub> და 1L6(high)<sub>10A2</sub>-ის ოპტიკური სიმკვრივის დროსთან დამოკიდებულება

ნახ. 18 - დან კი ჩანს, რომ ნანოსუსპენზია C<sub>10A2</sub>-ის შემთხვევაში ტალღის სიგრძე მერყეობს 430-489 ნმ-ს, 1L6(low)<sub>10A2</sub>-ის - 483-493 ნმ-სა და 1L6(high)<sub>10A2</sub> - 443-487 ნმ-ს შორის, რაც ასევე მიუთითებს ვერცხლის მსხვილი ნაწილაკების არსებობაზე.



ნახ. 18. ვერცხლის ნანოსუსპენზიების C<sub>10A2</sub>, 1L6(low)<sub>10A2</sub> და 1L6(high)<sub>10A2</sub>-ის შთანთქმის მაქსიმუმის (λ<sub>max</sub> ნმ) ცვლილება დროში

ექსპერიმენტის მეორე სერიიდან მიღებული შედეგები გვიჩვენებს, რომ სამივე პოლიმერის შემთხვევაში ვერცხლის ნიტრატის გაორმაგებულმა რაოდენობამ გამოიწვია ვერცხლის ნაადრევი გამოლექვა, რაც კიდევ ერთხელ ამყარებს ლიტერატურულ მონაცემებს იმის შესახებ, რომ AgNPs-ის ზომები და დისპერსულობა (განაწილება ზომებით) დამოკიდებულია ხსნარში ვერცხლის იონების კონცენტრაციასა და აღდგენის პირობებზე. ვერცხლის იონების დაბალი საწყისი კონცენტრაციისას წარმოიქმნება მცირე ზომის ნანონაწილაკები; ნაწილაკების ზომები იზრდება ვერცხლის იონების კონცენტრაციის ზრდასთან ერთად.

**შედეგი:** შესწავლილია ნანოვერცხლის შემცველი კომპოზიტები ბიოდეგრადირებადი PEA-სა და PEU-ის საფუძველზე, ვერცხლის ნიტრატის გაზრდილი რაოდენობით, UV-სპექტროსკოპიის გამოყენებით. დავადგინეთ, რომ ვერცხლის ნიტრატის კონცენტრაციის გაზრდა არაფექტურია, როგორც AgNPs-ის ჩამოყალიბება - სტაბილიზაციის, ასევე შედეგების განმეორადობის თვალსაზრისით.

## 2.4. ნანოვერცხლის შემცველი ანტიბაქტერიული კომპოზიტები

### ბიოდეგრადირებადი პოლიესტერამიდის და პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონის ნარევის საფუძველზე

როგორც ზემოთ ავლინებთ, ჩვენ დავამუშავეთ AgNPs-ის მიღების ერთსაფეხურიანი, იაფი და მარტივი ფოტოქიმიური აღდგენის მეთოდი (დღის სინათლის გამოყენებით) ეთანოლის არეში, მასტაბილიზირებელი აგენტების - პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონის (PVP) და ჩვენს მიერ სინთეზირებული ორიგინალური ამინომჟავური ბიოდეგრადირებადი პოლიმერების პოლიესტერამიდის (PEA) (საქართველოში რეგისტრირებული პრეპარატ “კოლადერმის” ძირითადი ინგრედიენტი) და პოლიესტერმარლოვანას თანაობისას (PEU). დავადგინეთ, რომ შესწავლილ პოლიმერებს შორის AgNPs-ის საუკეთესო მასტაბილიზირებელია პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონი, ხოლო გამოყენებულ ბიოდეგრადირებად

პოლიმერებს შორის, როგორც AgNPs-ის ზომის, ასევე შედეგების სტაბილურობის თვალსაზრისით - PEA, რომელიც ასრულებს AgNPs-ის მასტაბილიზირებელ ფუნქციას, მაგრამ აშკარად ჩამორჩება PVP-ს. ამგვარად, ერთი მხრივ, PVP არის კარგი მასტაბილიზირებელი აგენტი, მაგრამ იგი ადვილად იხსნება წყალში და ნაკლებად მისაღებია მატრიქსად ბიოკომპოზიტებისათვის, ხოლო მეორე მხრივ, ბიოდეგრადირებადი PEA ნაკლებად ეფექტურია როგორც მასტაბილიზირებელი აგენტი, მაგრამ არ იხსნება წყალში და ამ თვალსაზრისით PVP-თან შედარებით ხასითდება უპირატესობით. ასევე PEA ხასითდება შემდეგი თვისებებით: ეთანოლში ხსნადობით, ბიოშეთავსებადობით, ბიოდეგრადირებადობით, ასტიმულირებს ქსოვილის რეგენერაციას, შედგება არატოქსიკური კომპონენტებისგან და აქვს ფირწარმოქმნის უნარი (ქმნის უფერო, გამჭვირვალე და მოქნილ ფირს). აღნიშნულის გათვალისწინებით გადავწყვიტეთ ამ პოლიმერების დადებითი თვისებების შერწყმა - ანუ მათი ნარევის გამოყენება ფოტოქიმიური აღდგენის მეთოდით AgNPs-ის შემცველი ბიოკომპოზიტების მისაღებად.

ნარევი პოლიესტერამიდს („კოლადერმს“) აღვნიშნავთ, როგორც C, PVP-ს როგორც - P, ხოლო ვერცხლის ნიტრატს როგორც A. ვერცხლის ნიტრატის (A) შემცველობა ნარევი იცვლებოდა 5-დან 50 მგ-მდე, ხოლო C და P კომპონენტების თანაფარდობა (50:50) და ეთანოლის მოცულობა (20 მლ) იყო მუდმივი (იხ. ცხრილი 9).

**ცხრილი 9.** ექსპერიმენტში გამოყენებული AgNPs-ის მასტაბილიზირებელი აგენტები (PEA და PVP), ვერცხლის ნიტრატის (AgNO<sub>3</sub>) და აღმდგენი ნივთიერების (ეთანოლი) წონითი თანაფარდობები და კონცენტრაციები

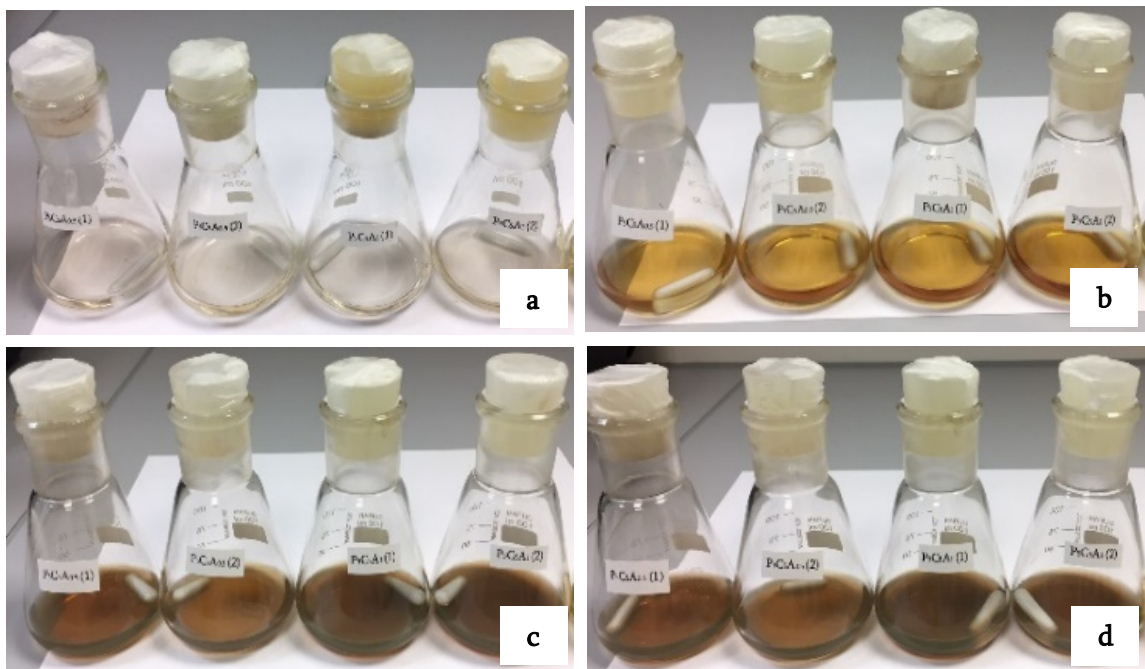
საწყისი ნარევი*	პოლიმერი, მგ		AgNO <sub>3</sub> (A), მგ	EtOH, მლ	პოლიმერის კონცენტრაცია მგ/მლ	AgNO <sub>3</sub> -ის კონცენტრაცია მგ/მლ
	PEA (C)	PVP (P)				
C <sub>5</sub> P <sub>5</sub> A <sub>1</sub>	250	250	50	20	25	2,50
C <sub>5</sub> P <sub>5</sub> A <sub>0.5</sub>	250	250	25	20	25	1,25
C <sub>5</sub> P <sub>5</sub> A <sub>0.2</sub>	250	250	10	20	25	0,50
C <sub>5</sub> P <sub>5</sub> A <sub>0.1</sub>	250	250	5	20	25	0,25

\* ქვედა ინდექსებში 5 აღნიშნავს C-ისა და P-ის, ხოლო 1, 0.5, 0.2 და 0.1 - A-ს წონით თანაფარდობას

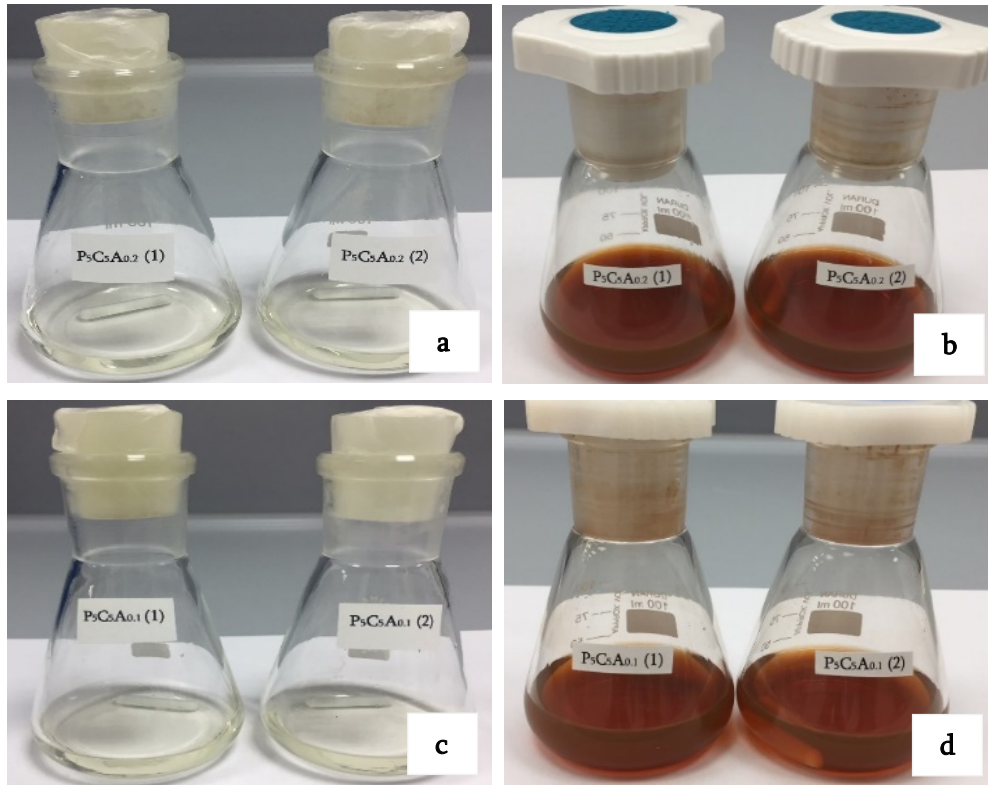
ამგვარად, ჩვენი ვარაუდით პოლიმერული ნარევის ერთი კომპონენტი - PEA მიაწოდებდა ნანოკომპოზიტს ბიოდეგრადაციის უნარს და ფირის ზედაპირიდან AgNPs-ის უწყვეტ გამოყოფას, ხოლო მეორე მხრივ PVP-ს შეეყვანა უზრუნველყოფდა ნაწილაკების უკეთესად ფორმირებას და პოლიმერული ნარევის სტაბილიზაციას.

ექსპერიმენტებში ვიყენებდით პოლიესტერამიდს -  $M_w \approx 48,100$ , პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონს -  $M_w \approx 40,000$  (Sigma-Aldrich) და ვერცხლის ნიტრატის ( $\geq 99,0\%$ , Sigma-Aldrich) ხსნარს 96%-იან ეთანოლში.

ექსპერიმენტი წარიმართა ცხრილ 9-ში მოყვანილი თანაფარდობების მიხედვით. ნარევის დასხივებას ვახდენდით დღის სინათლით, რისთვისაც ხსნარებს (თითოეული თანაფარდობისათვის ორი სერია და თითოეული სერიისათვის ორი პარალელური ნიმუში) ერთდროულად ვდგამდით ფანჯრის რაფაზე. აღდგენის პროცესსა და მის შედეგად AgNPs-ის წარმოქმნაზე მეტყველებს საწყისი უფერული ხსნარის შეფერვა ყავისფრად (იხ. ქვემოთ ნახ. 19 და 20).



ნახ. 19. ვერცხლის ნანოსუსპენზია  $C_5P_5A_{0.5}$ -ის (პირველი და მეორე კოლბები) და  $C_5P_5A_1$ -ის (მესამე და მეოთხე კოლბები) საკვლევი ხსნარები ეთანოლში დასხივებამდე (a), დასხივებიდან 1 (b), 3 (c) და 4 სთ-ის (d) შემდეგ



ნახ. 20. ვერცხლის ნანოსუსპენზია  $C_5P_5A_{0.2}$ -ის საკვლევი ხსნარი ეთანოლში დასხივებამდე (a) და დასხივებიდან 336 სთ-ის შემდეგ (b); ნანოსუსპენზია  $C_5P_5A_{0.1}$ -ის საკვლევი ხსნარი ეთანოლში დასხივებამდე (c) და დასხივებიდან 480 სთ-ის შემდეგ (d)

როგორც უკვე აღნიშნეთ წინა ექსპერიმენტებში, მასტაბილიზირებელი დანამატების - PVP-სა და/ან PEA-ის გარეშე  $AgNO_3$ -ის ფოტოქიმიური აღდგენის პროცესი ეთანოლში არ მიმდინარეობს და ხსნარი რჩება უფერული მრავალი დღის განმავლობაში.

ვაკვირდებოდით ხსნარებს დროის გარკვეული ინტერვალებით. მოვახდინეთ მიღებული ნანოსუსპენზიების კვლევა UV-სპექტროსკოპიის გამოყენებით და შევისწავლეთ ვერცხლის მიღებული AgNPs-ის პლაზმონის შთანთქმის (რითაც გამოწვეულია ნანოსუსპენზიის შეფერილობა) მაქსიმუმისა ( $\lambda_{max}$ , ნმ) და ოპტიკური სიმკვრივის (D) ცვლილება დროსთან (სთ) მიმართებაში. ამ შემთხვევაშიც სისტემა მრავალჯერ გადიოდა სინათლე-სიბნელის ციკლს (ვტოვებდით ღამით სიბნელეში).

### 2.4.1. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - P<sub>5</sub>C<sub>5</sub>A<sub>1</sub>

ვერცხლის ნანოსუსპენზია - P<sub>5</sub>C<sub>5</sub>A<sub>1</sub>-ის თანაობისას მიღებული ნანონაწიკების შთანთქმის მაქსიმუმისა ( $\lambda_{\max}$  ნმ) და ოპტიკური სიმკვრივის (D) ცვლილება დროსთან (სთ) მიმართებაში მოცემულია ცხრილში ექსპერიმენტის ორივე სერიისათვის (ექსპერიმენტის პირველის სერია - ცხრილი 10, ხოლო პარალელური - ცხრილი 11).

ცხრილი 10. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - P<sub>5</sub>C<sub>5</sub>A<sub>1</sub> (250,0 მგ პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონი + 250,0 მგ კოლადერმი + 50,0 მგ ვერცხლის ნიტრატი, გახსნილი 20,0 მლ ეთანოლში) (პირველი სერია)

დრო (სთ)	შთანთქმის მაქსიმუმი $\lambda_{\max}$ (ნმ) (1) *	შთანთქმის მაქსიმუმი $\lambda_{\max}$ (ნმ) (2) *	ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივე (D) (1) *	ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივე (D) (2) *
1	412	416	0,53	0,35
2	449	448	1,65	1,47
3	<b>450</b>	<b>449</b>	<b>1,92**</b>	<b>1,80**</b>
4	<b>458</b>	<b>455</b>	<b>2,00**</b>	<b>1,80**</b>
5	451	454	1,80	1,67
6	458	457	1,55	1,48
7	454	456	1,48	1,41
8	453	453	1,28	1,24

\* (1) - ით აღნიშნულია პირველი, ხოლო და (2) - ით პარალელური ნანოსუსპენზია

\*\* მწვანე ფერით აღნიშნულია ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივის (D)

ცხრილი 11. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - P<sub>5</sub>C<sub>5</sub>A<sub>1</sub> (250,0 მგ პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონი + 250,0 მგ კოლადერმი + 50,0 მგ ვერცხლის ნიტრატი, გახსნილი 20,0 მლ ეთანოლში) (მეორე სერია)

დრო (სთ)	შთანთქმის მაქსიმუმი $\lambda_{\max}$ (ნმ) (1) *	შთანთქმის მაქსიმუმი $\lambda_{\max}$ (ნმ) (2) *	ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივე (D) (1) *	ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივე (D) (2) *
1	427	429	0,56	0,58
2	444	442	1,20	1,29
3	<b>453</b>	<b>453</b>	<b>1,72**</b>	<b>1,80**</b>
4	<b>457</b>	<b>456</b>	<b>1,74**</b>	<b>1,82**</b>
5	456	453	1,48	1,52
6	455	453	1,29	1,34
7	453	453	1,15	1,17
8	453	451	1,04	1,04

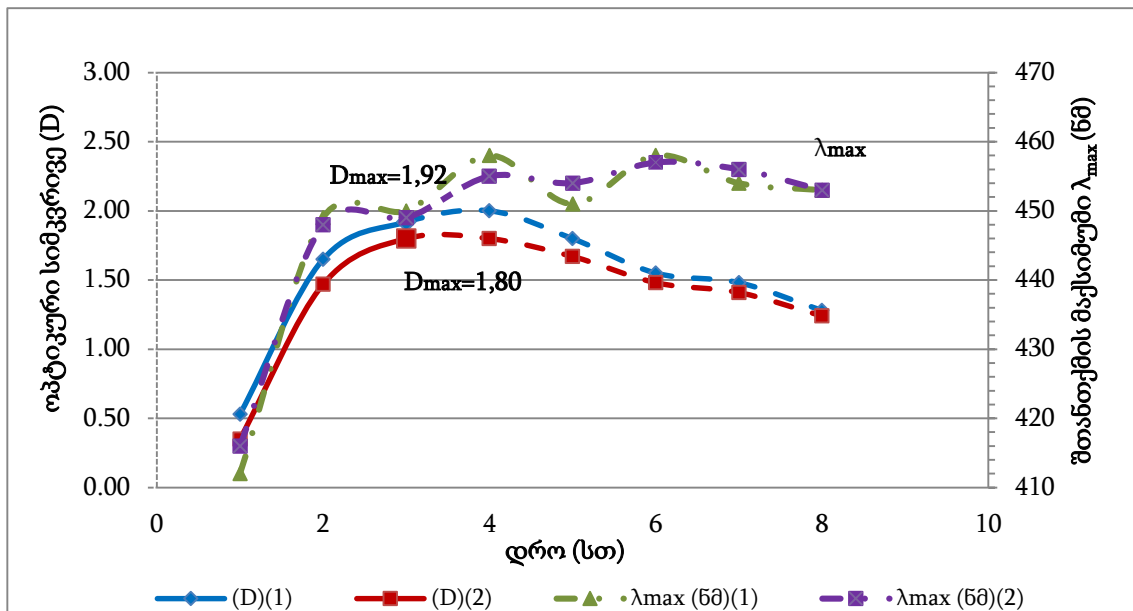
\* (1) - ით აღნიშნულია პირველი, ხოლო და (2) - ით პარალელური ნანოსუსპენზია

\*\* მწვანე ფერით აღნიშნულია ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივის (D)

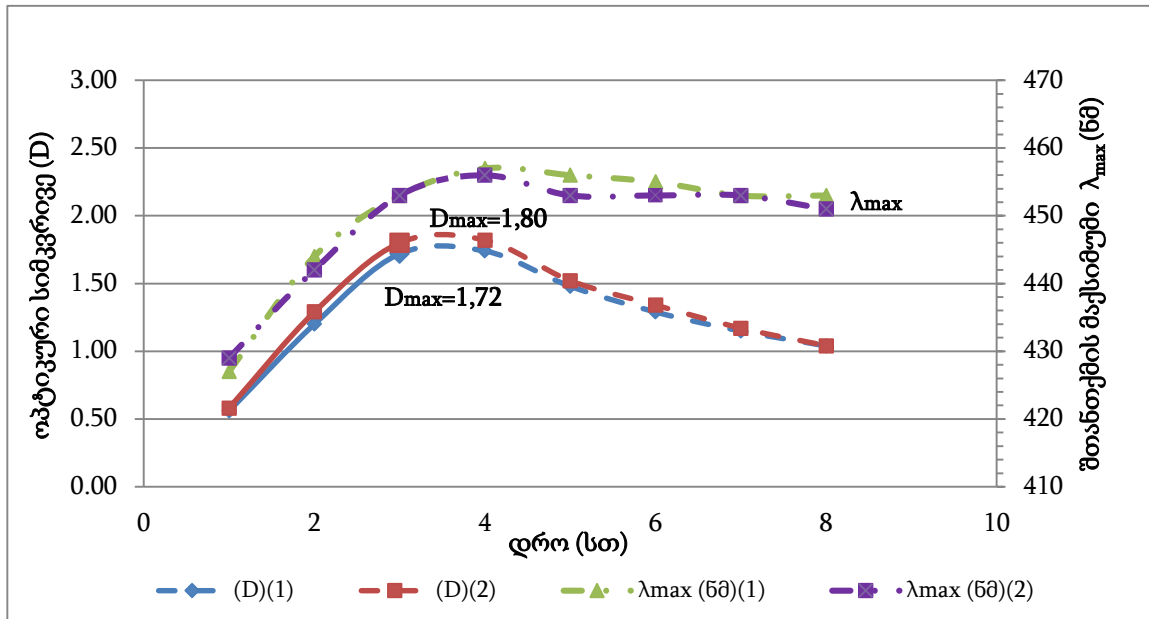


როგორც, ცხრილი 10 და 11-დან ჩანს,  $P_5C_5A_1$ -იანი ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივე ექსპერიმენტის დადგმიდან თანდათან იზდება და მაქსიმუმს აღწევს დაყოვნებიდან 3-4 სთ-ის შემდეგ (ექსპერიმენტის პირველ სერიაში  $D_{max}$  არის 1,92 და 1,80, ხოლო მეორეში - 1,80 და 1,72). ნაწილაკების ფორმირების პირველივე საათში შთანთქმის მაქსიმუმი ექსპერიმენტის პირველ სერიაში არის 412 ნმ და 416 ნმ, ხოლო მეორეში - 427 ნმ და 429 ნმ, რაც მიუთითებს მცირე ზომის ნაწილაკების წარმოქმნაზე, შემდგომი დაყოვნებისას კი ხსნარი თანდათანობით იმღვრება და შეინიშნება შთანთქმის მაქსიმუმის გაზრდა, რაც შეიძლება მიუთითებდეს აგლომერაციასა და შედარებით მსხვილი ნაწილაკების წარმოქმნაზე. ექსპერიმენტის პირველ სერიაში (პირველ და პარალელურ ნიმუშში) ტალღის სიგრძე მერყეობს 412-458 ნმ-ს შორის, ხოლო მეორეში (პირველ და პარალელურ ნიმუშში) - 427-457 ნმ-ს შორის.

აღნიშნული მონაცემები გრაფიკულად კი გამოსახულია ნახ. 21 და 22-ზე. სადაც მოცემულია AgNPs-ის ოპტიკური სიმკვრივის ( $D$ ) და შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ , ნმ) დროსთან დამოკიდებულება.



ნახ. 21. ვერცხლის ნანოსუსპენზია  $P_5C_5A_1$ -ის ოპტიკური სიმკვრივის ( $D$ ) და შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ , ნმ) ცვლილება დროში (პირველი სერია)



ნახ. 22. ვერცხლის ნანოსუსპენზია P<sub>5</sub>C<sub>5</sub>A<sub>1</sub>-ის ოპტიკური სიმკვრივის (D) და შთანთქმის მაქსიმუმის (λ<sub>max</sub>, ნმ) ცვლილება დროში (მეორე სერია)

უწყვეტი ლურჯი და წითელი ხაზით აღნიშნულია ოპტიკური სიმკვრივის ზრდადობა ვერცხლის გამოლექვამდე, ხოლო ვერცხლის გამოლექვის დასაწყისი - იგივე ფერის წყვეტილი ხაზებით, ხოლო მწვანე და იისფერი შეფერილობით აღნიშნულია შთანთქმის მაქსიმუმი λ<sub>max</sub> (ნმ). ექსპოზიციის დრო 8,0 სთ.

### 2.4.2. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - P<sub>5</sub>C<sub>5</sub>A<sub>0.5</sub>

ვერცხლის ნანოსუსპენზია - P<sub>5</sub>C<sub>5</sub>A<sub>0.5</sub>-ის თანაობისას მიღებული ნანონაწიკების შთანთქმის მაქსიმუმი (λ<sub>max</sub>, ნმ), ოპტიკური სიმკვრივე (D) და ექსპოზიციის დრო (სთ) მოცემულია ცხრილში ექსპერიმენტის ორივე სერიისათვის (ექსპერიმენტის პირველის სერია - იხ. ცხრილი 12, ხოლო პარალელური - იხ. ცხრილი 13). როგორც, ცხრილი 12 და 13-დან ჩანს, ნანოსუსპენზია P<sub>5</sub>C<sub>5</sub>A<sub>0.5</sub>-ის ოპტიკური სიმკვრივე ექსპერიმენტის დადგმიდან თანდათან იზდება და მაქსიმუმს აღწევს დაყოვნებიდან 3-4 სთ-ის შემდეგ (ექსპერიმენტის პირველ სერიაში D<sub>max</sub> არის 1,70 და 1,67, ხოლო მეორეში - 1,95 და 1,80), შემდეგ კი ვერცხლი იწყებს გამოლექვას, გამოლექილი ვერცხლი ვერ წარმოქმნის პოლიმერთან. აღნიშნული

მონაცემები გრაფიკულად კი გამოსახულია ნახ. 23 და 24-ზე. სადაც მოცემულია AgNPs-ის ოპტიკური სიმკვრივის (D) და შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$  ნმ) დროსთან დამოკიდებულება. ექსპოზიციის დრო 8,0 სთ.

ცხრილი 12. ვერცხლის ნანოსუსპენზია -  $P_5C_5A_{0.5}$  (250,0 მგ პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონი + 250,0 მგ კოლადერმი + 25,0 მგ ვერცხლის ნიტრატი, გახსნილი 20,0 მლ ეთანოლში) (პირველი სერია)

დრო (სთ)	შთანთქმის მაქსიმუმი $\lambda_{max}$ (ნმ) (1) *	შთანთქმის მაქსიმუმი $\lambda_{max}$ (ნმ) (2) *	ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივე (D) (1) *	ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივე (D) (2) *
1	430	429	0,55	0,57
2	445	443	1,18	1,19
3	453	453	1,70**	1,67**
4	452	453	1,69**	1,63**
5	456	453	1,38	1,33
6	453	453	1,17	1,13
7	453	446	1,02	0,93
8	449	445	0,91	0,89

\* (1) - ით აღნიშნულია პირველი, ხოლო და (2) - ით პარალელური ნანოსუსპენზია

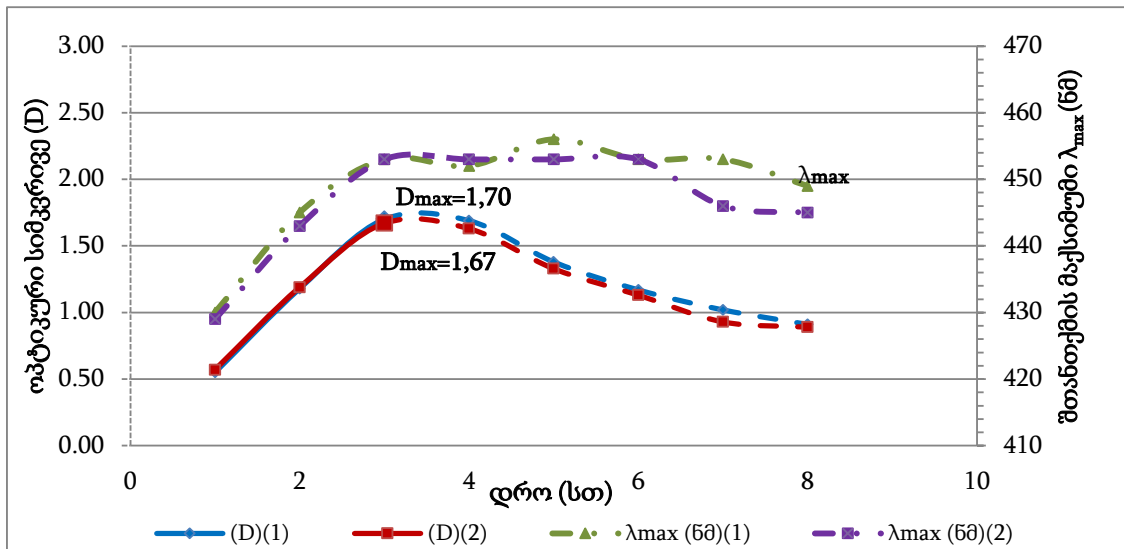
\*\* მწვანე ფერით აღნიშნულია ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივის (D)

ცხრილი 13. ვერცხლის ნანოსუსპენზია -  $P_5C_5A_{0.5}$  (250,0 მგ პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონი + 250,0 მგ კოლადერმი + 25,0 მგ ვერცხლის ნიტრატი, გახსნილი 20,0 მლ ეთანოლში) (მეორე სერია)

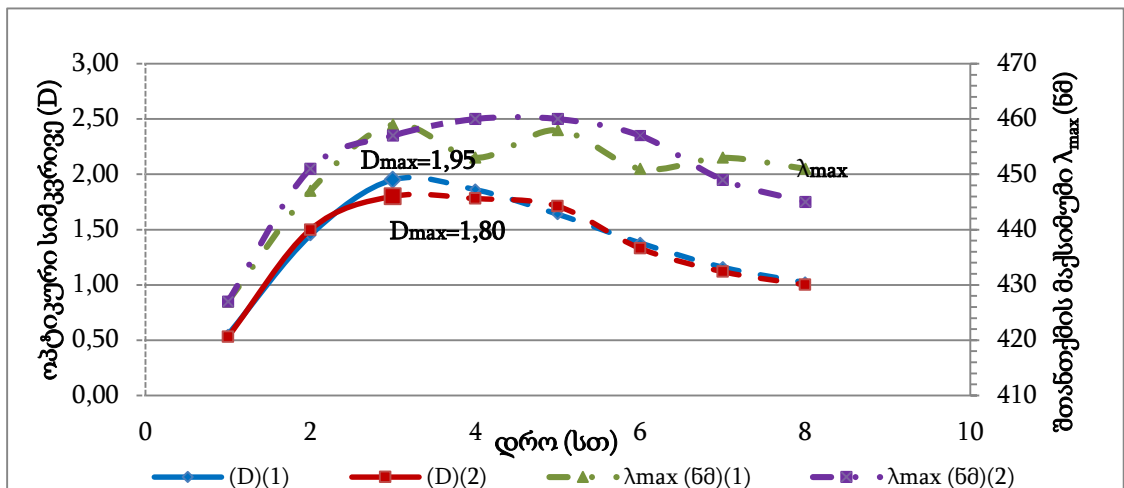
დრო (სთ)	შთანთქმის მაქსიმუმი $\lambda_{max}$ (ნმ) (1) *	შთანთქმის მაქსიმუმი $\lambda_{max}$ (ნმ) (2) *	ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივე (D) (1) *	ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივე (D) (2) *
1	427	427	0,55	0,53
2	447	451	1,45	1,50
3	459	457	1,95**	1,80**
4	453	460	1,86**	1,78**
5	458	460	1,64	1,71
6	451	457	1,38	1,33
7	453	449	1,16	1,12
8	451	445	1,02	1,00

\* (1) - ით აღნიშნულია პირველი, ხოლო და (2) - ით პარალელური ნანოსუსპენზია

\*\* მწვანე ფერით აღნიშნულია ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივის (D)



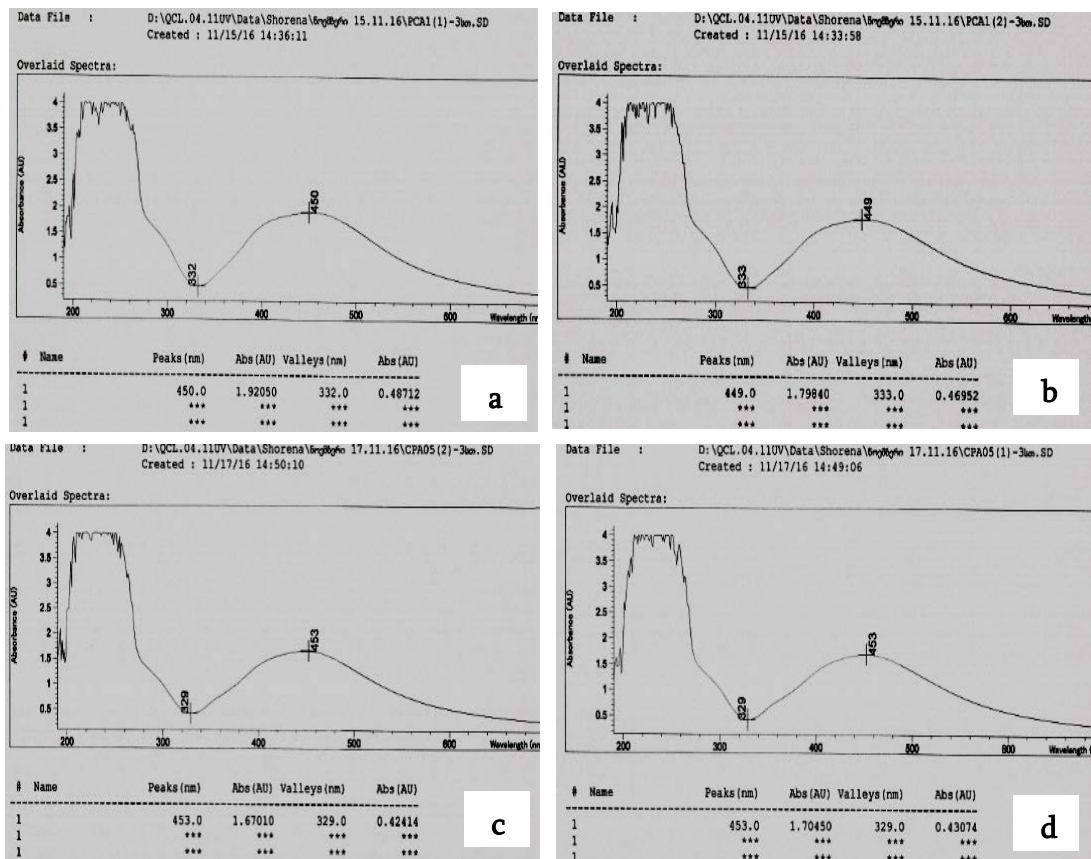
ნახ. 23. ვერცხლის ნანოსუსპენზია  $P_5C_5A_{0.5}$ -ის ოპტიკური სიმკვრივის ( $D$ ) და შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ , ნმ) ცვლილება დროში (პირველი სერია)



ნახ. 24. ვერცხლის ნანოსუსპენზია  $P_5C_5A_{0.5}$ -ის სიმკვრივის ( $D$ ) და შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ , ნმ) ცვლილება დროში (მეორე სერია)

ქვემოთ, ნახ. 25-ზე კი მოყვანილია ნანოსუსპენზია  $P_5C_5A_1$ -ის და  $P_5C_5A_{0.5}$ -ის (ვერცხლის ნიტრატი - 2.5 და 1.25 მგ/მლ), ექსპერიმენტის პირველი სერიების, ელექტრონული შთანთქმის სპექტრები ფოტოქიმიური აღდგენის შემდეგ. საიდანაც ჩანს, რომ ნანოსუსპენზია  $P_5C_5A_1$ -ის სინათლეზე დაყოვნებიდან 3 სთ-ის შემდეგ პლაზმონის შთანთქმის მაქსიმუმი პირველ ნიმუშში არის 450 ნმ (ნახ. 25, a), ხოლო პარალელურში - 449 ნმ (ნახ. 25, b), რაც შეეხება ნანოსუსპენზია  $P_5C_5A_{0.5}$ -ს პლაზმონის შთანთქმის მაქსიმუმი სინათლეზე დაყოვნებიდან 3 სთ-ის შემდეგ ორივე

ნიმუშში არის 450 ნმ (ნახ. 25, c,d), რაც კარგი მაჩვენებელია შედეგების განმეორებადობის თვალსაზრისით.

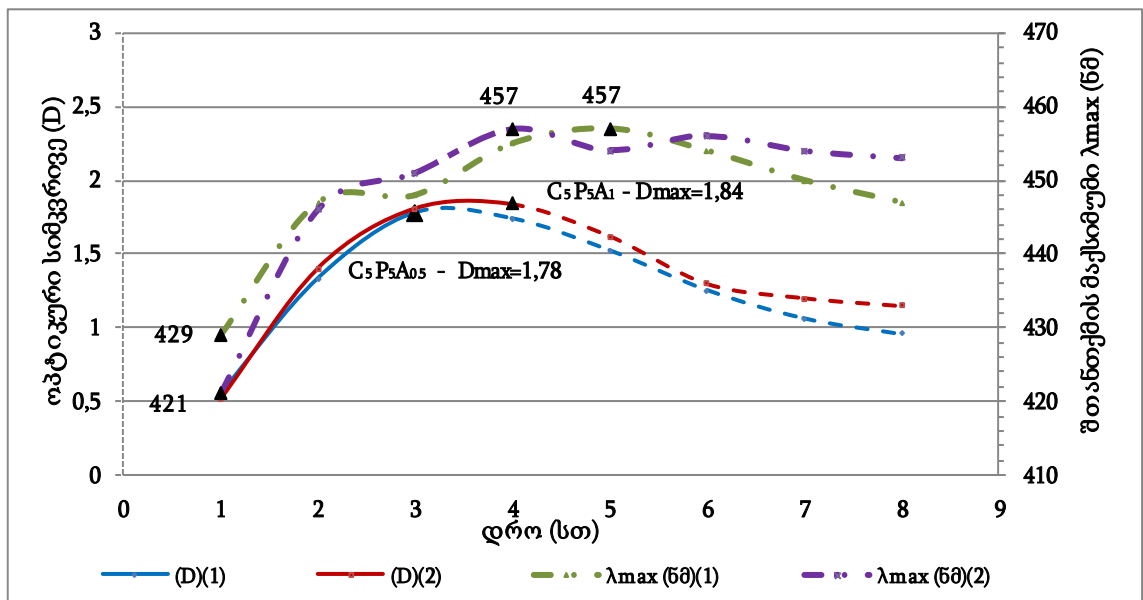


ნახ. 25. ვერცხლის ნანოსუსპენზია  $P_5C_5A_1$ -ის (a,b) და  $P_5C_5A_{0.5}$ -ის (c,d) უი-სპექტრები სინათლეზე დაყოვნებიდან 3,0 სთ-ის შემდეგ

ექსპერიმენტის მეორე სერიებისათვის კი ეს მონაცემები შემდეგნაირად გამოიყურება: ნანოსუსპენზია  $P_5C_5A_1$ -ის  $\lambda_{max}$  ორივე ნიმუშში არის 453 ნმ (იხ. ზემოთ ცხრილი 11), ხოლო ნანოსუსპენზია  $P_5C_5A_{0.5}$ -ის  $\lambda_{max}$  კი - პირველ და მეორე ნიმუშში 459-457 ნმ (იხ. ზემოთ ცხრილი 13), რაც ასევე შედეგების განმეორებადობის კარგი მაჩვენებელია.

**შედეგი:** შევისწავლეთ ვერცხლის ნანოსუსპენზიების წარმოქმნის ოპტიმალური დრო და მათი მდგრადობა ოპტიკური სიმკვრივისა (D) და პლაზმონის შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ ) ცვლილებით. ეს მონაცემები ნანოსუსპენზია -  $P_5C_5A_1$ -ის და  $P_5C_5A_{0.5}$ -ის წარმოდგენილია ნახ. 26-ზე (თითოეული ნანოსუსპენზიისათვის ექსპერიმენტი ჩავატარეთ ორი სერიად და თითოეულ სერიაზე ორ-ორი პარალელური ცდა. ვინაიდან

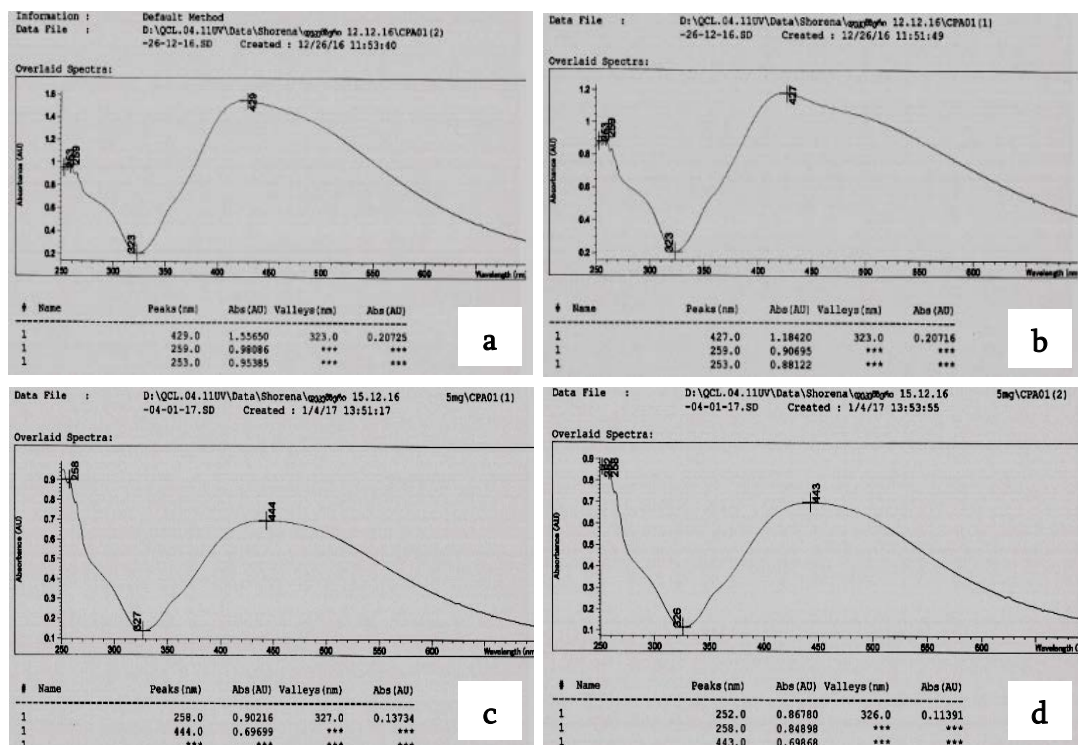
პარალელური ცდების მონაცემებს შორის განსხვავება არ აღემატებოდა 5-8%-ს, ნახ. 26-ზე წარმოდგენილია პარალელური ცდების გასაშუალებული მონაცემები, რომლის თანახმადაც, ორივე ნანოსუსპენზიის ( $P_5C_5A_1$  და  $P_5C_5A_{0.5}$ ) ოპტიკური სიმკვრივე დროში თანდათან იზდება პირველი 3,0 სთ-ის ( $P_5C_5A_1$ -ის  $\lambda_{max}$  არის 1,84, ხოლო  $P_5C_5A_{0.5}$ -ის - 1,78) განმავლობაში, ამასთან 3,0-დან 4,0 სთ-მდე ოპტიკური სიმკვრივე იცვლება მცირედ. შემდგომი დაყოვნებისას ხსნარი თანდათანობით იმღვრება, რაც მიუთითებს ნაწილაკების აგრეგაციასა და დამსხვილებაზე. იწყება ვერცხლის გამოლექვა (ჭურჭლის ფსკერზე წარმოიქმნება შავი ნალექი). ვერცხლის გამოლექვის გამო ნანონაწილაკების კონცენტრაცია და, შესაბამისად, ნარევის ოპტიკური სიმკვრივე დროში მცირდება (გაზომვას ვაწარმოებდით 8 სთ-ის განმავლობაში). ნანოსუსპენზია  $P_5C_5A_1$ -ის პლაზმონის შთანთქმის მაქსიმუმი ( $\lambda_{max}$ ) მერყეობს 421 - 457 ნმ-ს შორის, ხოლო  $P_5C_5A_{0.5}$ -ის - 429 - 457 ნმ-ს შორის (ორივე შემთხვევაში დაბალია საწყის ეტაპზე - 1 საათიანი ექსპოზიციის შემდეგ), რაც მიუთითებს, რომ 3-4 საათიანი ექსპოზიციის შედეგად მიღებული ნაწილაკების ზომები არის შედარებით დიდი.



ნახ. 26. ვერცხლის ნანოსუსპენზიების  $P_5C_5A_1$ -ის და  $P_5C_5A_{0.5}$ -ის ოპტიკური სიმკვრივის (D) და შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ , ნმ) ცვლილება დროში.

### 2.4.3. ვერცხლის ნანოსუსპენზია - P<sub>5</sub>C<sub>5</sub>A<sub>0.2</sub> და P<sub>5</sub>C<sub>5</sub>A<sub>0.1</sub>

განსხვავებული სურათი მივიღეთ ნანოსუსპენზიებში P<sub>5</sub>C<sub>5</sub>A<sub>0.2</sub> და P<sub>5</sub>C<sub>5</sub>A<sub>0.1</sub> (ვერცხლის ნიტრატის დაბალი შემცველობისას - 0.5 და 0.25 მგ/მლ) - ექსპოზიციის ოპტიმალური დრო აქ გაცილებით მეტი აღმოჩნდა, ვიდრე ვერცხლის ნიტრატის მაღალი შემცველობისას (ნანოსუსპენზია P<sub>5</sub>C<sub>5</sub>A<sub>1</sub> და P<sub>5</sub>C<sub>5</sub>A<sub>0.5</sub> - 2.5 და 1.25 მგ/მლ). ნანოსუსპენზია P<sub>5</sub>C<sub>5</sub>A<sub>0.2</sub>-ის შემთხვევაში სინათლეზე 336 სთ დაყოვნებისას პლაზმონის შთანთქმის მაქსიმუმი ( $\lambda_{max}$ ) პირველ ნიმუშში არის 429 ნმ (ნახ. 27, a), ხოლო პარალელურში - 427 ნმ (ნახ. 27, b), რაც კარგი დამთხვევაა; რაც შეეხება ნანოსუსპენზია P<sub>5</sub>C<sub>5</sub>A<sub>0.1</sub>-ს სინათლეზე 480 სთ-ის დაყოვნების შემდეგ პლაზმონის შთანთქმის მაქსიმუმი ( $\lambda_{max}$ ) პირველ ნიმუშში არის 444 ნმ (ნახ. 27, c) და პარალელურში - 443 ნმ (ნახ. 27, d), რაც ასევე კარგი დამთხვევაა;  $\lambda_{max}$ -ის დაბალი მნიშვნელობები მიუთითებს უფრო მცირე ზომის AgNPs-ის წარმოქმნაზე.

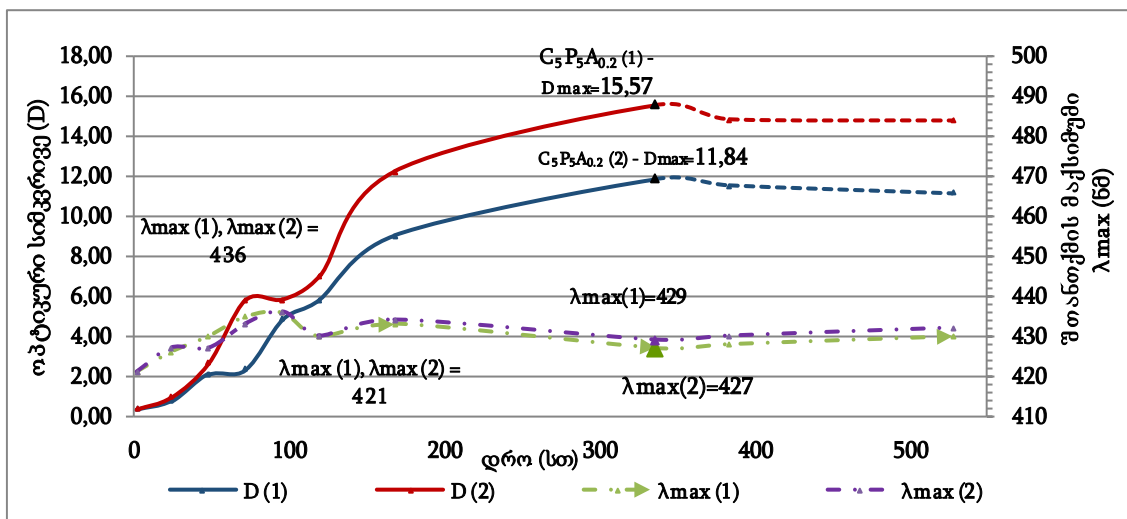


ნახ. 27. ვერცხლის ნანოსუსპენზია P<sub>5</sub>C<sub>5</sub>A<sub>0.2</sub>-ის (a,b) და P<sub>5</sub>C<sub>5</sub>A<sub>0.1</sub>-ის (c,d) უი-სპექტრი სინათლეზე 336 და 480 სთ-იანი დაყოვნების შემდეგ

ნანოსუსპენზია P<sub>5</sub>C<sub>5</sub>A<sub>0.2</sub>-სა და P<sub>5</sub>C<sub>5</sub>A<sub>0.1</sub>-ში ვერცხლის ნიტრატის დაბალი შემცველობისას (0.5 და 0.25 მგ/მლ), AgNPs-ის წარმოქმნის სიჩქარე

იყო დაბალი, ამიტომ ნარეგებს ვაყოვნებდით სინათლეზე მრავალი დღის განმავლობაში, ვიდრე ოპტიკური სიმკვრივის მნიშვნელობა არ მიაღწევდა მაქსიმუმს. ამგვარ რეჟიმში სისტემა მრავალჯერ გადიოდა სინათლე-სიბნელის ციკლს (ვტოვებდით ღამით სიბნელეში). მიღებული შედეგები ნანოსუსპენზია  $P_5C_5A_{0.2}$ -ის ოპტიკური სიმკვრივის და შთანთქმის მაქსიმუმის ცვლილება დროში წარმოდგენილია ნახ. 28-ზე, ხოლო ნანოსუსპენზია  $P_5C_5A_{0.1}$ -ის - ნახ. 29-ზე (ორივე ნარევისათვის ჩავატარეთ ორი პარალელური ცდა. დამთხვევა დამაკმაყოფილებელია).

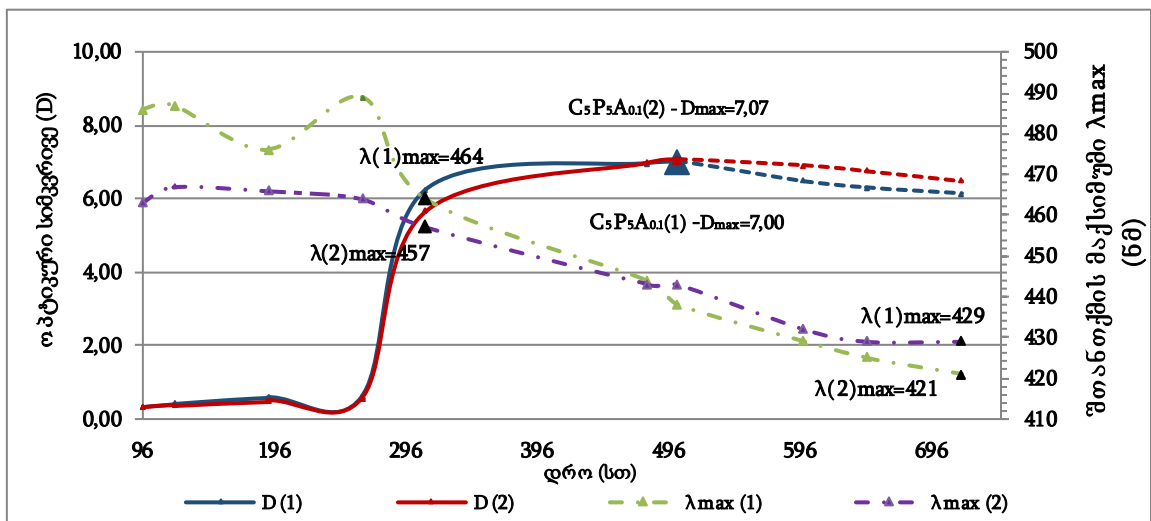
ვერცხლის ნანოსუსპენზია -  $P_5C_5A_{0.2}$ -ის შემთხვევაში (ნახ. 28), ოპტიკური სიმკვრივე (D) განუხრელად იზდება დროში და მაქსიმუმს (12-15-ს) აღწევს დაყოვნებიდან 336 სთ-ის (14 დღის) შემდეგ და მიუთითებს ნანონაწილაკების წარმოქმნის დაბალ სიჩქარეზე (რაც სასურველია, რათა არ მოხდეს მათი აგლომერაცია). შემდგომი დაყოვნებისას სინათლეზე ნანოსუსპენზიის ოპტიკური სიმკვრივე დროში მცირდება, პარალელურად ხსნარი იმღვრება და იწყება ვერცხლის გამოლექვა. აღსანიშნავია, რომ ამ პერიოდისათვის - და ეს გრძელდება საკმაოდ ხანს (500 სთ-ზე მეტს), ნარევის ვერცხლის ნანოსუსპენზია -  $P_5C_5A_{0.2}$ -ის სუპერნატანტის ფენის შთანთქმის მაქსიმუმი ( $\lambda_{max}$ , ნმ), არის 427-429 ნმ-ს ზღვრებში, რაც მიუთითებს ამ ფენაში სასურველი ზომის ნანონაწილაკების არსებობაზე (მიუხედავად გამოლექილი ვერცხლისა).



ნახ. 28. ვერცხლის ნანოსუსპენზიების  $P_5C_5A_{0.2}$ -ის ოპტიკური სიმკვრივის (D) და შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ , ნმ) ცვლილება დროში. წარმოდგენილია ორი პარალელური ცდის შედეგი



ვერცხლის ნანოსუსპენზია -  $P_5C_5A_{0.1}$ -ის შემთხვევაში (ნახ. 29) ოპტიკური სიმკვრივე (D) ასევე განუხრელად იზდება დროში და მაქსიმუმს აღწევს დაყოვნებიდან 480 სთ-ის (20 დღის) შემდეგ. ამ შემთხვევაში (ანუ ვერცხლის ნიტრატის კიდევ უფრო დაბალი შემცველობისას) ნანონაწილაკების ფორმირება მიმდინარეობს კიდევ უფრო დაბალი სიჩქარით, რაზეც მეტყველებს ოპტიკური სიმკვრივის (D) დაბალი მნიშვნელობა ( $<1$ -ზე)  $\approx 10$  დღიანი ექსპოზიციის შემდეგ. დაწყებული ამ პერიოდიდან ნარევის ოპტიკური სიმკვრივე (D) მკვეთრად იზრდება (შემდგომი 4-5 დღის განმავლობაში) და აღწევს მაქსიმუმს შემდგომი 6 დღის, ანუ ჯამში 20 დღის (480 სთ) ექსპოზიციის შემდეგ; შემდგომ პერიოდში კი ძალიან უმნიშვნელოდ მცირდება.



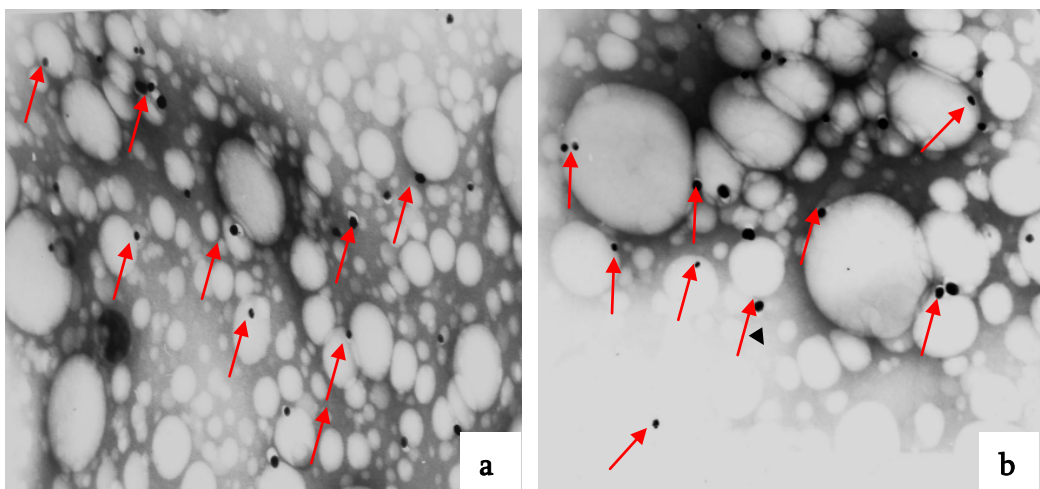
ნახ. 29. ვერცხლის ნანოსუსპენზიების  $P_5C_5A_{0.1}$ -ის ოპტიკური სიმკვრივის (D) და შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ , ნმ) ცვლილება დროში. წარმოდგენილია ორი პარალელური ცდის შედეგი

საინტერესოა აღინიშნოს, რომ ამასთან მცირდება შთანთქმის მაქსიმუმიც ( $\lambda_{max}$ , ნმ), 421-429 ნმ-მდე, რაც მიუთითებს სასურველი ზომის ნანონაწილაკების წარმოქმნაზე. აღსანიშნავია, რომ შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ , ნმ), განუხრელი შემცირება ნარევის კომპონენტების აღნიშნული თანაფარდობისას, შეიძლება მიუთითებდეს დროში ნანონაწილაკების ზომების გადანაწილებაზე უფრო მცირე ზომის ნაწილაკების წარმოქმნის მიმართულებით, რაც შეიძლება ჩავთვალოთ ახალ, დღემდე შეუსწავლელ

მოვლენად. მნიშვნელოვანია აგრეთვე ის ფაქტიც, რომ შესწავლილი ხანგრძლივობისას (30 დღე) კომპონენტთა აღნიშნული თანაფარდობისა და კონცენტრაციისას ( $P_5C_5A_{0.1}$ ) ნანოსუსპენზია იყოს სტაბილური და არ შეინიშნებოდა ვერცხლის გამოლექვა.

ამგვარად დავადგინეთ, რომ საწყის ნარევი ვერცხლის ნიტრატის რაოდენობის შემცირება ხელს უწყობს მცირე (სასურველი) ზომის AgNPs-ის წარმოქმნას. მიღებული შედეგების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნეთ, რომ სინათლის შუქით ფოტოქიმიური აღდგენისას ეთანოლის არეში, მასტაბილიზირებელ აგენტად პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონისა და ბიოდეგრადირებადი ამინომჟავური პოლიესტერამიდის გამოყენებისას, სასურველი ზომის AgNPs-ის მისაღებად უპირატესია ვერცხლის ნიტრატის დაბალი კონცენტრაცია (0.50 - 0.25 მგ/მლ - ნარევი  $P_5C_5A_{0.2}$  და  $P_5C_5A_{0.1}$ ) და ექსპოზიციის მაღალი ხანგრძლივობა (14-20 დღე სინათლე-სიბნელის ციკლის გათვალისწინებით).

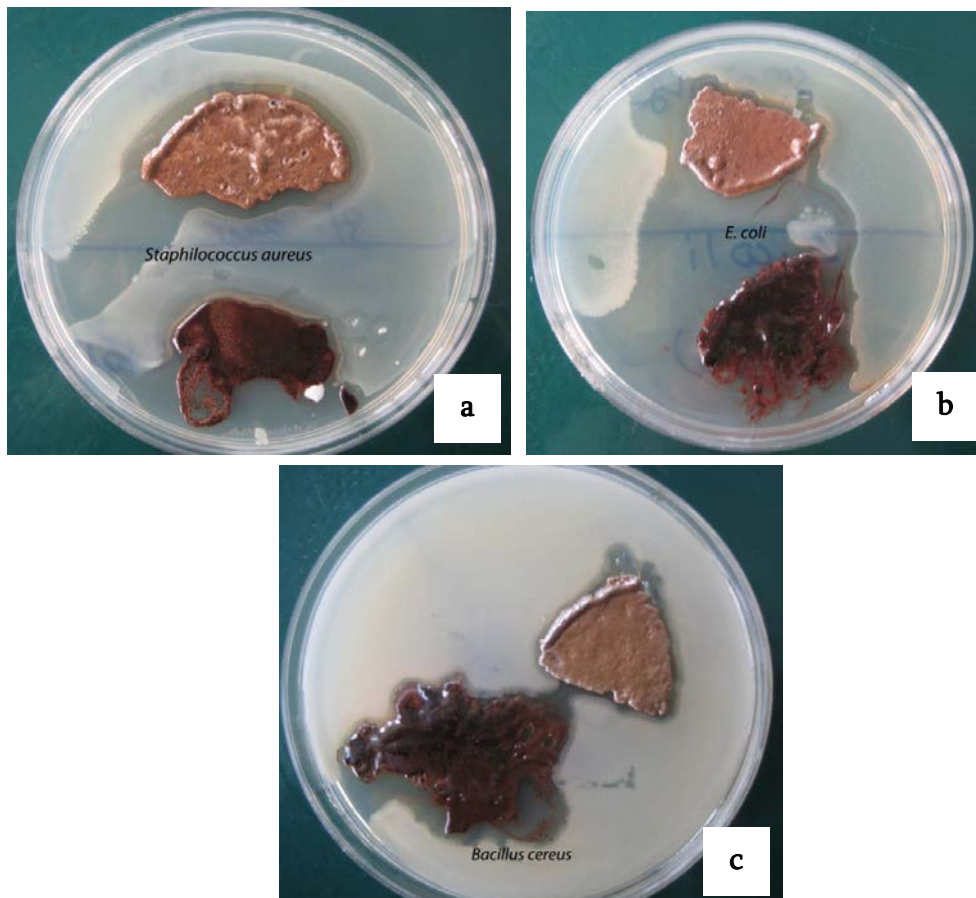
ტრანსმისიური ელექტრონული მიკროსკოპიის (TEM) გამოყენებით (JEOL JEM 100SX Transmission Electron Microscope, ამაჩქარებელი ძაბვა 80 ვოლტი, გადიდება 75,000) შევისწავლეთ აღნიშნული ნარევი  $P_5C_5A_{0.2}$  და  $P_5C_5A_{0.1}$  საფუძველზე მიღებულ ნანოსუსპენზიებში AgNPs-ის ზომები. შედეგები მოყვანილია ნახ. 30-ზე.



ნახ. 30. ვერცხლის ნანოსუსპენზია  $P_5C_5A_{0.2}$ -ის (a) და  $P_5C_5A_{0.1}$ -ის (b) TEM გამოსახულება ვერცხლის ნანონაწილაკები (ნაჩვენებია წითელი ისრებით) მიღებულია ფოტოქიმიური (დღის სინათლის) დასხივებით

TEM გამოკვლევამ დაადასტურა, რომ ორივე ნარევი საკმაოდ  $\leq 10$  ნმ და ნაკლები ზომის ნაწილაკები, რომლებიც, ლიტერატურული მონაცემების თანახმად, განაპირობებენ AgNPs-ის ბაქტერიციდულ აქტივობას. ნანოსუსპენზია  $P_5C_5A_{0.2}$ -ში AgNPs-ის ზომა მერყეობს 12-33 ნმ-ის ფარგლებში, ხოლო ნანოსუსპენზია  $P_5C_5A_{0.1}$ -ში - 8-39 ნმ-ის ფარგლებში, რაც ემთხვევა ზემოთ მოყვანილ UV-სპექტროსკოპიის მონაცემთა საფუძველზე გაკეთებულ დასკვნებს. როგორც მოსალოდნელი იყო, მიღებულ ნანოსუსპენზიებს აღმოაჩნდათ მაღალი ბაქტერიციდული აქტივობა.

მიღებული ნანოსუსპენზიები ( $P_5C_5A_{0.2}$  და  $P_5C_5A_{0.1}$ ) დავასხით გლუვ, ჰიდროფობურ ზედაპირზე და სპირტის აორთქლებით დავამზადეთ AgNPs-ის შემცველი ნანობიოკომპოზიტური ფირები და შევისწავლეთ *in vitro* ბაქტერიციდული აქტივობა შემდეგ შტამებზე: *Staphylococcus aureus*, *E.coli* და *Bacillus cereus* (ნახ. 31 a, b, c).



ნახ. 31. ვერცხლის ნანობიოკომპოზიტის ბაქტერიციდული აქტივობა ცდებში *in vitro* აგარის გაზონზე *Staphylococcus aureus* (a), *E.coli* (b) და *Bacillus cereus* (c)

ძლიერი ანტიბაქტერიული თვისებები ორივე ნანოკომპოზიტმა გამოავლინა ორ შტამზე: *Staphylococcus aureus*-სა და *E.coli*, ხოლო თითქმის არაეფექტური აღმოჩნდნენ *Bacillus cereus*-ის მიმართ. აღნიშნული ბაქტერიული შტამები არიან ქირურგიული ინსტრუმენტების და ასევე ზედაპირული ჭრილობების დაბინძურების ძირითადი წყარო.

**შედეგი:** დავადგინეთ, რომ სასურველი ზომის AgNPs-ის შემცველი და სტაბილური ნანოსუსპენზიების მისაღებად ფოტოქიმიური აღდგენის მეთოდით, პოლი-N-ვინილ-პიროლოდინისა და ამინომჟავური პოლიესტერ-ამიდის, როგორც მასტაბილიზირებალი აგენტების თანაობისას, უმჯობესია ვერცხლის ნიტრატის დაბალი კონცენტრაციის შემცველი ნანოსუსპენზიების  $P_5C_5A_{0.2}$  და  $P_5C_5A_{0.1}$  გამოყენება, რაც ამავდროულად იძლევა სტაბილურ ნანოსუსპენზიებს, ხოლო რაც შეეხება ვერცხლის ნიტრატის მაღალი შემცველობის ნანოსუსპენზია -  $P_5C_5A_{0.5}$ -ს და  $P_5C_5A_1$ -ს ნაკლებად ეფექტური აღმოჩნდნენ AgNPs-ის ჩამოყალიბება-სტაბილიზაციის თვალსაზრისით (იძლევიან უფრო დიდი ზომის AgNPs-ის შემცველ, არასტაბილურ ნანოსუსპენზიებს). მიღებული ნანოსუსპენზიებისაგან ( $P_5C_5A_{0.2}$  და  $P_5C_5A_{0.1}$ ) დავამზადეთ AgNPs-ის შემცველი ნანობიოკომპოზიტური ფირები, ორივე ნანოკომპოზიტმა ძლიერი ბაქტერიციდული თვისებები გამოავლინა *Staphylococcus aureus*-სა და *E.coli*-ზე, ხოლო არაეფექტური აღმოჩნდნენ *Bacillus cereus*-ის მიმართ.

## დასკვნა

1. დავამუშავეთ ერთსაფეხურიანი, იაფი და მარტივი ფოტოქიმიური აღდგენის მეთოდი დღის სინათლის გამოყენებით.
2. მივიღეთ და შევისწავლეთ ანტიბაქტერიული ნანოვერცხლის შემცველი კომპოზიცია პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონის ბაზაზე, ენერჯის წყაროდ დღის სინათლის გამოყენებით. აღსანიშნავია, რომ დღის სინათლის გამოყენებით ვერცხლის ნანონაწილაკების მიღება განხორციელებულია პირველად. მიღებული ნანოსუსპენზია დახასიათებულია ელექტრონული სპექტრომეტრით - ვერცხლის ნანონაწილაკების პლაზმონის შთანთქმით და გამოირჩევა მდგრადობით - პრაქტიკულად არ იცვლის პარამეტრებს 1300-1400 სთ-ის (თითქმის 2 თვის) განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე, რაც პერსპექტულს ხდის მის პრაქტიკულ გამოყენებას მედიცინაში, კვებით მრეწველობაში, მეღვინეობაში და სხვ.
3. მიღებულია და შესწავლილია ანტიბაქტერიული ნანოვერცხლის შემცველი კომპოზიტები ბიოდეგრადირებადი PEA-სა და PEU-ის საფუძველზე. პირველად არის გამოყენებული ბიოდეგრადირებადი PEA და PEU საწყის, ვერცხლის ნაწილაკების ფორმირების ეტაპზე ნაწილაკების მასტაბილიზირებელ პოლიმერებად, ხოლო საბოლოოდ კი მატრიქსებად მიზნობრივი ბიოკომპოზიტებისათვის. დავადგინეთ, რომ PEA-სა და PEU-ს შორის ვერცხლის ნანონაწილაკების საუკეთესო მასტაბილიზირებელია PEA, რომელიც ამავდროულად იძლევა განმეორებად შედეგებს. PEU ნაკლებად ეფექტურია როგორც ვერცხლის ნანონაწილაკების ჩამოყალიბება-სტაბილიზაციის, ასევე შედეგების სტაბილურობის თვალსაზრისით.
4. შესწავლილია ნანოვერცხლის შემცველი კომპოზიტები ბიოდეგრადირებადი PEA-სა და PEU-ის საფუძველზე და დავადგინეთ, რომ ვერცხლის ნიტრატის კონცენტრაციის გაზრდა არაეფექტურია, როგორც ვერცხლის ნანონაწილაკების ჩამოყალიბება - სტაბილიზაციის, ასევე შედეგების განმეორადობის თვალსაზრისით.

5. შევისწავლეთ ვერცხლის ნანოსუსპენზიების წარმოქმნის ოპტიმალური დრო და მათი მდგრადობა ოპტიკური სიმკვრივისა (D) და პლაზმონის შთანთქმის მაქსიმუმის ( $\lambda_{max}$ ) ცვლილებით და დავადგინეთ, რომ სასურველი ზომის AgNPs-ის შემცველი და სტაბილური ნანოსუსპენზიების მისაღებად ფოტოქიმიური აღდგენის მეთოდით, პოლი-N-ვინილ-პიროლოდინისა და ამინომჟავური პოლიესტერამიდის, როგორც მასტაბილიზირებალი აგენტების თანაობისას, უმჯობესია ვერცხლის ნიტრატის დაბალი კონცენტრაციის შემცველი ნანოკომპოზიტების  $P_5C_5A_{0.2}$  და  $P_5C_5A_{0.1}$  გამოყენება, რაც ამავდროულად იძლევა სტაბილურ ნანოსუსპენზიებს, ხოლო რაც შეეხება ვერცხლის ნიტრატის მაღალი შემცველობის ნანოკომპოზიტ -  $P_5C_5A_{0.5}$ -ს და  $P_5C_5A_1$ -ს ნაკლებად ეფექტური აღმოჩნდნენ ვერცხლის ნანონაწილაკების ჩამოყალიბება - სტაბილიზაციის თვალსაზრისით.

6. მიღებული ნანოსუსპენზიებისაგან ( $P_5C_5A_{0.2}$  და  $P_5C_5A_{0.1}$ ) დავამზადეთ ვერცხლის ნანონაწილაკების შემცველი ნანობიოკომპოზიტური ფირები, ორივე ნანოკომპოზიტმა ძლიერი ბაქტერიციდული თვისებები გამოავლინა *Staphylococcus aureus*-სა და *E.coli* - ზე, ხოლო არაეფექტური აღმოჩნდნენ *Bacillus cereus*-ის მიმართ.

## გამოყენებული ლიტერატურა

1. Fang M, Chen J H, Xu X L, Yang P H and Hildebrant H F. Antibacterial activities of inorganic agents on six bacteria associated with oral infections by two susceptibility tests. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2006, 27, 513-517.
2. Potara M, Jakab E, Damert A, Popescu O, Canpean V, Astilean S. Synergistic antibacterial activity of chitosan-silver nanocomposites on *Staphylococcus aureus*. *Journal of Nanotechnology*, 2011, 22, 13, 135101,9.
3. Katsarava, R. and Gomurashvili, Z. Biodegradable Polymers Composed of Naturally Occurring  $\alpha$ -Amino Acids, in *Handbook of Biodegradable Polymers: Isolation, Synthesis, Characterization and Applications* (eds A. Lendlein and A. Sisson), Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2011, Chapter 5, 426 p. 107-131.
4. შ. ცხადაძე, ნ. კუპატაძე, რ. გაფრინდაშვილი, დ. ტულუში, რ. ქაცარავა. ვერცხლის ნანონაწილაკების მიღება მარტივი ფოტოქიმიური მეთოდით. საქართველოს კერამიკოსთა ასოციაციის ჟურნალი. 2016, ტ. 18. 2(36), გვ. 60-67.
5. შ. ცხადაძე, ნ. კუპატაძე, დ. ტულუში, რ. ქაცარავა. ნანოვერცხლის შემცველი ანტიბაქტერიული კომპოზიტები ამინომჟავური ბიოდეგრადირებადი პოლი-ესტერამიდების და პოლიესტერმარდოვანების საფუძველზე. საქართველოს კერამიკოსთა ასოციაციის ჟურნალი. 2017, ტ. 19. 2(38), გვ. 65-72.
6. ცხადაძე შ.ა., კუპატაძე ნ.ო., ტულუში დ.ს., ქაცარავა რ.დ. ნანოვერცხლის შემცველი ანტიბაქტერიული კომპოზიტები ბიოდეგრადირებადი პოლიესტერამიდის და პოლი-N-ვინილ-პიროლიდონის ნარევის საფუძველზე. *Journal of Georgian Engineering News*, 2017, No.4 (Vol.84), გვ. 35-41.
7. [http://www.modernpublishing.ge/view\\_post.php?id=2&pub=2&year=2008](http://www.modernpublishing.ge/view_post.php?id=2&pub=2&year=2008), უკანასკნელად იქნა გადამოწმებული 05.01.2018.
8. Li S. Hydrolytic degradation characteristics of aliphatic polyesters derived from lactic and glycolic acids. *J Biomed Mater Res* .,1999, 48,342-353.
9. Okada M. Chemical synthesis of biodegradable polymers. *Prog. Polym Sci.*, 2002,27,87-133
10. Terasaka S., Iwasaki Y., Shinya N., Uchida T. Fibrin glue and polyglycolic Acid nonwoven fabric as a biocompatible dural substitute. *Neurosurgery.*, 2006, 58, 134-145.

11. Nair L.S., Laurencin C.T. Polymers as biomaterials for tissue engineering and controlled drug delivery. *Tissue engineering I. Advances in biochemical engineering/biotechnology*. Berlin: Springer Verlag Review Series, 2006, pp. 47–90.
12. Sinha V.R., Bansal K., Kaushik K., Kumria R., Trehan A. Poly-ε-caprolactone microspheres and nanospheres: an overview. *Int J Pharm*., 2004, 278, 1–23.
13. Mondrinos M.J., Dembzyński R., Lu L., Byrapogu V.K.C., Wootton D.M., Lelkes P.I. Porogen-based solid freeform fabrication of polycaprolactone—calcium phosphate scaffolds for tissue engineering. *Biomaterials* ., 2006, 27, 4399–4408.
14. Chiari C., Koller U., Dorotka R., Eder C., Plasenzotti R., Lang S. A tissue engineering approach to meniscus regeneration in a sheep model. *Osteoarthritis Cartilage*., 2006, 14, 1056–65.
15. Zhang Z., Kuijter R., Bulstra S.K., Grijpma D.K., Feijen J.F. The in vivo and in vitro degradation behavior of poly(trimethylene carbonate). *Biomaterials*., 2006, 27, 1741–1749.
16. Jo N.-J., Iwata T., Lim K.T., Jung S.-H., Lee W.-K. Degradation behaviors of polyester monolayers at the air/water interface: Alkaline and enzymatic degradations *Polymer Degradation and Stability*., 2007, 92, 7, 1199–1203.
17. Umare S.S., Chandure A.S., Pandey R.A. Synthesis, characterization and biodegradable studies of 1,3-propanediol based polyesters *Polymer Degradation and Stability*., 2007, 92, 3, 464–479.
18. Tserkia V., Matzinos P., Pavlidou E., Vachliotis D., Panayiotou C., Biodegradable aliphatic polyesters. Part I. Properties and biodegradation of poly(butylene succinate-co-butylene adipate) *Polymer Degradation and Stability*., 2006, 91, 2, 367–376.
19. Scyher M. Scyher's handbook of polyurethanes. Boca Raton, FL: CRC Press; 1999. pp. 610
20. Самхарадзе М., Картвелишвили Т., Тугуши Д., Кацарава Р. Новые биодegradируемые функциональные полиэфируретаны на основе природных α-аминокислот. Тезисы докл. всесоюз. конф. Современные проблемы химии высокомолекулярных соединений. 2002, Улан-Удэ, 137.
21. Kartvelishvili T., Tsitlanadze G., Edilashvili L., Jafaridze N., Katsarva R. Amino acid based bioanalogous Polymers. Novel regular poly(ester urethane)s and



- poly(ester urea)s based on bis(L-phenylalanine)  $\alpha,\omega$ -alkylene diesters. *Macromol. Chem. Phys.*, 1997, 198, 1921-1932.
22. Storey R.F., Wiggins J.S., Puckett A.D. Hydrolyzable poly(ester-urethane) networks from L-lysine diisocyanate and D,L-lactide/ $\epsilon$ -caprolactone homo and copolyester triols. *J Polym Sci A: Polym Chem* ., 1994, 32, 2342-2347.
  23. Zang J.Y., Beckman E.J., Piesco N.P., Agrawal S. A new peptide-based urethane polymer: synthesis, biodegradation, and potential to support cell growth in-vitro. *Biomaterials.*, 2000, 21, 1247-1305
  24. Saad B., Hirt T.D., Welti M., Uhlscgmid G.K., Neuenschwander P., Suter U.W. Development of degradable polyesterurethanes for medical applications: in vitro and in vivo evaluations. *J Biomed Mater Res* ., 1997, 36, 65-74.
  25. Kumar S. G. Biodegradable polymers, Prospects and progress. New York and Basel: Marcel Dekker, Inc., 1986, pp.11.
  26. Kumar S.G., Kalpagam V., Mandi H.S. Biodegradable polymers: Prospects, Problems and Progress., *J. Macromol. Sci. - Rev. Macromol. Chem. phys.*, 1982-83, 2, 225-260.
  27. Кацарава Р.Д., Харадзе Д.П., Авалишвили Л.М., Омиадзе Т.Н., Заалишвили М.М., Синтез полиамидов на основе аспарагиновой и глутаминовой кислот. *Высокомолек. сое.*, 1986, 28, 7, 518-528.
  28. Кацарава Р.Д., Харадзе Д.П., Авалишвили Л.М., Омиадзе Т.Н., Заалишвили М.М., Синтез полиамидов с дипептидными фрагментами, образующимися в формировании макроцетерей. Сообщения в процессе формирования макроцетерей. *Сообщения АН Грузинской ССР.*, 1989, 134, 3, 121-124.
  29. Katsarava R.D., Kharadze D.P., Japaridze N.Sh., Omiadze T.N., Avalishvili L.M., Zaalishvili N.N. Hererochain polymers based on natural amino acids. Synthesis of polyamides on the base of N,N'-bis-trimethylsilylyl -L-Lysine alkyl esters. *Makromol. chem.*, 1985, 186, 939-945.
  30. Максименко А.В., Надирашвили Л.А., Абрамова В.В., Еркомаишвили Г.С., Кацарава Р.Д., Модификация комплекса протеиназ папаин синтетическими полимерами. Изучение деструкции ферментных препаратов. *Биотехнология.*, 1990, 1, 29-32.
  31. Кацарава Р.Д., Харадзе Д.П., Авалишвили Л.М., Заалишвили М.М. Гетероцепные полимеры на основе природных аминокислот. Синтез полиамидов на основе этилового эфира N $^{\alpha}$ , N $^{\epsilon}$  -бис-триметилсилил-L-

лизина и пиромеллитового диагидрида., *АН ГССР, серия ХИМ.*,1984,10,2,156-157.

32. Bou J.J., Iribarren I., Rodriguez –Gelan A.,Munoz-Guerra S. Potential Biodegradable Polyamides Based on Carbohydrate Derivatives.I.Polytertaramides. Royal society of chemistry.,1992, pp271-274.
33. Integra R. Dermal regeneration template. Product portfolio. Integra life sciences, data on file 2003, /<http://www.integra-LS.comS>.
34. Thornton J.F., Rohrich R.J. Dermal substitute (Integra) for open nasal wounds. *Plast Reconstruct Sur.*, 2005,116-677.
35. Gruessner U., Clemens M., Pahlplatz P.V., Sperling P., Witte J., Sperling P. Improvement of perineal wound healing by local administration of gentamicin-impregnated collagen fleeces after abdominoperineal excision of rectal cancer. *Am J Surg* 2001,182,502–511.
36. Geiger M., Li R.H., Friess W. Collagen sponges for bone regeneration with rhBMP-2. *Adv Drug Deliv Rev.*,2003,55, 1613–1622.
37. Sano A., Maeda M., Nagahara S., Ochiya T., Honma K., Itoh H.. Atelocollagen for protein and gene delivery. *Adv Drug Deliv Rev.*, 2003,55,1651–1728.
38. Narotham P.K., Jose S., Nathoo N., Taylon C., Vora Y. Collagen matrix (DuraGen) in dural repair: *analysis of a new modified technique. Spine.*, 2004,29,2861–2868.
39. Chapil M.Collagen sponge: theory and practice of medical applications.*J.Biomed.Mater.Res.*,1977,II,721-734.
40. Grassl E., Tranquillo R.T. Fibrillar fibrin gels. In: Ma XP, Elisseeff J, editors. Scaffolds in tissue engineering. Boca Raton: CRC, Taylor and Francis; 2006. p. 61–70.
41. Mana M., Cole M., Cox S., Tawil B. The effect of fibrinogen and thrombin on human monocytes behavior and protein expression on various formulations of fibrin clot. *Wound Repair and Regeneration* .,2007,15,4,521-529.
42. Prinsen B.H., de Sain-van der Velden M.G. Albumin turnover: experimental approach and its application in health and renal diseases. *Clin Chim Acta* 2004, 347,1–2,1–14.
43. Chuang V.T., Kragh-Hansen U., Otagiri M. Pharmaceutical strategies utilizing recombinant human serum albumin. *Pharm Res* 2002,19,5, 569–646.

44. Uchida M., Ito A., Furukawa K.S., Nakamura k., Onimura Y., Oyane A. Reduced platelet adhesion to titanium metal coated with apatite, albumin-apatite composite, or laminin-apatite composite. *Biomaterials* .,2005,26,6924–6955.
45. Gilbert M.E., Kirker K.R., Gray S.D., Ward P.D., Szakacs J.G., Prestwich G.D. Chondroitin sulfate hydrogel and wound healing in rabbit maxillary sinus mucosa. *Laryngoscope.*, 2004,114, 8,1406–1415.
46. Nordtveit R .J., Varum K. M., Smidstrod O. Degradation of partially N-acetylated chitosans with hen egg white and human lysozyme. *Carbohydr Polym* ., 1996,29,163–169.
47. Sidman K.R., Schwope A.D., Steker W.D., Rudolph S.E., Paulin S.B. Biodegradable, implantable sustained release systems based on glutamic acid copolymers. *J. Memb. Sci.*, 1980,7,277-291.
48. Li C. Poly(L-glutamic acid)—anticancer drug conjugates. *Adv Drug Deliv Rev* ., 2002,54,695–713.
49. Singer J.W., Vries P.D., Bhatt R., Tulinsky J., Klein P., Li C., Conjugation of camptothecins to poly-(L-glutamic acid). *Ann New York Acad Sci.*, 2000,922,136–186.
50. Wen X., Jackson E.F., Price R.E., Kim E.E., Wu Q., Wallace S., Synthesis and characterization of poly(L-glutamic acid) gadolinium chelate: a new biodegradable MRI contrast agent. *Bioconjugate Chem.*, 2004,15,1408–1423.
51. Joentgen W., Müller N., Mitschker A., Schmidt H. Polyaspartic acids. In: Fahnestock SR, Steinbüchel A, editors. *Biopolymers.*,2003, 7, 175–274.
52. Matsumura Y., Hamaguchi T., Ura T., Muro K., Yamada Y., Shimada Y. Phase I clinical trial and pharmacokinetic evaluation of NK911, micelle-encapsulated doxorubicin. *Br J Cancer* .,2004,91,1775-1856.
53. Katsarava R., Kulikova N., Puiggali J.. Amino Acid Based Biodegradable Polymers – promising materials for the applications in regenerative medicine. *J. J. Regener. Med.*, 2016, 1(3): 012.
54. Díaz A, Katsarava R, Puiggali J. Synthesis, properties and applications of biodegradable polymers derived from diols and dicarboxylic acids: from polyesters to poly(ester amide)s. *Int. J. Mol. Sci* 2014, 15, 7064-7123.
55. Katsarava R, Gomurashvili Z. Biodegradable Polymers Composed of Naturally Occurring  $\alpha$ -Amino Acids. In Handbook of Biodegradable Polymers - Isolation, Synthesis, Characterization and Applications. Ch. 5.

Edited by Lendlein A and Sisson A. Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA.; 2011: 107-131.

56. Katsarava R, Tugushi D. Non-conventional polymers composed of naturally occurring  $\alpha$ -amino acids". In Unique Properties of Polymers and Composites: Pure and Applied Science Today and Tomorrow. Ch. 7. Volume 1. Edited by Bubnov YuN, Vasnev VA, Askadskii AA, Zaikov GE, NOVA Science Publisher, 2011: 113-131.
57. N.Arabuli, G.Tsitlanadze, L.Edilashvili., D..Kharadze, Ts.Goguadze, V.Beridze, Z.Gomurashvili, R.Katsarava. Heterochain polymers based on natural  $\alpha$ -amino acids. Synthesis and enzymatic hydrolysis of regular poly(ester amide)s based on bis(L-phenylalanine)  $\omega$ -alkylene diesters and adipic acid. *Macromol. Chem. Phys.*, 1994,195, 2279-2289.
58. D.Kharadze, T.Omiadze,G.Tsitlanadze, Ts.Goguadze, N.Arabuli, Z.Gomurashvili, R.Katsarava. New biodegradable polymers derived from [N,N']-diacyl-bisphenylalanine". *Polym. Sci. Ser A (Russia)*, 1994, 36, 1214-1218.
59. T.Kartvelishvili, A.Kvintradze, R.Katsarava. Amino acid based bioanalogous polymers. Synthesis of novel poly(urethane amide)s based on N,N-(trimethylenedioxydicarbonyl)-bis-(phenylalanine). *Macromol. Chem. Phys.*, 1996, 197,249-257.
60. T.Kartvelishvili, G.Tsitlanadze, L.Edilashvili, N.Japaridze, R.Katsarava. Amino acid based bioanalogous polymers. Regular poly(ester urethane)s and poly(ester urea)s based on bis(phenylalanine)- $\omega$ -alkylene diesters. *Macromol. Chem. Phys.*, 1997, 198,1921-1932.
61. R.Katsarava, V.Beridze, N.Arabuli, D.Kharadze, C.C.Chu, C.Y.Won. Amino acid based bioanalogous polymers. Synthesis and study of regular poly(ester amide)s based on bis(  $\alpha$ -amino acid)  $\omega$ -alkylene diesters and aliphatic dicarboxylic acids. *J.Polym.Sci.: Part A: Polym.Chem.* 1999, 37, P.391-407.
62. D.Kharadze, L.Kirmelashvili, N.Medzmariashvili, V.beridze. G.Tsitlanadze, D.Tughushi, C.C.Chu, R.Katsarava. Synthesis and  $\alpha$ -chymotrypsinolysis of regular poly(ester amides)s based on phenylalanine, diols and terephthalic acid. *Polymer Sci. (Russia), Ser.A.*, 1999, 41, P.883-890.
63. Z.Gomurashvili, H.R.Kricheldorf, R.Katsarava. Amino acid based bioanalogous polymers. Synthesis and study of new regular poly(ester amides)s composed of hydrophobic  $\alpha$ -amino acids and dianhydrohexitoles. *J.Macromol. Sci.-Pure and Appl. Chem.* 2000, 37(3), 215-227.

64. K.Markoishvili, G.Tsitlanadze, R.Katsarava, J.G.Morris,. A.Sulakvelidze. A Novel Sustained-Release Matrix Based on Biodegradable Poly(Ester Amide)s and Impregnated with Bacteriophages and an Antibiotic Shows Promise in Healing Wounds Infected with Various Pathogenic Bacteria. *Intern. J. Dermatology*, 2002, 41, 453-458.
65. S.H. Lee, I. Szinai, K.Carpenter, R. Katsarava, G. Jokhadze, C.C.Chu, Y. Huang, E.Verbeke, O.Bramwell, I. De Scheerder, M.K. Hong. *In Vivo* Biocompatibility Evaluation of Stents Coated With A New Biodegradable Elastomeric and Functional Polymer. *Coronary Artery Disease*, 2002, 13 (4), 237-241.
66. R.Katsarava, Active Polycondensation – from peptide chemistry to amino acid based biodegradable polymers. *In: H.R.Kricheldorf (Ed.), "Polycondensation 2002", Macromolecular Symposia, 2003*, 199, P. 419-429.
67. G.Tsitlanadze, M.Machaidze, T.Kviria, N.Djavakhishvili, C.C.Chu, R.Katsarava. Biodegradation of amino acid based poly(ester amide)s: *in vitro* weight loss and preliminary *in vivo* studies. *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.* 2004, 15 (4), 1-24.
68. G.Tsitlanadze, T.Kviria, C.C.Chu, R.Katsarava. Biodegradation of amino acid based poly(ester amide)s: *in vitro* study using potentiometric titration. *J Mater Sci.: Mater in Medicine* 2004, 15, 185-190.
69. K.Guo, C.C.Chu, E.Chkhaidze, R.Katsarava. Synthesis and Characterization of Novel Biodegradable Unsaturated Poly(Ester-Amide)s. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* 2005, 43, 1463-1477.
70. D. Jikia, N. Chkhaidze, E. Imedashvili, I. Mgaloblishvili, G.Tsitlanadze, R.Katsarava, J.Glenn Morris, Jr., A.Sulakvelidze. The use of PhagoBioDerm, a novel biodegradable preparation capable of the sustained release of bacteriophages and ciprofloxacin, in the complex treatment of *Staphylococcus aureus*-infected local radiation injuries caused by the exposure to Sr<sup>90</sup>. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2005, 30, 23-26.
71. N.Neparidze, M.Machaidze, N.Zavradashvili, N.Mazanashvili, V.Tabidze, D.Tugushi, R.Katsarava. Biodegradable copoly(ester amide)s with hydrophobic lateral substituents. *Polimery i Meditsina (Russia)*, 2006, 2, 27-33.
72. G.Jokhadze, M.Machaidze, H.Panosyan, C.C.Chu, R.Katsarava. Synthesis and characterization of functional elastomeric poly(ester amide)s copolymers. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 2007, 18(4), 411-438.

73. I. Legashvili, N. Nephariidze, R. Katsarava, B. Sannigrahi, I. M. Khan. Non-covalent nano-adducts of co-poly(ester amide) and poly(ethylene glycol): preparation, characterization and model drug-release studies. *J. Biomater. Sci. Polymer Edn*, 2007, Vol. 18, No. 6, pp. 673-685.
74. N. Ochkhikidze, E. Razmadze, D. Tugushi, N. Kupatadze, Z. Gomurashvili, R. Katsarava, AABP-poly(depsipeptide)s – a new class of amino acid based biodegradable polymers. *International symposium "Polycondensation-2008"*, 8-11 September, 2008, 72, Tokyo, Japan.
75. N. Zavrashvili, G. Jokhadze, T. Kviria, R. Katsarava. Thermally- and photochemically curable biodegradable poly(ester amide)s with double bond moieties in lateral chains, *In: Chemistry of Advanced Compounds and Materials*, N. Lekishvili and G. E. Zaikov, Eds. NOVA Science Publishers, Inc., 2008, PP 173-179.
76. Z. Gomurashvili, H. Zhang, J. Da, T. D. Jenkins, J. Hughes, M. Wu, L. Lambert, K. A. Grako, K. M. DeFife, K. Macpherson, V. Vassilev, R. Katsarava, W. G. Turnell, From drug-eluting stents to biopharmaceuticals: poly(ester amide) a versatile new bioabsorbable biopolymer, *ACS Symposium Series 977: Polymers for Biomedical Applications*, Eds A. Mahapatro, A. S. Kulshrestha, Oxford University Press, 2008, 10-26.
77. E. Chkhaidze, D. Tugushi, D. Kharadze, Z. Gomurashvili, C.-C. Chu, R. Katsarava. New unsaturated biodegradable poly(ester amide)s composed of fumaric acid, L-leucine and  $\alpha,\omega$ -alkylene diols. *J. Macromol. Sci., Part A, Pure & Appl. Chem.* 2011, 48(7), 544-555.
78. R. Katsarava, D. Tugushi. Non-conventional polymers composed of naturally occurring  $\alpha$ -amino acids. *Journal of Characterization and Development of Novel Materials*, 2011, 2(3/4), 325-342.
79. Fonseca AC, Gil MH, Simões PN. Biodegradable poly(ester amide)s – A remarkable opportunity for the biomedical area: Review on the synthesis, characterization and applications. *Progr Polym Sci* 2014, 39: 1291–1311.
80. Murase SK, Puiggali J. Poly(Ester Amide)s: Recent Developments on Synthesis and Applications. In *Natural and Synthetic Biomedical Polymers*. Ch. 8. Edited by Kumbar S, Laurencin C, Deng M, Elsevier Inc; 2014: 145-166.
81. Sun H, Meng F, Dias AA, Hendriks M, Feijen J, Zhong Z.  $\alpha$ -Amino Acid Containing Degradable Polymers as Functional Biomaterials: Rational Design, Synthetic Pathway, and Biomedical Applications. *Biomacromolecules*, 2011, 12: 1937–1955.

82. Rodriguez-Galan A, Franco L, Puiggali J. Degradable Polyurethanes and Poly(ester amide)s. In Handbook of Biodegradable Polymers - Isolation, Synthesis, Characterization and Applications. Ch. 5. Edited by Lendlein A and Sisson A. Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA.; 2011, 133-154.
83. Rodriguez-Galan A, Franco L, Puiggali J. Degradable Poly(ester amide)s for Biomedical Applications. *Polymers* 2011, 3: 65-99.
84. Rodriguez-Galan A, Franco L, Puiggali J. Biodegradable Poly(ester amide)s: Synthesis and applications. In Biodegradable Polymers: Processing, Degradation. Ch. 4. Edited by Felton GP. NOVA Science Publisher, 2011: 207-272.
85. Donlan, R. M., and Costerton, J. W. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms. *Clin. Microbiol. Rev.* 2002,15,2, 167-193.
86. Private communication from Dr. Z. Alavidze, G. Elaiva Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology, Tbilisi, Georgia.
87. Zasloff, M., Antimicrobial peptides in health and disease. *N Engl J M*, 2002, 347, 1199-1200.
88. Kalfon P, de Vaumas C, Samba D, Boulet E, Lefrant JY, Eyraud D, Lherm T, Santoli F, Naija W, Riou B. Comparison of silver-impregnated with standard multi-lumen central venous catheters in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2007, 35,4, 1032-1039.
89. Matson C.J., Antimicrobial wound dressing. US Patent No. 4,728,323. 1988.
90. O'Neill MA , Vine GJ , Beezer AE , Bishop AH , Hadgraft J , Labetoulle C , Walker M , Bowler PG. Antimicrobial properties of silver-containing wound dressings: a microcalorimetric study. *International Journal of Pharmaceutics.* 2003, 263, 1-2, 61-68.
91. Kuroyanagi Y, Kim E, Kenmochi M, Ui K, Kageyama H, Nakamura M, Takeda A, Shioya N. A silver-sulfadiazine-impregnated synthetic wound dressing composed of poly-L-leucine spongy matrix: an evaluation of clinical cases. *J. Appl. Biomater.* 1992, 3, 153-161.
92. Kuroyanagi, Y., Kim, E., Shioya, N. Evaluation of a synthetic wound dressing capable of releasing silver sulfadiazine. *J Burn Care Rehabil.* 1991, 12, 106-115.
93. Fong J., Wood F., Nanocrystalline silver dressings in wound management: a review. *Int. J. Nanomedicine.* 2006, 1, 4, 441-449.

94. Katsarava, R. and Alavidze, Z. Polymer Blends as Biodegradable Matrices for Preparing Biocomposites. USA Patent No. 6,703,040 B2. 09.03.2004. Appl. No. US 09/757,704. Filed: 11.01.2001.
95. K. Markoishvili, G. Tsitlanadze, R. Katsavara, J. G. Morris and A. Sulakvelidze, A novel sustained-release matrix based on biodegradable poly(ester amide)s and impregnated with bacteriophages and an antibiotic shows promise in management of infected venous stasis ulcers and other poorly healing wounds. *International Journal of Dermatology*, 2002, 41, 453-458.
96. James, G. V. Water treatment: A survey of current methods of purifying domestic supplies and of treating industrial effluents and domestic sewage. CRC Press, Cleveland, OH. 1971, 4th ed., p. 38.
97. [http://www.answers.com/Q/What\\_is\\_the\\_difference\\_between\\_colloidal\\_and\\_ionic\\_silver](http://www.answers.com/Q/What_is_the_difference_between_colloidal_and_ionic_silver) უკანასკნელად იქნა გადაამოწმებული 05.01.2018.
98. Beer C., Foldbjerg R., Hayashi Y., Sutherland D.S., Autrup H. Toxicity of silver nanoparticles - nanoparticle or silver ion? *Toxicol . Lett.* 2012, 208, 3, 286-292.
99. Pal S., Tak Y.K., Song J.M. Does the Antibacterial Activity of Silver Nanoparticles Depend on the Shape of the Nanoparticle? A Study of the Gram-Negative Bacterium *Escherichia coli* *Applied and environmental microbiology*, 2007, 73,6, 1712-1720.
100. Silver S., Phung L.T., Silver G. Silver as biocides in burn and wound dressings and bacterial resistance to silver compounds. *J Ind Microbiol Biotechnol.* 2006, 33, 7, 627-634.
101. Wasiak J., Cleland H., Campbell F. Dressings for superficial and partial thickness burns. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008, 4, CD002106.
102. Zhang Z, Zhang L, Wang S, et al. A convenient route to polyacrylonitrile/silver nanoparticle composite by simultaneous polymerization-reduction approach. *Polymer*, 2001, 42, 8315-8318.
103. Chen S., Carroll D.L., Synthesis and Characterization of Truncated Triangular Silver Nanoplates. *Nano Letters*, 2002, 2, 9, 1003-1007.
104. Yoksan, R. and S. Chirachanchai, Silver nanoparticles dispersing in chitosan solution: Preparation by  $\gamma$ -ray irradiation and their antimicrobial activities. *Journal of Materials Chemistry and Physics*, 2009. 115, 1, 296-302.



105. Roldán M. V., Pellegrini N., and Sanctis O., Electrochemical Method for Ag-PEG Nanoparticles Synthesis. *Journal of Nanoparticles*. 2013, Article ID 524150, pages 7.
106. Wen L, Zeng P, Zhang L, Huang W, Wang H, Chen G. Symbiosis Theory-Directed Green Synthesis of Silver Nanoparticles and Their Application in Infected Wound Healing. *International Journal of Nanomedicine*, 2016 ,11, 2757-2767.
107. Jiang H., Moon K., Zhang Z. et al., Variable Frequency Microwave Synthesis of Silver Nanoparticles. *Journal of Nanoparticle Research*., 2006, 8, 117-124.
108. R. Zamiri, A. Zakaria, H. A. Ahangar, M. Darroudi, G. Zamiri, Z. Rizwan, G. PC Drummen, The effect of laser repetition rate on the LASiS synthesis of biocompatible silver nanoparticles in aqueous starch solution, *International Journal of Nanomedicine*, 2013:8, 233-244.
109. Hettiarachchi, M.A. & Wickramarachchi, P.A.S.R., Synthesis of chitosan stabilized silver nanoparticles using gamma ray irradiation and characterization. *Journal of Science of the University of Kelaniya Sri Lanka*. 6, 2011, pp.65-75.
110. Tudorachi N., Synthesis of antimicrobial polymer composition and in vitro drugs release study e-Polymers, 2008, Paper No. 131.
111. Wei D., Sun W., Qian W. Ye Y., Ma X., The synthesis of chitosan-based silver nanoparticles and their antibacterial activity. *Journal of Carbohydrate Research*, 2009, 344, 2375–2382.
112. Filippo E., Serra A., Manno D., Poly(vinyl alcohol) capped silver nanoparticles as localized surface plasmon resonance-based hydrogen peroxide sensor. *Journal of Chemical Science Direct* 2009, Volume 138, 625-630.
113. Wang B., Zhuang X., Deng W., Cheng B., Microwave-Assisted Synthesis of Silver Nanoparticles in Alkaline Carboxymethyl Chitosan Solution. *Engineering*, 2010, 2, 387-390.
114. Potara M, Jakab E, Damert A, Popescu O, Canpean V, Astilean S. Synergistic antibacterial activity of chitosan-silver nanocomposites on *Staphylococcus aureus*. *Journal of Nanotechnology*, 2011, 22, 135101,9.
115. Lei Z., Fan Y., Preparation of silver nanocomposites stabilized by an amphiphilic block copolymer under ultrasonic irradiation. *Materials Letters* 60, 2006, 2256-2260.

116. Chou K-S, Lai Y-S. Effect of polyvinyl pyrrolidone molecular weights on the formation of nanosized silver colloids. *Materials Chemistry and Physics*. 2004, 83, 82-88.
117. Martínez-Castanon GA., Nino-Martinez N., Martínez-Gutierrez F., Martínez-Mendoza Ruiz F. Synthesis and antibacterial activity of silver nanoparticles with different sizes. *J. Nanopart. Res.*, 2008, 10, 1343-1348.
118. Espinosa-Cristóbal, LF., Martínez-Castañón GA., Martínez-Martínez RE., Loyola-Rodríguez JP, Patino-Marin N, Reyes-Macias JF, Ruiz F. Antibacterial effect of silver nanoparticles against *Streptococcus mutans*. *Materials Letters*, 2009, 63, 2603-2606.
119. Morones JR, Elechiguerra JL, Camacho A, et al. The bactericidal effect of silver nanoparticles. *Journal of Nanotechnology*, 2005, 16, 10, 2346.
120. Agnihotri S, Mukherji S, Mukherji S. Size-controlled silver nanoparticles synthesized over the range 5–100 nm using the same protocol and their antibacterial efficacy. *Journal of RSC Adv.*, 2014;4(8):3974-3983.
121. Chamakura K, Perez-Ballesteros R, Luo Z, Bashir S, Liu J., Comparison of bactericidal activities of silver nanoparticles with common chemical disinfectants. *Colloids. Surf. B Biointerfaces*, 2011, 84,1, 88-96.
122. Ahmad MB, Lim JJ, Shameli K, Ibrahim NA, Tay MY, Chieng BW. Antibacterial activity of silver bionanocomposites synthesized by chemical reduction route. *Chemistry Central Journal*, 2012;6(1):101.
123. Baker C, Pradhan A, Pakstis L, Pochan DJ, Shah SI. Synthesis and antibacterial properties of silver nanoparticles. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 2005;5(2):244-249.
124. Hsueh YH, Lin KS, Ke WJ, et al. The antimicrobial properties of silver nanoparticles in *Bacillus subtilis* are mediated by released Ag<sup>+</sup> ions. *Journal of PLOS One*, 2015 ;10(12): e0144306.
125. Gina V Vimbela, Sang M N go, Carolyn Frazee, Lei Yang, David A Stout. Antibacterial properties and toxicity from metallic nanomaterials. *International Journal of Nanomedicine*. 2017, Volume 2017:12, 3941-3965.
126. [http://www.watercure.ge/02ge\\_vercxlis\\_zemoqmedeba.html](http://www.watercure.ge/02ge_vercxlis_zemoqmedeba.html), უკანასკნელად იქნა გადამოწმებული 05.01.2018.
127. Fayaz AM, Balaji K, Girilal M, Yadav R, Kalaichelvan PT, Venketesan R. Biogenic synthesis of silver nanoparticles and their synergistic effect with

antibiotics: a study against gram-positive and gram-negative bacteria. *Journal of Nanomedicine*, 2010, 6, 1, 103-109.

128. Shahverdi AR, Fakhimi A, Shahverdi HR, Minaian S. Synthesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotics against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Journal of Nanomedicine*, 2007, 3, 2, 168-171.
129. Thrower W.R., Campbell H., Plasmosan: a synthetic substitute for plasma. *The Lancet*, 1951, 257, 6664, 1096-1099.
130. Kildeby N. L., Andersen O. Z., Røge R.E. et al., "Silver Nanoparticles", P3 Project, Institute for Physics and Nanotechnology - Aalborg University (2005-2006), 87p.
131. He R., Qian X., Yin J., Zhu Z., Preparation of polychrome silver nanoparticles in different solvents. *J. Mater. Chem.*, 2002, 12, 3783-3786.
132. Mlalila N.G., Swai H.S., Hilonga A., et al., Antimicrobial dependence of silver nanoparticles on surface plasmon resonance bands against *Escherichia coli*. *Nanotechnology, Science and Applications*, 2017, 10, 1-9.