

**УДК 616.9:691.77:615.37**

МИЩЕНКОВА Е.Г., магистрант направление Фармацевтическая химия  
(БФУ им. И. Канта)

ВАН Е.Ю., к.т.н., доцент (БФУ им. И. Канта)

Научный руководитель ВАН Е.Ю., к.т.н., доцент (БФУ им. И. Канта)  
г. Калининград

## **ПОЛУЧЕНИЕ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА ЖЕЛЕЗА ДЛЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ**

Широкое и зачастую неконтролируемое использование антибиотиков со временем привело к появлению антибиотикоустойчивых микроорганизмов. Именно они считаются одной из основных проблем биомедицины XXI века [1]. Проблема устойчивости микроорганизмов к антибиотикам требует создания альтернативных методов лечения бактериальных заболеваний. Одним из таких методов можно назвать использование наночастиц (НЧ), которые ввиду небольших размеров способны проникать через бактериальные мембранны. Металлы в виде наночастиц (НЧ), обладающие низкой токсичностью и пролонгированным действием, являются одним из перспективных претендентов на создание нового класса антибактериальных средств [2]. В частности, показано, что наночастицы оксида железа (НЧОЖ) проявляют антибактериальную активность против антибиотикоустойчивых бактерий (табл. 1).

Для получения наночастиц оксида железа (НЧОЖ) в настоящее время применяется достаточно много различных способов — от методов соосаждения и лазерной абляции [3] до химического синтеза [4]. В литературных источниках приводятся мнения о том, что антибактериальные свойства НЧ окиси Fe зависят не только от формы вещества, но и размера, условий синтеза, структуры (морфологии) и др. физико-химических свойств.

Известно несколько типов оксидов железа. Наиболее часто в природе и химическом синтезе встречаются гематит  $Fe_2O_3$  и магнетит  $Fe_3O_4$ , а также смесь гидратов оксида железа (III) — лимонит  $Fe_2O_3 \times H_2O$  [5].

В исследованиях антибактериальных эффектов НЧОЖ наиболее часто используемыми методами являются соосаждение, термическое разложение, золь-гель метод, лазерная абляция и «зеленый синтез» (см. табл. 2).

**Таблица 1. Методы получения наночастиц оксида железа**

№ п/п	Наименование метода	Краткое описание	Достоинства метода	Недостатки метода
1	Соосаждение	НЧОЖ синтезируют путем одновременного осаждения солей $Fe^{2+}$ и $Fe^{3+}$ (молярное соотношение 1:2) в основном растворе	Контролируемый синтез НЧ: метод позволяет получать НЧ различных типов одновременно или	Сложность и трудоемкость процесса: соосаждение НЧ требует оптимизации условий реакции, включая выбор реа-

		при комнатной температуре или при нагревании [7]	последовательно на одной поверхности.	гентов, контроль температуры, pH и других параметров. Кроме того, при соосаждении между НЧ может возникать конкуренция за реакционные ресурсы, что может привести к неоднородности и неравномерному распределению частиц на поверхности материала.
2	Термическое разложение	Неводный синтез, в котором такие металлоорганические соединения, как $\text{Fe}(\text{C}_2\text{O}_4) \times 2\text{H}_2\text{O}$ , $\text{Fe}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ или ферроцен разлагаются при высоких температурах в органических растворителях (высококипящих) или в присутствии стабилизирующих поверхностно-активных веществ, таких как алифатический амин и жирные кислоты [8]	Относительно простой и легкий масштабируемый метод для получения наночастиц. Не требует специального оборудования или реагентов, что позволяет снизить затраты на процесс получения наночастиц	Нерастворимость полученных НЧОЖ в воде. Также для того, чтобы сделать поверхности данных НЧОЖ гидрофильными и использовать их в биологических растворах, возникает необходимость в дополнительных химических и физических манипуляциях
3	Золь-гель метод (влажно-химический метод)	Результат реакций конденсации и гидролиза между аллоксидами и солями железа (например, хлоридами, нитратами и ацетатами) [9]	Хорошая однородность и узкое распределение размера получаемых НЧ. Высокая чистота и количество НЧОЖ [9]. Метод является универсальным в плане синтеза различных структур оксидов железа ( $\text{FeO}$ ), гематита ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) или магнетита ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ). Он относительно прост в исполнении, не требует сложного оборудования, а также легко масштабируется для получения больших количеств наночастиц	Длительное время синтеза (от часов до суток). Строгие требования к соблюдению точных значений pH, температуры и концентрации реагентов при синтезе. Высокая стоимость прекурсоров. Зачастую низкая стабильность синтезированных НЧОЖ
4	Синтез лазерной абляцией в растворе	Синтез, запускаемый воздействием импульсного лазерного излучения на материал мишени, находящейся в среде,	Высокая чистота продукта и малый размер частиц. Метод позволяет работать с широким спектром материалов и растворителей.	Низкая скорость образования НЧ и высокие затраты на оборудование. Увеличение масштаба процесса лазерной абляции может быть сложным и дорогостоящим

		чаще всего жидкой [10]	Также наблюдается более равномерное распределение размеров НЧ	
5	«Зеленый синтез»	Метод представляет собой модификацию методов синтеза (как правило, соосаждения) с применением растительных экстрактов в качестве восстановителя	Использование более безопасных и экологически устойчивых методов и реагентов снижает воздействие на окружающую среду	Сложность контроля параметров: методы могут стать менее предсказуемыми в части управления параметрами. Ограничения в выборе реагентов: может быть сложно найти подходящие «зеленые» альтернативы для всех этапов процесса, особенно при работе с определенными материалами
	Гидротермальный синтез	Синтез НЧОЖ в водной среде из железо-содержащих прекурсоров в условиях высокого давления и температуры [11]	Высокая чистота продукта. Также метод позволяет контролировать размер и форму получаемых наночастиц; он применим для синтеза широкого спектра материалов, включая металлы, оксиды, сульфиды, фосфаты и другие соединения	Такой синтез требует специального оборудования, которое способно выдерживать высокие температуры и значительное давление. Также существуют ограничения по растворимости для синтеза определенных типов материалов. Затруднён и контроль над некоторыми характеристиками (температура, давление, pH раствора, концентрацией реагентов) для достижения желаемых результатов. Сам синтез занимает много времени (от часов до суток)

Таблица 2. Параметры НЧОЖ с антибактериальным эффектом, сообщаемые в литературных источниках

№ п/п	Метод синтеза/ состав	Размер (нм), форма	Среда, условия	Микроорганизм	Эффект
1	Соосаждение $Fe_2O_3$	25–40, сфера	Питательный агар, 48 ч, 37°C	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. dysenteriae</i>	Бактериостатический
2	Соосаждение/ $Fe_3O_4$	8, сфера	Среда Лурия-Бертани, 37°C, 14 ч.	<i>E. coli</i>	Бактериостатический
3	Химическое осаждение с Использованием экстракта Апельсиновой корки в качестве восстановителя и Стабилизатора / $Fe_2O_3$	~50	H/A, 36°C, 24 ч.	<i>B. subtilis</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	Бактериостатический
4	Сольвотермальный метод / НЧОЖ, модифицированные олеиновой кислотой	75–1110, сфера	Бульон Лурия-Бертани, 48 ч., 37°C	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	Бактериостатический

5	Золь-гель горение / $\text{Fe}_2\text{O}_3$	$35,16 \pm 1,47$ , сфера	Бульон Мюллера-Хинтона, 24 ч., $35 \pm 2^\circ\text{C}$	<i>B. subtilis</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	Низкий бактерицидный эффект
6	Однореакторный гидротермальный метод / $\text{Fe}_3\text{O}_4$	$\sim 160$ , сфера	Среда Лурия-Бертани, $37^\circ\text{C}$ , 14 ч.	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i>	Бактериостатический
7	Лазерная абляция в растворах диметилформамида (ДМФА) и додецилсульфата натрия (ДСН) / $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$	50–110, сфера	Питательный агар, 24 ч, $37^\circ\text{C}$	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. marcescens</i>	Бактериостатический

Наночастицы оксида Fe (III), согласно литературным данным, обладают более бактерицидным действием по сравнению с НЧ  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . Это действие проявляется в отношении всех видов бактерий — как грамположительных, так и грамотрицательных. Данные свойства были подтверждены применением грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* и грамотрицательных *Escherichia coli* [11].

Бактерицидные свойства и хорошая биосовместимость НЧ окисленного железа, а также высокий уровень антимикробной активности позволяют рассматривать НЧОЖ в качестве источника для получения антимикробного препарата нового поколения [12].

Для авторов целью анализа являлся выбор оптимального метода синтеза наночастиц окисленного Fe со стабильным разбросом по размеру и форме. Использование НЧОЖ в биомедицине в качестве бактерицидного средства определяло выбор такого способа получения наночастиц, который бы предусматривал минимальное использование синтетических реагентов в качестве прекурсоров, так как в противном случае могло произойти увеличение токсичности наночастиц.

Получение наночастиц оксида железа (III) путем смещивания в течение 10 минут 0,5 г хлорида железа (III), растворенного в 20 мл дистиллированной воды, с 6 мл водного 40% раствора аммиака является наиболее простым и низкозатратным способом синтеза оксида железа (III) с малым разбросом по размеру и форме наночастиц (см. рис. 1). При этом повышалось рассеивание света образующимися наночастицами; раствор гидроксида железа (III) приобретал коричневую окраску. Далее его отделяли от воды центрифугированием с последующей сушкой в течение суток. После этого гидроксид железа (III) при обжиге давал оксид железа (III) (при  $t = 450^\circ\text{C}$ ).



Рисунок 1. Получение наночастиц оксида железа (III)

Далее проводилось воздействие полученными наночастицами на патогенную микрофлору, что было необходимо для анализа влияния наночастиц железа на ее рост. С этой целью частицы растворяли в воде и вводили в микрофлору, облучая при этом светодиодом от 5 до 30 минут с диапазоном длин волн 385–425 нм. Данный диапазон совпадает с максимумом поглощения наночастиц в видимой области спектра. Согласно наблюдениям, в присутствии наночастиц концентрация патогенных микроорганизмов вида *Staphylococcus aureus* убывала значительно быстрее уже в течение первых 10-20 минут. Облучение же микроорганизмов вида *Staphylococcus Simulans* привело к уменьшению концентрации менее чем за 10 минут [13].

Итак, антибактериальная активность НЧОЖ представляет особый интерес ввиду появления устойчивых к антибиотикам штаммов и, как следствие, необходимости создания новых высокоэффективных антибактериальных препаратов [13].

### Список литературы:

1. А.А. Арутюнян, М.И. Тимотина, Л.С. Габриелян, Л.Р. Рштуни, А.А. Трчунян Антибактериальный эффект наночастиц оксида железа на антибиотико-устойчивый штамм *Escherichia coli* // Вестник РАУ № 1, 2019, 81-91.
2. И.В. Бабушкина, Г.В. Коршунов, Д.М. Пучиньян, С.П. Власова, А.В. Федорова, И.А. Горошинская, В.Б. Бородулин Антибактериальное действие наночастиц железа и меди на клинические штаммы *Pseudomonas aeruginosa* // Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2010. № 2.
3. Ling D., Lee N., Hyeon T. Chemical synthesis and assembly of uniformly sized iron oxide nanoparticles for medical applications // Accounts of chemical research. – 2015. – V. 48, № 5. – P. 1276- 1285.
4. Iron and its unique role in Earth evolution. / Pilchin A. N.: UNAM, 2006.
5. Ali A., Zafar H., Zia M., Ul Haq I., Phull A. R., Ali J. S., Hussain A. Synthesis, characterization, applications, and challenges of iron oxide nanoparticles // Nanotechnol Sci Appl. – 2016. – V. 9. – P. 49-67.

6. Maity D., Ding J., Xue J.-M. Synthesis of magnetite nanoparticles by thermal decomposition: time, temperature, surfactant and solvent effects // Functional Materials Letters. – 2008. – V. 1, № 03. – P. 189-193.
7. Pandey S., Mishra S. B. Sol-gel derived organic-inorganic hybrid materials: synthesis, characterizations and applications // Journal of sol-gel science and technology. – 2011. – V. 59, № 1. – P. 73-94.
8. Amendola V., Meneghetti M. What controls the composition and the structure of nanomaterials generated by laser ablation in liquid solution? // Physical Chemistry Chemical Physics. – 2013. – V. 15, № 9. – P. 3027-3046.
9. Bashir M., Ali S., Farrukh M. A. Green synthesis of Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles from orange peel extract and a study of its antibacterial activity // Journal of the Korean Physical Society. – 2020. – V. 76, № 9. – P. 848-854.
10. Kolen'ko Y. V., Bañobre-López M., Rodríguez-Abreu C., Carbó-Argibay E., Deepak F. L., Petrovykh D. Y., Cerqueira M. F. t., Kamali S., Kovnir K., Shtansky D. V. High-temperature magnetism as a probe for structural and compositional uniformity in ligand-capped magnetite nanoparticles // The Journal of Physical Chemistry C. – 2014. – V. 118, № 48. – P. 28322-28329.
11. Saqib S., Munis M. F. H., Zaman W., Ullah F., Shah S. N., Ayaz A., Farooq M., Bahadur S. Synthesis, characterization and use of iron oxide nano particles for antibacterial activity // Microscopy Research and Technique. – 2019. – V. 82, № 4. – P. 415-420.
12. Hanini A., Schmitt A., Kacem K., Chau F., Ammar S., Gavard J. Evaluation of iron oxide nanoparticle biocompatibility // Int J Nanomedicine. – 2011. – V. 6. – P. 787-94.
13. М.В. Куликова., В.И. Кочубей Синтез и оптические свойства наночастиц оксида железа для фотодинамической терапии // Известия Самарского научного центра Российской академии наук, т. 14, № 4, 2012.