

УДК 678.01:537.311:621.762 + 544.77

ВЕМБЕР В. В.^{1*}, ЛАВРИНЕНКО О. М.², ЗАГОРНИЙ М. М.², ПАВЛЕНКО О. Ю.², БЕНАТОВ Д. Е.¹

¹Національний технічний університет України

«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

²Інститут проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича НАН України

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НАНОЧАСТИНОК ОКСИДІВ ЛАНТАНУ, ЦЕРІЮ І ТИТАНУ ТА ЇХ КОМПОЗИТІВ, МОДИФІКОВАНИХ СРІБЛОМ

Наноккомпозити на основі TiO_2 , CeO_2 та La_2O_3 характеризуються адсорбційними, бактерицидними, віруліцидними властивостями та використовуються для створення антибактеріальних покриттів, знезараження повітря і води. Водночас, біологічна активність модифікованих сріблом нанорозмірних частинок оксидів лантану, церію і титану вважається перспективною з точки зору створення новітніх матеріалів медико-біологічного призначення. В роботі дано загальну характеристику фазового складу, параметрів кристалічної решітки, розмірів первинних частинок (ОКР), морфології та хімічного складу нанорозмірних структур на основі оксидів церію, лантану і титану, синтезованих хімічним методом. Досліджено вплив наночастинок оксидів лантану, церію і титану та їх композитів, модифікованих сріблом (4 мас.%), на ростові процеси мікроорганізмів, які належать до різних систематичних і фізіологічних груп та реалізують різний тип стратегії виживання. Показано, що модифіковані сріблом наночастинок оксидів пригнічують життєдіяльність та ростові процеси майже всіх досліджених мікроорганізмів після годинної експозиції в дозі 1 мг/мл, в той час як не модифіковані наночастинок оксидів можуть проявляти лише слабкий бактеріостатичний ефект. Виявлено відмінність реакції бактерій, які належать до різних систематичних груп, на наявність у середовищі інкубації наночастинок, які досліджуються.

Ключові слова: наночастинок оксидів, рідкісноземельні елементи, діоксид титану, модифікація частинок сріблом, мікроорганізми, біоцидний ефект.

DOI: 10.20535/2617-9741.2.2022.260354

* Corresponding author: vvember@gmail.com

Received 31 May 2022; Accepted 22 June 2022

Постановка проблеми. Швидке впровадження наноматеріалів у виробництво, біотехнологічні процеси та медицину, все ширший і тісніший контакт з ними живих організмів, у тому числі людини, супроводжуються відсутністю ґрунтовних знань про їхній можливий токсичний вплив [1-4].

Питання нанотоксичності неоднозначне і багатогранне, вимагає комплексного підходу. Однією з основних проблем у цій сфері є те, що нанотоксикологією на сучасному етапі не розроблено стандартизованих методик для досліджень *in vivo* і *in vitro*, не встановлено чітких критеріїв безпечності і допустимості наноматеріалів. Абсолютно не висвітлене питання про чинники, які сприяють підвищенню токсичності наноматеріалів, або ж навпаки, її зниженню [5].

Отже, серед першочергових завдань дослідження наноматеріалів стоять питання вивчення закономірностей взаємодії наночастинок з живими організмами. Зручним об'єктом для вивчення подібного типу взаємодій є клітини мікроорганізмів, оскільки у них відсутня складна диференціація організму на тканини та органи, та, внаслідок цього, кожна мікробна клітина безпосередньо контактує з наночастинками певного типу.

Потрібно відмітити, що сучасною мікробіологією накопичено значний об'єм експериментального матеріалу про різноманітні аспекти взаємодії наночастинок з мікроорганізмами. Аналіз та інтерпретація результатів експериментів ускладнена відсутністю уніфікованих методичних підходів до постановки експерименту, методів визначення параметрів токсичності, єдиних одиниць вимірювання кількості наночастинок, які використовуються у дослідженнях, що призводить до розбіжностей в отриманих результатах.

Аналіз попередніх досліджень. На сьогоднішній день при проведенні медико-біологічних досліджень використовують частинки рідкісноземельних елементів, зокрема, церію, для якого у науковій літературі введено спеціальний термін – «nanoceria» [6]. Причиною підвищеної уваги науковців до матеріалів на основі діоксиду церію є здатність частинок CeO_2 до поглинання кисню та зворотному переходу між катіонами Ce^{3+} та Ce^{4+} на їх поверхні, що з успіхом застосовується при проведенні каталітичних і фотокаталітичних процесів [7]. Використання частинок наночерію в біології та медицині пов'язано з їх авто-каталітичною та антиоксидантною дією [8]. Матеріали на основі діоксиду церію характеризуються біосумісністю та проявляють значний нейропротекторний і регенеративний вплив на живі організми [9]. Ключова захисна роль наночастинок діоксиду церію полягає в ефективному поглинанні шкідливого ультрафіолетового випромінювання без розсіювання корисного видимого світла і зменшення пошкодження клітин і тканин від окисного стресу викликаного, наприклад, дією перекису водню [10]. Значно менше розповсюдження при проведенні біомедичних досліджень отримали частинки оксиду лантану, які, тим не менш, проявляють гемосумісність і антибактеріальні властивості [11]. Разом з тим, декорування частинок діоксиду церію сріблом дає змогу отримати матеріал з покращеними фотокаталітичними властивостями внаслідок запобігання рекомбінації пар $e^- - h^+$ шляхом ефективного перенесення електронів від CeO_2 до Ag [12]. Застосування модифікованих сріблом наночастинок оксиду лантану може бути впроваджено для розробки спеціальних міток та антибактеріальних засобів [13]. Разом з тим, в якості бактерицидних агентів заслуговують уваги структури на основі модифікованого сріблом діоксиду титану [14]. Більше того, частинки $\text{TiO}_2\&\text{Ag}$ визнані потенціальним засобом анти-COVID-ної дії [15].

Мета дослідження – вивчення впливу поверхневої структури наночастинок оксидів церію, лантану і титану та їх різновидів, модифікованих сріблом, на життєздатність та ростові процеси мікроорганізмів різних систематичних груп.

Методика роботи. Синтез нанорозмірних частинок оксидів церію, лантану та титану було проведено методом хімічного осадження гідроксидних сполук-прекурсорів у слабко-лужному середовищі із введенням у систему допоміжних речовин [16, 17]. Вихідні розчини солей готували з використанням кристалогідратів $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$, $\text{La}_2(\text{SO}_4)_3$ та тетраізопропоксиду титану. Модифікацію частинок оксидів проводили з використанням розчину AgNO_3 із розрахунку 4 мас.% допуючої домішки, в нашому випадку срібла, у складі зневоднених нанопорошків оксидів. Отримані гідроксидні осади промивали водно-етанольним розчином, ліофілізували та прожарювали за температур 400 та 600 °C впродовж 2 та 5 год.

Характеристику фазового складу частинок і композитів проводили методом рентгенофазового аналізу, морфологію і хімічний склад вивчали методом сканувальної електронної мікроскопії та електронної дисперсійної спектроскопії.

Тестування біологічної активності було проведено із використанням клітин *Escherichia coli* та *Bacillus sp.* – прокариотів різної систематичної приналежності, які відносяться до різних фізіологічних груп і мають протилежні типи життєвих стратегій, а, отже, значно відрізняються здатністю до виживання під впливом несприятливих факторів середовища.

Вибір мікроорганізмів обумовлений їх особливостями, зокрема, *Escherichia coli* (кишкова паличка) є одним з основних видів бактерій, що живуть у нижніх відділах кишкового ссавців, і яка найчастіше використовується при проведенні лабораторних досліджень як модельний організм. Як більшість грам-негативних бактерій, *E. coli* не здатна формувати спори. Крім того, клітинна стінка грамнегативних бактерій складається всього з 2-3 взаємопов'язаних шарів пептидоглікану, оточених зовнішньою мембраною. Бактерії роду *Bacillus* належать до паличкоподібних грам-позитивних мікроорганізмів, які, за несприятливих умов виробляють овальні ендоспори і можуть залишитися у пасивному стані впродовж тривалого часу, що значно підвищує стійкість представників даного роду до різноманітних несприятливих факторів.

Використані в даному дослідженні мікроорганізми культивували на загальноживаних агаризованих середовищах, після чого готували клітинну суспензію. Стандартизацію клітинної суспензії проводили турбідиметричним методом, доводячи дозу засівного матеріалу в дистильованій воді до $\text{OD}_{540} = 0,25$. Для визначення впливу на мікроорганізми оксидів металів та їх композитів, допованих сріблом, до клітинної суспензії додавали відповідні наночастинок у концентрації 1 мг/мл. Час взаємодії наночастинок з клітинами мікроорганізмів складав 1 годину.

Виклад основного матеріалу.

1. Характеристика нанорозмірних частинок оксидів лантану, церію і титану та їх композитів, модифікованих сріблом

За даними рентгенофазового аналізу в процесі синтезу були отримані однорідні нанорозмірні частинки діоксидів церію CeO_2 (JCPDS файл № 34-0394) і титану TiO_2 анатазної модифікації (JCPDS файл № 21-1272).

На Рис.1а і Рис. 1в наведені відповідні дифрактограми, які засвідчують утворення добре окристалізованих нанорозмірних порошоків. В той же час, для лантановмісної системи температурної обробки ліофілізованого осаду (400 °С) недостатньо для формування кубічної структури конденсаційно-кристалізаційного типу (Рис. 1б), і в складі порошку визначено тригональний оксид La_2O_3 (JCPDS файл № 05-0602) коагуляційного типу [18]. Введення в систему розчину нітрату аргентуму не призводить до появи рефлексів срібла на дифрактограмах діоксидів церію і титану, що пов'язано із обмеженням чутливості методу РФА (5 мас.%). Збільшення вихідної концентрації $\text{Ag}^+ > 5$ мас.% дає змогу ідентифікувати слабкі рефлекси Ag^0 на дифрактограмі оксиду лантану (Рис. 1б). Водночас, відновлення кластерів срібла на поверхні оксидів, що перешкоджає росту частинок, підтверджують розрахунки розміру первинних частинок (ОКР) оксидів та параметрів їх кристалічної решітки, які наведені в Таблиці 1.

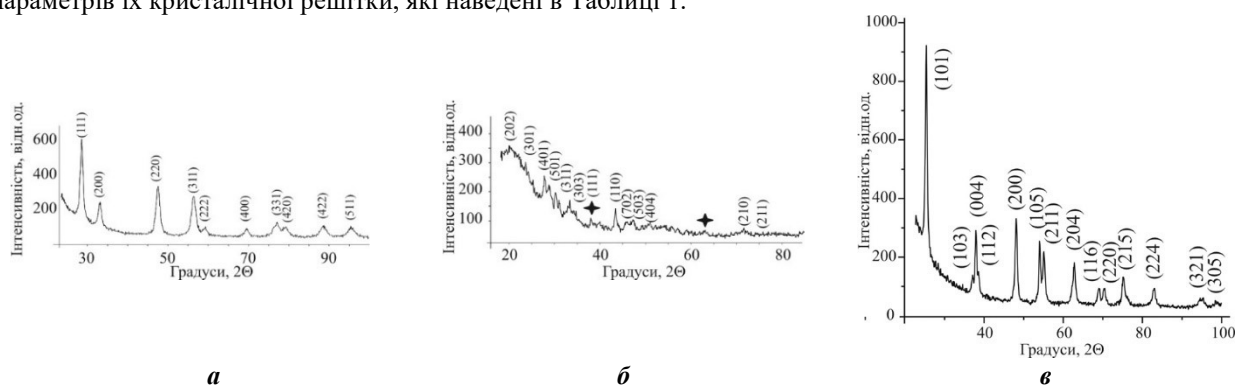


Рис. 1. – Дифрактограми нанопорошків оксидів: а – CeO_2 ; б – La_2O_3 ; в – TiO_2 .

Таблиця 1 – Параметри кристалічної решітки та розмір первинних частинок (ОКР) оксидів лантану, церію і титану та їх різновидів, модифікованих сріблом

Фазовий склад зразка	Параметри кристалічної решітки, нм		Розмір кристалітів, нм
	а	с	
TiO_2	3,776	9,583	10,0
$\text{TiO}_2\&\text{Ag}^0$ (4 мас.%)	3,758	9,543	8,5
CeO_2	5,397	-	7,0
$\text{CeO}_2\&\text{Ag}^0$ (4 мас.%)	5,390	-	6,9
La_2O_3	3,937	6,129	13,5
$\text{La}_2\text{O}_3\&\text{Ag}^0$	3,937	6,129	12,5

На Рис. 2 показано морфологію нанопорошків оксидів, які утворюють великі агрегати, що легко руйнуються при незначній механічній дії та переходять в не агрегований стан.

За даними ЕДС хімічний склад нанорозмірних порошоків складає:

- чистий діоксид титана, мас.%.: Ti – 47,4 та O – 52,6;
- діоксид титана, модифікований сріблом, мас.%.: Ti – 52,0; O – 38,1; Ag – 3,9; сумарний вміст Na , K , Cl – 6;
- чистий діоксид церію, мас.%.: Ce – 68,7; O – 18,2; сумарний вміст C , Na – 13,1;
- діоксид церію, модифікований сріблом, мас.%.: Ce – 77,1; O – 15,5; Ag – 3,9;
- чистий оксид лантану, мас.%.: La – 62,9; O – 25,7; сумарний вміст N , Na , S – 11,4;
- оксид лантану, модифікований сріблом, мас.%.: La – 72; O – 21,3; Ag – 4,1; S – 2,6.

Входження до складу порошоків крім головних металів (La , Ce , Ti), кисню і метала-допанта Ag , незначної кількості хімічних елементів іншої природи (S , Na , K , Cl , C) пояснюється введенням в систему допоміжних речовин, які не були видалені при промиванні гідроксидних осадів. Водночас, подальша високотемпературна обробка сприяє видаленню деяких допоміжних елементів шляхом дегазації.

2. Дослідження впливу нанорозмірних частинок оксидів лантану, церію і титану та їх композитів, модифікованих сріблом, на мікроорганізми

Результати експериментального вивчення впливу наночастинок чистих та модифікованих сріблом оксидів лантану, церію і титану на мікроорганізми *E. coli* і *Bacillus sp.* узагальнені в Таблиці 2.

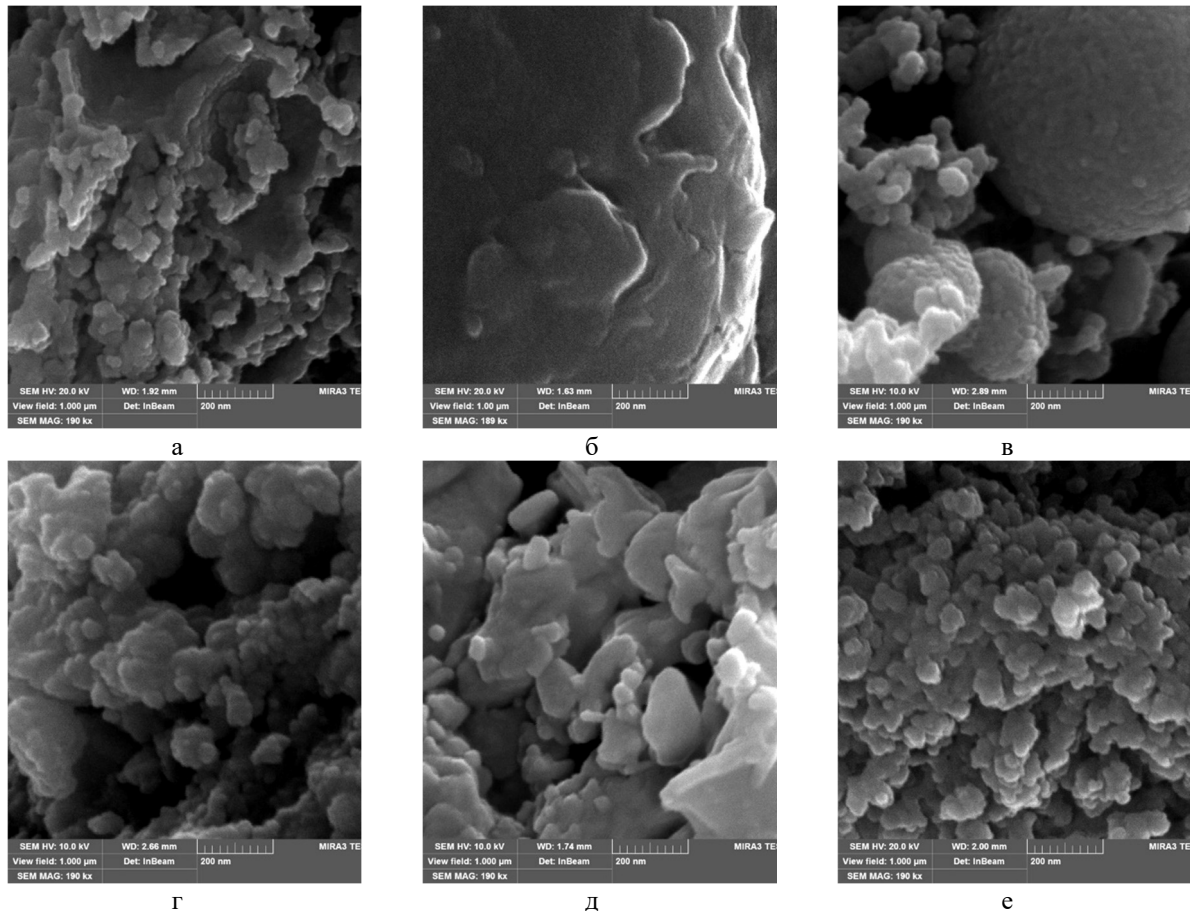


Рис. 2. – Морфологія порошків: а – CeO_2 ; б – La_2O_3 ; в – TiO_2 ; г – $\text{CeO}_2\&\text{Ag}^0$; д – $\text{La}_2\text{O}_3\&\text{Ag}^0$; е – $\text{TiO}_2\&\text{Ag}^0$.

Таблиця 2 – Вплив наночастинок La_2O_3 , CeO_2 і TiO_2 та їх композитів, модифікованих сріблом (4 мас.%), на життєздатність та ростові процеси бактеріальних клітин

Типи наночастинок	Результат впливу наночастинок на життєздатність та ростові процеси бактеріальних клітин	
	<i>E. coli</i>	<i>Bacillus sp.</i>
Контроль (без наночастинок)	+++	+++
CeO_2	+	+
La_2O_3	+	++
TiO_2	++	+++
$\text{CeO}_2\&\text{Ag}^0$	—	—
$\text{La}_2\text{O}_3\&\text{Ag}^0$	—	++
$\text{TiO}_2\&\text{Ag}^0$	—	—

+++ ростові процеси максимально активні, бактерії не відчувають токсикогенного навантаження;
 ++ існують зони затримки росту або зниження інтенсивності ростових процесів;
 + виражене пригнічення ростових процесів;
 — повна відсутність ростових процесів.

Аналіз результатів експериментального дослідження свідчить про те, що практично всі наночастинки оксидів лантану, церію і титану, модифіковані 4 мас.% срібла, пригнічували життєдіяльність і ростові процеси мікроорганізмів при введенні дози 1 мг/мл в середовище інкубації та експозиції протягом 1 год. Виключенням стало обмеження росту клітин *Bacillus. sp.* в присутності частинок нанокompозиту La_2O_3 & Ag (4 мас.%).

Водночас, не модифіковані частинки оксидів лантану і церію також проявили слабкий бактеріостатичний ефект, який полягав у появі незначної зони затримки росту обох видів бактерій. Наночастинки діоксиду титану продемонстрували здатність пригальмовувати ростові процеси клітин *E. coli* після 1-годинної експозиції.

Звертає на себе увагу відмінність впливу нанорозмірних частинок одного типу на бактерії різних систематичних груп. Так, бактерії роду *Bacillus sp.* проявили більшу стійкість до виживання при наявності в середовищі інкубації наночастинок, порівняно з бактеріями роду *E. coli*, що може бути пов'язано як з відмінністю у будові клітинних стінок грам-позитивних та грам-негативних мікроорганізмів (кількість шарів пептидоглікану), так і з можливістю бактерій роду *Bacillus* переходити в стан переживання і зберігати, таким чином, свою життєздатність.

Підсумовуючи отримані результати, можна зробити висновок про більшу біологічну активність нанокompозитів на основі оксиду церію порівняно з композитами на основі оксиду лантану та про можливість значного підвищення бактерицидного та бактеріостатичного впливу на клітини бактерій метал-оксидних наночастинок при введенні в їх структуру атомів срібла.

В цілому, аналіз літературних першоджерел свідчить про те, що матеріали на основі нанокристалічного діоксиду церію можуть не тільки пасивно взаємодіяти з клітинами, але й здатні активно опосередковувати молекулярні процеси, беручи участь у регулюванні клітинних функцій [19, 20]. Найчастіше при вивченні взаємодії наночастинок з бактеріями модельним об'єктом слугує один з найбільш вивчених мікроорганізмів – грам-негативна бактерія *E. coli* [21]. Зокрема, на прикладі нанопорошку CeO_2 виробництва фірми Rhodia [22] встановлено вплив складу дисперсійного середовища на життєздатність *E. coli*. Показано, що водний золь 7 нм-вих частинок CeO_2 в концентрації $< 0,9$ мкМ не впливає на життєздатність клітин кишкової палички. При концентрації золю 5,0 мкМ життєздатність бактерій знижується на 50 %, а при концентрації 230 мкМ – ріст бактерій повністю припиняється. Відсутність антибактеріальної активності наночастинок в середовищі культивування мікроорганізмів може бути зумовлена виділенням бактеріями у середовище молекул, здатних взаємодіяти з наночастинками поза клітинами.

Вплив середовища культивування на прояв бактерицидної дії наночастинок (8,5±1,5 нм, ζ -потенціал+45,6 мВ) в концентраціях до 100 нМ не було встановлено для *E. coli* при експозиції протягом 7 год: рівень активних форм кисню в контрольних та оброблених клітинах не відрізнявся, що було пояснено нейтралізацією токсичної дії частинок CeO_2 середовищем культивування [23].

Разом з тим було встановлено, що токсичність наночастинок корелює із здатністю частинок до агломерації в біологічних середовищах, що визначається електрокінетичними властивостями частинок і досягає максимуму в їх ТНЗ [24]. Залежність бактерицидної активності наночастинок від поверхневого заряду частинок висвітлено в роботі [25]. Введення в золь наночастинок фізіологічного розчину або фосфатного буфера змінювало щільність заряду на поверхні частинок. В фізіологічному розчині безпосередній електростатичний контакт позитивно заряджених наночастинок CeO_2 і кишкової палички супроводжувався дестабілізацією зовнішньої мембрани клітин, збільшенням продукування активних форм кисню і втратою життєздатності.

Вивчення впливу наночастинок CeO_2 , La_2O_3 і композитів Ag- La_2O_3 і Ag- CeO_2 на мікроорганізми у культуральному середовищі було показано в роботах [26, 27]. Електронно-мікроскопічні дослідження свідчать про те, що контакт нанокompозитів Ag- La_2O_3 з клітинами бактерій призводить до деформації форми клітин, часткового зникнення поверхневої розділу і деструкції клітинних стінок [26]. Про подібне спостереження також повідомляють автори робіт [28, 29]. Зокрема, наночастинки срібла і катіони аргентуму проявляють антибактеріальну дію внаслідок заміщення катіонів Mg^{2+} або Ca^{2+} бактеріальної мембрани на катіони Ag^+ з утворенням їх комплексу з тиоловими групами клітинної мембрани, що призводить до загибелі бактерій з повним руйнуванням клітинної структури. Аналогічний ефект було зафіксовано для композитів Ag- La_2O_3 : вивільнені із структури композиту катіони аргентуму поступово поглиналися поверхнею клітинної мембрани, змінюючи властивості та структуру її поверхневого електричного заряду та перешкоджаючи регенерації мембрани. В цілому, входження Ag^+ в клітинну мембрану призводить до значного збільшення її проникності та втрати здатності до регулювання клітинного транспорту, що, в результаті, призводить до загибелі клітини.

Таким чином, слід звернути увагу на доцільність проведення разом із фізико-хімічними дослідженнями структури та властивостей нанорозмірних частинок і композитів їх токсикологічну оцінку з метою попередження та запобігання їх можливого шкідливого впливу на людину та об'єкти біосфери.

Висновки. Проведено якісне дослідження впливу нанорозмірних частинок оксидів лантану, церію і титану та їх композитів, модифікованих сріблом (4 мас.%), на мікроорганізми різних систематичних груп. Показано, що не модифіковані частинки оксидів викликають появу незначної зони затримки росту як *E. coli*, так і *Bacillus. sp.*, в той час як наночастинки діоксиду титану пригальмовують ростові процеси клітин *E. coli*. За виключенням частинок нанокompозиту La_2O_3 & Ag (4 мас.%), які обмежують ріст клітин *Bacillus. sp.*, частинки інших модифікованих сріблом нанокompозитів пригнічують життєдіяльність і ростові процеси мікроорганізмів при введенні дози 1 мг/мл в середовище інкубації та експозиції протягом 1 год. В цілому бактерії роду *Bacillus sp.* проявляють більшу стійкість до виживання при наявності в середовищі інкубації наночастинок, порівняно з бактеріями роду *E. coli*, що може бути пов'язано з відмінністю у будові клітинних стінок мікроорганізмів і здатністю бактерій роду *Bacillus* переходити в стан переживання для збереження життєздатності. Нанокompозитів на основі оксиду церію показали вищу біологічну активність порівняно з композитами на основі оксиду лантану, а введення в структуру метал-оксидних наночастинок атомів срібла призводить до суттєвого зростання їх бактерицидного та бактериостатичного впливу на клітини мікроорганізмів.

Перспективи подальших досліджень. Перспективною подальшого дослідження у цьому напрямку може стати розширення спектру об'єктів дослідження щодо визначення біологічної активності нанорозмірних оксидів рідкісноземельних металів і титану та їх композитів, модифікованих благородними металами, а також отримання кількісних характеристик бактерицидної та бактериостатичної дії.

Список використаної літератури

1. Handy, R. D. & Shaw, B. J. (2007). Toxic effects of nanoparticles and nanomaterials: Implications for public health, risk assessment and the public perception of nanotechnology, *Health, Risk & Society*, 9:2, 125-144, DOI: 10.1080/13698570701306807.
2. Skiba, M., Vorobyova, V., Pivovarov, O., Shakun, A., Gnatko, E., Trus, I. (2018). "Green" synthesis of nanoparticles of precious metals: antimicrobial and catalytic properties. *Eastern-European Journal of Enterprise Technologies*, 5/6 (95), 51-58. <https://doi.org/10.15587/1729-4061.2018.144602>.
3. Skiba, M., Vorobyova, V., Pivovarov, A. and Trus, I. (2020). "Preparation of silver nanoparticles using atmospheric discharge plasma for catalytic reduction of p-nitrophenol: the influence of pressure in the reactor". *Pigment & Resin Technology*, Vol. 49 No. 6, pp. 449-456. <https://doi.org/10.1108/PRT-09-2019-0081>.
4. Trus, I., Gomelya, N., Trokhymenko, G., Magas, N., & Hlushko, O. (2019). Determining the influence of the medium reaction and the technique of magnetite modification on the effectiveness of heavy metals sorption. *Eastern-European Journal of Enterprise Technologies*, 6(10 (102), 49–54. <https://doi.org/10.15587/1729-4061.2019.188295>.
5. Розенфельд Л.Г., Москаленко В.Ф., Чекман І.С., Мовчан Б. О. Нанотехнології, наномедицина: перспективи наукових досліджень та впровадження їх результатів у медичну практику №5 (67) IX-X 2008 г : Лікарю-практику УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 5 (67) – IX/X 2008
6. Nethi S.K., Bollu V.S., P. N.A.A., Patra C.R. (2020). Rare Earth-Based Nanoparticles: Biomedical Applications, Pharmacological and Toxicological Significance. In: Shukla A. (eds) *Nanoparticles and their Biomedical Applications*. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-15-0391-7_1.
7. Rafael A. C. Amoresi, Regiane Cristina de Oliveira, Naiara L Marana, Priscila Barros de Almeida, Paloma Santana Prata, Maria Aparecida Zaghete, Elson Longo, Julio Ricardo Sambrano, and Alexandre Z. Simoes (2019). CeO₂ Nanoparticle Morphologies and their Corresponding Crystalline Planes for the Photocatalytic Degradation of Organic Pollutants // *ACS Appl. Nano Mater.*, Just Accepted Manuscript. DOI: 10.1021/acsanm.9b01452. Publication Date (Web): 17 Sep 2019.
8. Dmitry Gil, Jeannette Rodriguez, Brendan Ward, Alexey Vertegel, Vladimir Ivanov, Vladimir Reukov. (2017). Antioxidant Activity of SOD and Catalase Conjugated with Nanocrystalline Ceria // *Bioengineering* 2017, 4, 18; doi:10.3390/bioengineering4010018.
9. Mainak Das, Swanand Patil, Neelima Bhargava, Jung-Fong Kang, Lisa M. Riedel, Sudipta Seal, James J. Hickman. (2007). Auto-catalytic Ceria Nanoparticles Offer Neuroprotection to Adult Rat Spinal Cord Neurons // *Biomaterials*. 2007 April ; 28 (10): 1918–1925.

10. Sicard, C., Perullini, M., Spedalieri, C., Coradin, Th., Brayner, R., Livage, J., Jobbagy, M., Bilmes S. A. (2011). CeO₂ Nanoparticles for the Protection of Photosynthetic Organisms Immobilized in Silica Gels // *dx.doi.org/10.1021/cm103253w* |Chem. Mater. 2011, 23, 1374–1378.
11. Jing, F. J., Huang, N., Liu, Y. W., Zhang, W., Zhao, X. B., Fu, R. K., Wang, J. B., Shao, Z. Y., Chen, J. Y., Leng, Y. X., Liu, X. Y., Chu, P. K. (2008). Hemocompatibility and antibacterial properties of lanthanum oxide films synthesized by dual plasma deposition. // *Journal of Biomedical Materials research. Part A*, 01 Dec 2008, 87(4):1027-1033 DOI: 10.1002/jbm.a.31838 PMID: 18257083.
12. Jinwen Liu, Li Zhang, Yifei Sun and Yang Luo. Bifunctional Ag-Decorated CeO₂ Nanorods Catalysts for Promoted Photodegradation of Methyl Orange and Photocatalytic Hydrogen Evolution *Nanomaterials* 2021, 11, 1104 <https://doi.org/10.3390/nano11051104>.
13. Kunjie Wang, Yanping Wu, Hongxia Lia, Mingliang Lia, Feng Guana, Haiyan Fanb. (2014). A hybrid antioxidizing and antibacterial material based on Ag–La₂O₃ nanocomposites // *Journal of Inorganic Biochemistry* 141, 36–42.
14. Pragathiswaran, C., Smitha, C., Abbubakkar, B. M., Govindhan, P., Anantha Krishnan, N. (2021). *Materials Today: Proceedings*, 41(2), 3357-3364 doi:10.1016/j.matpr.2020.12.664.
15. Weiss, C., Carriere, M., Delogu, L. G. (2020). *ACS Nano*. 14 (6), 6383–6406. doi:10.1021/acsnano.0c03697.
16. Lavrynenko, O. M., Zahornyi, M. M., Pavlenko, O. Yu., Tyschenko, N. I., Bykov, O. I. (2021). Comparative Analysis of CeO₂&Ag⁰ and TiO₂&Ag⁰ Nanoparticles Formed under the Co-Precipitation. IEEE 11 th International Conference on “Nanomaterials: Applications Properties” (NAP 2021) Odesa, Ukraine, Sept. 5-11, 2021, <https://doi.org/10.1109/NAP51885.2021.9568577>.
17. Lavrynenko, O. M., Zahornyi, M. M., Paineau, E., Pavlenko, O. Yu., Tyschenko, N. I., Bykov, O. I. (2022). Characteristic of TiO₂&Ag⁰ nanocomposites formed via transformation of metatitanic acid and titanium (IV) isopropoxide // *Materials Today: Proceedings*. – 2022. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.03.002>.
18. Lavrynenko, O. M., Pavlenko, O. Yu., Zahornyi, M. N., Korichev, S. F. (2021). Morphology, phase and chemical composition of the nanostructures formed in the systems containing lanthanum, cerium, and silver // *Chemistry, Physics and Technology of Surface*. 2021. V. 12. N 4. P. 382-392 doi: 10.15407/hftp12.04.382.
19. Жолобак Н.М. Антибактеріальні ефекти колоїдного (нанорозмірного) діоксиду церію// *Вісник проблем біології і медицини*. – 2015. – Вип. 3, Том 2 (123).
20. Щербаков А. Б. Наноматеріали на основі діоксида церія: свойства и перспективы использования в биологии и медицине / А.Б. Щербаков, Н.М. Жолобак, В.К. Иванов [и др.] // *Біотехнологія*. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 9–28.
21. Pelletier, D. A. (2010). Effects of engineered cerium oxide nanoparticles on bacterial growth and viability / D.A. Pelletier, A.K. Suresh, G.A. Holton et al. // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2010. – Vol. 76, № 24. – P.7981–7989.
22. Thill, A. (2006). Cytotoxicity of CeO₂ nanoparticles for Escherichia coli. Physico-chemical insight of the cytotoxicity mechanism / A. Thill, O. Zeyons, O. Spalla [et al.] // *Environ. Sci. Technol.* – 2006. – Vol. 40. – P. 6151-6156.
23. Zhang, H.F.Z.H.F. (2011). Nano-CeO₂ exhibits adverse effects at environmental relevant concentrations / H.F.Z.H.F. Zhang, X.A. He, Z.Y. Zhang [et al.] // *Environ. Sci. Technol.* – 2011. – Vol. 45. – P.3725–3730.
24. Berg, J.M. The relationship between pH and zeta potential of ~30 nm metal oxide nanoparticle suspensions relevant to in vitro toxicological evaluations / J.M. Berg, A. Romoser, N. Banerjee [et al.] // *Nanotoxicology*. – 2009. – Vol. 3, № 4. – P. 276.
25. He, X. Changing exposure media can reverse the cytotoxicity of ceria nanoparticles for Escherichia coli / X. He, Y. Kuang, Y. Li [et al.] // *Nanotoxicology*. – 2012. – Vol. 6, № 3. – P. 233-240.
26. Wang, Kunjie, Wu, Yanping, Li, Hongxia, Li, Mingliang, Guan, Feng, Fan, Haiyan (2014). A hybrid antioxidizing and antibacterial material based on Ag–La₂O₃ nanocomposites. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 141(), 36–42. doi:10.1016/j.jinorgbio.2014.08.009.
27. Wang, L., Lv, H., Li, B. et al. Synthesis and antibacterial activity of Ag/CeO₂ hybrid architectures. *J Sol-Gel Sci Technol* 88, 654–659 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10971-018-4855-z>.
28. Chunping, Chen, Poernomo, Gunawan, Xiong, Wen, Lou, Rong, Xu. Silver nanoparticles deposited layered double hydroxide nanoporous coatings with excellent antimicrobial activities // *Advanced Functional Materials* 2022. – V. 22 (4) p. 780-787.
29. Park, S. J., Park, H. H., Ko, Y.-S., Lee, S. J., Le, T. S., Woo, K., Ko, G. P. (2017). Disinfection of various bacterial pathogens using novel silver nanoparticle-decorated magnetic hybrid colloids // *Sci Total Environ* 2017 V. 609. P. 289-296. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.07.071.

Valeriia Vember, Olena Lavrynenko, Maksim Zahornyi, Olesja Pavlenko, Danil Benatov

STUDY OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF LANTHANUM, CERIUM, AND TITANIUM OXIDE'S NANOPARTICLES AND THEIR COMPOSITES MODIFIED BY SILVER

Nanocomposites based on TiO₂, CeO₂ and La₂O₃ are characterized by adsorption, bactericidal, and virucidal properties and are used to create antibacterial coatings with disinfection air and water. At the same time, the biological activity of silver-modified nanosized particles of lanthanum, cerium and titanium oxides is promising in terms of creating the latest materials for medical and biological purposes. The paper gives a general description of the phase composition, parameters of crystal lattices, sizes of primary particles (CSR), morphology and chemical composition of nanosized structures based on cerium, lanthanum, and titanium oxides synthesized by the chemical method. The effect of nanoparticles of lanthanum, cerium and titanium oxides and their composites modified with a silver (4 wt.%) on the growth peculiarities of the microorganisms belonging to different systematic and physiological groups and the implementation of different types of life strategies was studied. It has been shown that silver-modified oxide nanoparticles inhibit the activity and growth processes of almost all studied microorganisms after annual exposure at a dose of 1 mg/ml, while unmodified oxide nanoparticles can show only weak traces of bacteriostatic effect. The difference in the reaction of bacteria belonging to different systematic groups in the incubation medium of the nanoparticles under study was revealed.

Keywords: *oxide's nanoparticles, rare earth elements, titanium dioxide, modification of particles by silver, microorganisms, biocidal effect*

References

1. Handy, R. D. & Shaw, B. J. (2007). Toxic effects of nanoparticles and nanomaterials: Implications for publichealth, risk assessment and the publicperceptionofnanotechnology, *Health, Risk&Society*, 9:2, 125-144, DOI: 10.1080/13698570701306807.
2. Skiba, M., Vorobyova, V., Pivovarov, O., Shakun, A., Gnatko, E., Trus, I. (2018). "Green" synthesis of nanoparticles of precious metals: antimicrobial and catalytic properties. *Eastern-European Journal of Enterprise Technologies*, 5/6 (95), 51-58. <https://doi.org/10.15587/1729-4061.2018.144602>.
3. Skiba, M., Vorobyova, V., Pivovarov, A. and Trus, I. (2020). "Preparation of silver nanoparticles using atmospheric discharge plasma for catalytic reduction of p-nitrophenol: the influence of pressure in the reactor". *Pigment & Resin Technology*, Vol. 49 No. 6, pp. 449-456. <https://doi.org/10.1108/PRT-09-2019-0081>.
4. Trus, I., Gomelya, N., Trokhymenko, G., Magas, N., & Hlushko, O. (2019). Determining the influence of the medium reaction and the technique of magnetite modification on the effectiveness of heavy metals sorption. *Eastern-European Journal of Enterprise Technologies*, 6(10 (102), 49–54. <https://doi.org/10.15587/1729-4061.2019.188295>.
5. Rozenfeljd, L. Gh., Moskalenko, V. F., Chekman, I. S., Movchan, B. O. (2008). Nanotekhnologhiji, nanomedycyna: perspektyvy naukovykh doslidzhenj ta vprovadzhennja jikh rezuljtativ u medychnu praktyku [Nanotechnologies, nanomedicine: prospects of scientific research and implementation of their results in medical practice] #5 (67) IX-X 2008: Likarju-praktyku Ukr. Med. Chasopys [Practitioner. Ukrainian Medical Journal], 5 (67) – IX/X 2008.
6. Nethi S.K., Bollu V.S., P. N.A.A., Patra C.R. (2020). Rare Earth-Based Nanoparticles: Biomedical Applications, Pharmacological and Toxicological Significance. In: Shukla A. (eds) *Nanoparticles and their Biomedical Applications*. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-15-0391-7_1.
7. Rafael A. C. Amoresi, Regiane Cristina de Oliveira, Naiara L Marana, Priscila Barros de Almeida, Paloma Santana Prata, Maria Aparecida Zaghete, Elson Longo, Julio Ricardo Sambrano, and Alexandre Z. Simoes (2019). CeO₂ Nanoparticle Morphologies and their Corresponding Crystalline Planes for the Photocatalytic Degradation of Organic Pollutants // *ACS Appl. Nano Mater.*, Just Accepted Manuscript. DOI: 10.1021/acsanm.9b01452. Publication Date (Web): 17 Sep 2019.
8. Dmitry Gil, Jeannette Rodriguez, Brendan Ward, Alexey Vertegel, Vladimir Ivanov, Vladimir Reukov. (2017). Antioxidant Activity of SOD and Catalase Conjugated with Nanocrystalline Ceria // *Bioengineering* 2017, 4, 18; doi:10.3390/bioengineering4010018.
9. Mainak Das, Swanand Patil, Neelima Bhargava, Jung-Fong Kang, Lisa M. Riedel, Sudipta Seal, James J. Hickman. (2007). Auto-catalytic Ceria Nanoparticles Offer Neuroprotection to Adult Rat Spinal Cord Neurons // *Biomaterials*. 2007 April ; 28 (10): 1918–1925.

10. Sicard, C., Perullini, M., Spedalieri, C., Coradin, Th., Brayner, R., Livage, J., Jobbagy, M., Bilmes S. A. (2011). CeO₂ Nanoparticles for the Protection of Photosynthetic Organisms Immobilized in Silica Gels // *dx.doi.org/10.1021/cm103253w* | *Chem. Mater.* 2011, 23, 1374–1378.
11. Jing, F. J., Huang, N., Liu, Y. W., Zhang, W., Zhao, X. B., Fu, R. K., Wang, J. B., Shao, Z. Y., Chen, J. Y., Leng, Y. X., Liu, X. Y., Chu, P. K. (2008). Hemocompatibility and antibacterial properties of lanthanum oxide films synthesized by dual plasma deposition. // *Journal of Biomedical Materials research. Part A*, 01 Dec 2008, 87(4):1027-1033 DOI: 10.1002/jbm.a.31838 PMID: 18257083.
12. Jinwen Liu, Li Zhang, Yifei Sun and Yang Luo. Bifunctional Ag-Decorated CeO₂ Nanorods Catalysts for Promoted Photodegradation of Methyl Orange and Photocatalytic Hydrogen Evolution *Nanomaterials* 2021, 11, 1104 <https://doi.org/10.3390/nano11051104>.
13. Kunjie Wang, Yanping Wua, Hongxia Lia, Mingliang Lia, Feng Guana, Haiyan Fanb. (2014). A hybrid antioxidizing and antibacterial material based on Ag–La₂O₃ nanocomposites // *Journal of Inorganic Biochemistry* 141, 36–42.
14. Pragathiswaran, C., Smitha, C., Abubakkar, B. M., Govindhan, P., Anantha Krishnan, N. (2021). *Materials Today: Proceedings*, 41(2), 3357-3364 doi:10.1016/j.matpr.2020.12.664.
15. Weiss, C., Carriere, M., Delogu, L. G. (2020). *ACS Nano*. 14 (6), 6383–6406. doi:10.1021/acsnano.0c03697.
16. Lavrynenko, O. M., Zahornyi, M. M., Pavlenko, O. Yu., Tyschenko, N. I., Bykov, O. I. (2021). Comparative Analysis of CeO₂&Ag⁰ and TiO₂&Ag⁰ Nanoparticles Formed under the Co-Precipitation. IEEE 11 th International Conference on “Nanomaterials: Applications Properties” (NAP 2021) Odesa, Ukraine, Sept. 5-11, 2021, <https://doi:10.1109/NAP51885.2021.9568577>.
17. Lavrynenko, O. M., Zahornyi, M. M., Paineau, E., Pavlenko, O. Yu., Tyschenko, N. I., Bykov, O. I. (2022). Characteristic of TiO₂&Ag⁰ nanocomposites formed via transformation of metatitanic acid and titanium (IV) isopropoxide // *Materials Today: Proceedings*. – 2022. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.03.002>.
18. Lavrynenko, O. M., Pavlenko, O. Yu., Zahornyi, M. N., Korichev, S. F. (2021). Morphology, phase and chemical composition of the nanostructures formed in the systems containing lanthanum, cerium, and silver // *Chemistry, Physics and Technology of Surface*. 2021. V. 12. N 4. P. 382-392 doi: 10.15407/hftp12.04.382.
19. Zholobak, N. M. (2015). Antybakteryjni efekty kolojdnogho (nanorozmirmogho) dioksydu ceriju [Antibacterial effects of colloidal (nanosized) cerium dioxide] // *Visnyk problem biologhiji i medycyny* [Bulletin of problems biology and medicine]. – 2015. – Issue 3, Volum 2 (123). - 2015.
20. Shherbakov, A. B. (2011). Nanomateryaly na osnove dyoksyda ceryja: svoystva y perspektyvy yspoljzovanyja v byologhyy y medycyne [Nanomaterials based on cerium dioxide: properties and prospects for use in biology and medicine] / A. B. Shherbakov, N. M. Zholobak, V.K. Yvanov et. al. // *Biotekhnologhija*. – 2011. – Vol. 4, # 1. – P. 9–28.
21. Pelletier, D. A. (2010). Effects of engineered cerium oxide nanoparticles on bacterial growth and viability / D.A. Pelletier, A.K. Suresh, G.A. Holton et al. // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2010. – Vol. 76, № 24. – P.7981–7989.
22. Thill, A. (2006). Cytotoxicity of CeO₂ nanoparticles for Escherichia coli. Physico-chemical insight of the cytotoxicity mechanism / A. Thill, O. Zeyons, O. Spalla [et al.] // *Environ. Sci. Technol.* – 2006. – Vol. 40. – P. 6151-6156.
23. Zhang, H.F.Z.H.F. (2011). Nano-CeO₂ exhibits adverse effects at environmental relevant concentrations / H.F.Z.H.F. Zhang, X.A. He, Z.Y. Zhang [et al.] // *Environ. Sci. Technol.* – 2011. – Vol. 45. – P.3725–3730.
24. Berg, J.M. The relationship between pH and zeta potential of ~30 nm metal oxide nanoparticle suspensions relevant to in vitro toxicological evaluations / J.M. Berg, A. Romoser, N. Banerjee [et al.] // *Nanotoxicology*. – 2009. – Vol. 3, № 4. – P. 276.
25. He, X. Changing exposure media can reverse the cytotoxicity of ceria nanoparticles for Escherichia coli / X. He, Y. Kuang, Y. Li [et al.] // *Nanotoxicology*. – 2012. – Vol. 6, № 3. – P. 233-240.
26. Wang, Kunjie, Wu, Yanping, Li, Hongxia, Li, Mingliang, Guan, Feng, Fan, Haiyan (2014). A hybrid antioxidizing and antibacterial material based on Ag–La₂O₃ nanocomposites. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 141, 36–42. doi:10.1016/j.jinorgbio.2014.08.009.
27. Wang, L., Lv, H., Li, B. et al. Synthesis and antibacterial activity of Ag/CeO₂ hybrid architectures. *J Sol-Gel Sci Technol* 88, 654–659 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10971-018-4855-z>.
28. Chunping, Chen, Poernomo, Gunawan, Xiong, Wen, Lou, Rong, Xu. Silver nanoparticles deposited layered double hydroxide nanoporous coatings with excellent antimicrobial activities // *Advanced Functional Materials* 2022. – V. 22 (4) p. 780-787.
29. Park, S. J., Park, H. H., Ko, Y.-S., Lee, S. J., Le, T. S, Woo, K., Ko, G. P. (2017). Disinfection of various bacterial pathogens using novel silver nanoparticle-decorated magnetic hybrid colloids // *Sci Total Environ* 2017 V. 609. P. 289-296. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.07.071.