

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ  
ИМ. А.Н. НЕСМЕЯНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

---

На правах рукописи

Рубина Маргарита Сергеевна

**МЕТАЛЛОСОДЕРЖАЩИЕ КОМПОЗИТЫ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА И  
ЦЕЛЛЮЛОЗЫ: НОВЫЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ,  
СТРУКТУРА И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ**

Специальность: 02.00.04 – физическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата химических наук**

Москва – 2020

Работа выполнена в группе металлсодержащих гибридных материалов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмиянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

**Научный руководитель:** кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник группы металлсодержащих гибридных материалов ИНЭОС РАН  
**Васильков Александр Юрьевич**

**Официальные оппоненты:** **Кустов Леонид Модестович**  
доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией исследования полифункциональных катализаторов, Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН), г. Москва

**Тарханова Ирина Геннадиевна**  
доктор химических наук, ведущий научный сотрудник кафедры химической кинетики, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» (ФИЦ Коми НЦ УрО РАН), г. Сыктывкар

Защита состоится 10 декабря 2020 г. в 11 час 00 мин. на заседании диссертационного совета Д 002.250.02 по присуждению ученой степени кандидата химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмиянова Российской академии наук по адресу: 119991, Москва, ГСП-1, В-334, ул. Вавилова, 28. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН и на сайте [ineos.ac.ru](http://ineos.ac.ru).

Автореферат разослан « » октября 2020 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 002.250.02,  
кандидат химических наук

Беломоина Н.М.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** В настоящее время наблюдается значительный интерес к возобновляемым материалам и экологически чистым ресурсам, таким как биополимеры. Среди биополимеров внимание исследователей привлекают полисахариды целлюлоза и хитозан – деацетилированное производное хитина. Повышенный интерес химиков, фармацевтов, биологов к этим полисахаридам вызван как экологической безопасностью, низкой токсичностью и иммуногенностью, так и широкой распространённостью в природе. Кроме того, известно, что хитозан обладает антимикробными свойствами, проявляет противовирусную активность, индуцирует некоторые специфические процессы в животных и растительных клетках, что способствует регенерации на клеточном и тканевом уровне. Материалы из хитозана и целлюлозы в самой различной форме активно используются в биомедицинской практике. Особый интерес для биомедицины представляют высокопористые композиции – гидрогели и аэрогели. Такие материалы могут выполнять функции сорбентов, носителей лекарственных препаратов и антимикробных агентов при использовании их в качестве раневых покрытий.

Актуальной задачей на сегодняшний день является создание металлосодержащих композитных материалов путем включения металлических наночастиц (НЧ) II подгруппы (Cu, Ag, Au) в матрицу полисахарида. Такие металлокомпозитные материалы обладают целым комплексом новых функциональных (прочностных, вязкостных, магнитных, электрических, оптических, каталитических, барьерных и биологических) свойств.

В традиционных подходах, применяемых в настоящее время для получения металлических НЧ в матрицах полисахаридов, как правило, используют методы химического восстановления солей металлов в растворе биополимера. Различные варианты подобных методов формирования *in situ* металлокомпозитов имеют ряд существенных ограничений, которые значительно осложняют использование полученных материалов в биомедицинских целях. В качестве существенных ограничений можно выделить: наличие значительного количества примесей поверхностно-активных веществ и/или остатков продуктов окисления/восстановления, сложность контроля полноты восстановления металла, морфологии и структуры материалов. В некоторых случаях при проведении процесса восстановления требуется значительный температурный нагрев, что приводит к частичной деструкции биополимера и, соответственно, изменению его молекулярно-массовых характеристик. Таким образом, традиционные методы синтеза не всегда способны обеспечить успешное получение биологически активных металлических НЧ и композитных материалов, их содержащих, для биомедицинских применений. В связи с этим, актуальным становится развитие новых синтетических подходов к получению металлосодержащих композитных материалов на основе хитозана и целлюлозы, которые позволяли бы избежать

или существенно снизить количество загрязнений, вносимых в материалы биомедицинского назначения в условиях их получения.

Одним из эффективных методов получения НЧ металлов и материалов на их основе является метод металлопарового синтеза (МПС). В период становления МПС применялся для получения металлоорганических соединений, которые сложно или вообще невозможно получить при помощи классических процедур органического синтеза. С развитием нанотехнологий МПС показал себя как эффективный способ создания металлических НЧ и композитных материалов на их основе. Преимущества метода, такие как: отсутствие побочных продуктов синтеза при формировании металлических НЧ; отсутствие проблемы «недовосстановленности»; отсутствие ограничений, связанных с природой и формой используемого носителя, а также с природой используемого металла и органического реагента, обуславливают уникальность МПС для создания металлокомпозитных материалов. К настоящему времени, в литературе существуют единичные примеры исследований в области получения металлосодержащих биоматериалов методом МПС. Таким образом, развитие приложений метода МПС применительно к получению новых композитных материалов на основе биополимеров является актуальной задачей.

**Цель работы.** Целью работы являлось развитие новых синтетических подходов к получению металлосодержащих (Cu, Ag и Au) порошковых и пористых композитов на основе хитозана и микрокристаллической целлюлозы, а также исследование природы взаимодействий наночастиц металла и полимерной матрицы в полученных металлокомпозитах. Для достижения цели в работе были поставлены и успешно решены следующие задачи:

1. Оптимизация параметров получения дисперсий НЧ Cu, Ag и Au в органических растворителях методом МПС.
2. Исследование процессов модифицирования полученными дисперсиями матриц различной природы (хитозан, микрокристаллическая целлюлоза и коллаген-хитозановый материал). В том числе изучение влияния природы металла, растворителя и матрицы на структуру и морфологию металлосодержащих композитов.
3. Исследование процессов формирования пористых композитов из металлосодержащих порошков целлюлозы и хитозана, получаемых с применением впервые предложенной комбинации золь-гель процесса, МПС и сушки в СК CO<sub>2</sub>. В том числе изучение влияния металлических НЧ на процессы формирования пористой архитектуры материалов и сравнительное исследование размерных характеристик, морфологии и структуры НЧ в порошковых и сформированных из них пористых композитах.
4. Иллюстрация перспектив использования металлосодержащих композитов, полученных с применением МПС, в сельском хозяйстве (на примере исследования фунгицидной активности Си-содержащих композитов хитозана).

5. Иллюстрация возможностей использования металлосодержащих композитов, полученных с применением МПС, в качестве матриц для получения гибридных материалов биомедицинского назначения с контролируемым высвобождением лекарственного препарата.

**Научная новизна результатов.** Впервые с применением МПС получены металлосодержащие композиты на основе хитозана, целлюлозы и коллаген-хитозанового материала с содержанием металлов (Cu, Ag и Au), варьирующимся в широком диапазоне (от 0,2 до 5 масс. %). Спектральными и микроскопическими методами анализа впервые исследовано влияние условий МПС (природы металла и органического растворителя) и природы матрицы на состав, структуру и морфологию металлосодержащих композитов. Впервые предложена комбинация методов, которая сочетает в себе золь-гель процесс, МПС и сушку в СК CO<sub>2</sub>, для получения высокопористых металлокомпозитов. Металлокомпозитные аэрогели хитозана и целлюлозы, содержащие НЧ Ag, были впервые получены с использованием комбинации метода МПС, золь-гель процесса и сушки в СК CO<sub>2</sub>. Показано, что удельная поверхность таких материалов составляет более 100 м<sup>2</sup>/г, а пористость – более 90 %. Разработанная методика позволяет эффективно получать металлосодержащие аэрогели практически любой природы, используя в качестве прекурсоров металлосодержащие порошковые композиты, полученные с помощью МПС. Изучена динамика изменения размера НЧ на стадиях формирования пористой структуры. Показано, что наличие металлических НЧ влияет на текстурные свойства аэрогелей, увеличивая удельную поверхность и уменьшая суммарный объем мезопор в материале. Впервые комбинацией метода МПС и импрегнацией в среде СК CO<sub>2</sub> получен гибридный коллаген-хитозановый материал, содержащий НЧ Ag и ибuproфен. Изучена кинетика процесса высвобождения лекарственного препарата в фосфатный буфер. Показано, что присутствие НЧ не меняет механизма диффузии ибuproфена.

**Практическая значимость.** В работе развиты приложения метода МПС для получения композитов на основе биополимеров и НЧ переходных металлов (Cu, Ag и Au). Показана принципиальная возможность формирования металлосодержащих высокопористых композитов (аэрогелей) из металлосодержащих порошковых композитов на основе полисахаридов различной природы. Впервые на примере исследования фунгицидной активности Cu-содержащих композитов хитозана продемонстрирована перспективность использования металлокомпозитов, полученных с использованием МПС, в качестве экологически допустимых нанофунгицидов. Подтверждена *in vitro* их фунгицидная активность против патогенных грибов растений двух видов *Rhizoctonia Solani* и *Sclerotium Rolfsii*. Принимая во внимание достоинства МПС, следует ожидать, что предложенные синтетические подходы могут быть успешно интегрированы в схемы получения композитных материалов биомедицинского назначения, где крайне важным являются вопросы контроля химического состояния металла и степени чистоты материалов. Показана принципиальная возможность формирования гибридных материалов на основе коллаген-хитозановой матрицы, НЧ Ag и ибuproфена, которые могут применяться в биомеди-

цине в качестве раневых покрытий, обладающих ранозаживляющими, обезболивающими и бактерицидными свойствами.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 12 статей в журналах, из них 8 в журналах, рекомендованных ВАК, а также 13 тезисов докладов на конференциях.

**Апробация работы.** Основные результаты работы были представлены на XII Международной конференции по наноструктурированным материалам “NANO-2014”, Москва, Россия, 2014; Научной сессии НИЯУ МИФИ, Москва, Россия, 2014; Всероссийской конференции с международным участием “Химия элементоорганических соединений и полимеров”, Москва, Россия, 2014; 30-й Международной конференции “European conference on surface science”, Анталья, Турция, 2014; VII Научно-практической конференции с международным участием “Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технология, инновации”, Зеленоградск, Россия, 2015; XXVIII Симпозиуме “Современная химическая физика”, Туапсе, Россия, 2016; 20-й Международной конференции “Materials, Methods and Technologies”, Элините, Болгария, 2018; VII Бакеевской Всероссийской конференции с международным участием “Макромолекулярные нанообъекты и полимерные нанокомпозиты”, сан. Красная Пахра, Россия, 2018; Международной летней школе “RACIRI summer school 2018” (“From basic science applications to technologies inspired by Nature”), о. Рюген, Германия; 19-й Международной мультидисциплинарной конференции “SGEM 2019”, Албена, Болгария; Международной конференции “Design and Technologies for Polymeric and Composite Products”, Бухарест, Румыния, 2019; Всероссийской конференции с международным участием “Химия элементоорганических соединений и полимеров” Москва, Россия, 2019.

**Личный вклад диссертанта** состоит в участии в постановке цели и задач исследования, разработке подходов к их решению, проведении экспериментов по синтезу металлокомпозитных материалов, интерпретации полученных результатов и написании публикаций по теме диссертационной работы. Исследования композитов физическими методами и анализ полученных данных были проведены или соискателем лично, или при непосредственном участии соискателя.

**Структура и объем работы.** Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, выводов, приложения и списка литературы (188 наименований) и содержит 149 страниц текста, включая 52 рисунка и 17 таблиц. Работа выполнена при финансовой поддержке грантов Российского Фонда Фундаментальных Исследований №18-33-01094\_мол\_а и №15-53-61030\_Египет\_а; программ ПРАН III.5 и ОХНМ РАН.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** обоснована актуальность темы диссертационного исследования, представлены основная цель и задачи работы.

**В первой главе** представлен обзор литературы по теме диссертации. Первый раздел посвящен наночастицам металлов IБ подгруппы (Cu, Ag и Au): рассмотрены основные способы получения НЧ металлов, рассмотрены способы стабилизации НЧ в коллоидном растворе и роль полимеров в стабилизации, описаны функциональные свойства НЧ этих металлов и их потенциальное применение в различных областях. Во втором разделе главы обсуждаются полисахариды целлюлозы и хитозан как перспективные полимеры для создания новых биоматериалов. Особое внимание уделено высокопористым композициям – полисахаридным аэрогелям и коллаген-хитозановым покрытиям: рассмотрены основные принципы их получения, свойства, приведены примеры применения. В третьем разделе рассматриваются металлокомпозиты на основе полисахаридов: рассмотрены функциональные свойства, определяющие их возможные области применения, изложены основные стратегии получения таких материалов. Четвертый раздел посвящен методу МПС: изложены основные принципы метода, рассмотрено получение золей НЧ переходных металлов, проведен анализ работ, посвященных использованию метода для создания металлокомпозитных материалов.

**Во второй главе** изложены экспериментальные подходы и методы, применяемые в работе. Описан общий процесс получения органозолей НЧ металлов и методика модификации органозолями биополимерных матриц различной природы. Представлены методики получения аэрогелей на основе целлюлозы и хитозана. Изложена процедура введения ибuproфена в коллаген-хитозановую матрицу. Описаны экспериментальные аспекты применения физических методов анализа структуры, состава и морфологии полученных в работе композитов.

**Третья глава посвящена** получению и исследованию структуры металлосодержащих порошковых композитов на основе полисахаридов. Общая схема получения металлосодержащих композитов изображена на рисунке 1 и состоит из трех основных этапов: получение органозоля НЧ металлов методом МПС, модификация полученным органозолем биополимерной матрицы и удаление растворителя. В качестве матриц для нанесения использовали микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) и хитозан (Хит) нескольких типов с различными характеристиками (степень деацетилирования и молекулярная масса). При варировании в широком диапазоне мольного соотношения металл/органический растворитель (1:400 – 1:3000), типа металла (Cu, Ag и Au) и органического реагента (ИП – изопропанол, АЦ – ацетон, ТА – триэтиламин, ТЛ – толуол), а также природы матрицы были получены металлосодержащие композиты с содержанием металла, установленным рентгенофлуоресцентным анализом, составляющим 0,2 – 5,1 масс.%. В таблице 1 указаны основные условия синтезов и шифры полученных композитов.

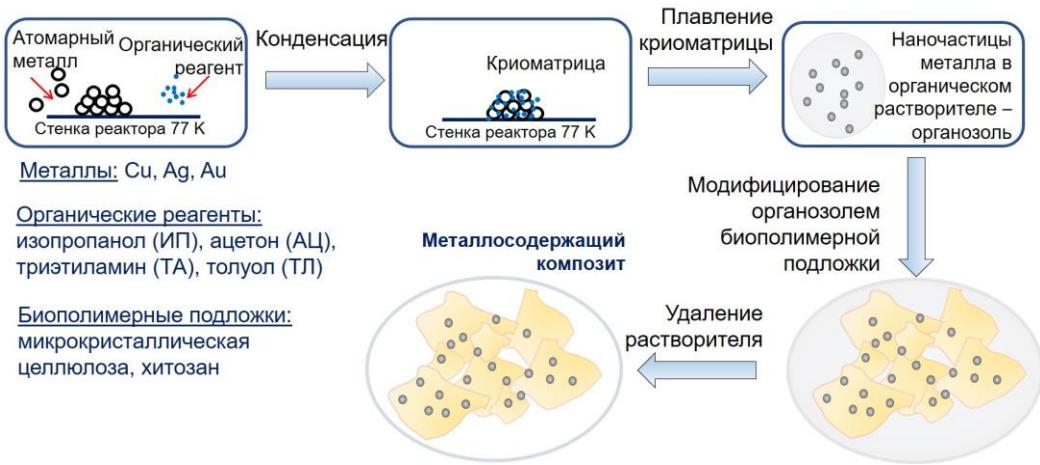


Рисунок 1. Схема получения металлосодержащих композитов с помощью МПС.

Таблица 1. Основные параметры выполненных экспериментов и шифры полученных металлосодержащих порошковых композитов.

Шифр органозоля	Металл (M)	Растворитель (S)	M/S (моль/моль)	Матрица	Шифр металлокомпозита
<i>Металлосодержащие композиты на основе целлюлозы</i>					
AgИП	Ag	ИП	1:500	МКЦ	AgИП/МКЦ
AuТА	Au	ТА	1:2200	МКЦ	AuТА/МКЦ
AuАЦ	Au	АЦ	1:3000	МКЦ	AuАЦ/МКЦ
<i>Металлосодержащие композиты на основе хитозана</i>					
AgИП	Ag	ИП	1:2200	Хит1	AgИП/Хит1
AgИП	Ag	ИП	1:2200	Хит2	AgИП/Хит2
AgАЦ	Ag	АЦ	1:2100	Хит2	AgАЦ/Хит2
AuТА	Au	ТА	1:2200	Хит1	AuТА/Хит1
AuАЦ	Au	АЦ	1:2600	Хит2	AuАЦ/Хит2
СuТЛ	Cu	ТЛ	1:400	Хит3	СuТЛ/Хит3
СuАЦ	Cu	АЦ	1:500	Хит3	СuАЦ/Хит3
<p>МКЦ – микрокристаллическая целлюлоза марки Avicel® PH-101 (Sigma Aldrich) с размером частиц 50 мкм и степенью деполимеризации около 180; Хит1 – хитозан №448869 (Sigma Aldrich) со степенью деацетилирования 95 % и вязкостью 1 % раствора в 1 % уксусной кислоте 39 сП; Хит2 – хитозан С100001 (Wirud) со степенью деацетилирования более 75 % и вязкостью 1 % раствора в 1 % уксусной кислоте менее 200 сП; Хит3 – хитозан №419419 (Sigma Aldrich) со степенью деацетилирования 78 % и вязкостью 1 % раствора в 1 % уксусной кислоте 1218 сП</p>					

Структура композитов, морфология и состояние металла в них изучены спектральными методами (рентгенодифракционный анализ – РДА, рентгеноабсорбционный анализ – XANES/EXAFS, малоугловое рентгеновское рассеяние – МУРР, фотоэлектронная рентгеновская спектроскопия – РФЭС) и методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ).

На рисунке 2 представлены микрофотографии ПЭМ в светлом и темном поле, а также гистограммы распределения НЧ по размерам для Ag- и Au-содержащих порошковых композитов на основе МКЦ и хитозана. Композиты содержат доминирующую фракцию частиц сферической формы со средним диаметром около 2,5 нм и 4,0 нм для НЧ серебра и золота соответственно.

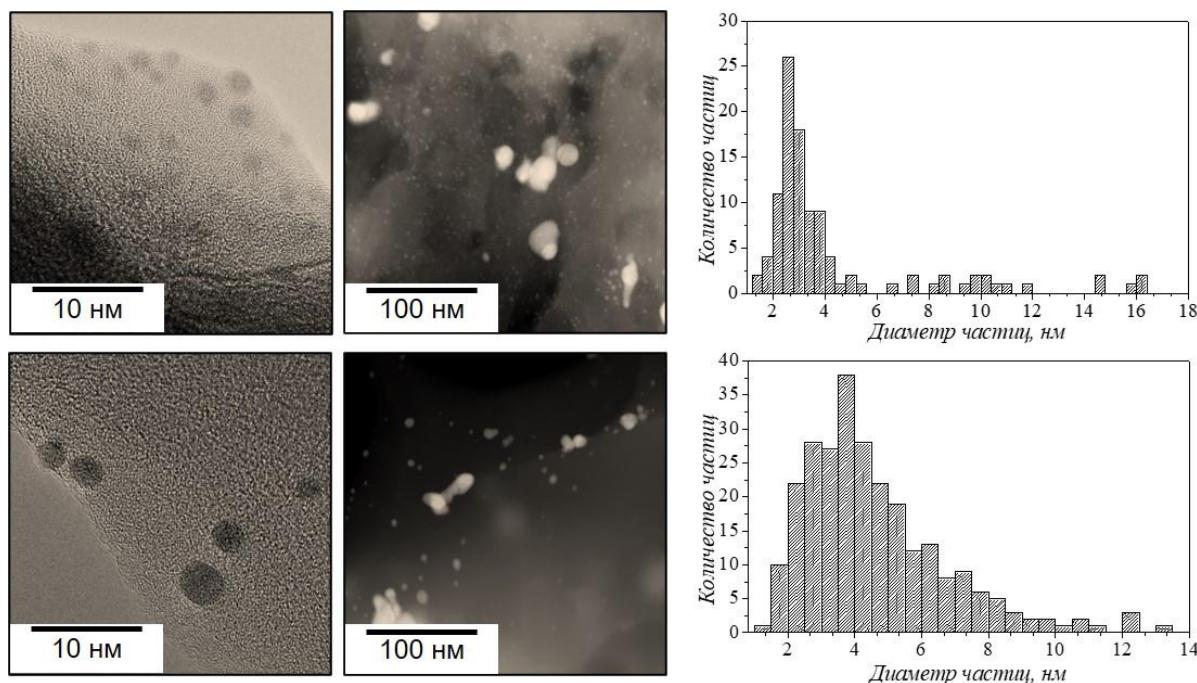


Рисунок 2. Микрофотографии ПЭМ и гистограммы распределения НЧ по размерам в композитах AgИП/МКЦ (верхний ряд) и AuАЦ/Хит1 (нижний ряд).

Распределение НЧ Ag в композитах в области до 5 нм носит преимущественно симметричный вид. Также на гистограмме регистрируется широкий «хвост», охватывающий размеры частиц до 18 нм и имеющий небольшие максимумы. Для распределения НЧ Au в композитах характерен более асимметричный вид для всех регистрируемых размеров. Показано, что на средний размер фракции мелких частиц оказывает влияние природа органического растворителя. Установлено, что увеличение мольного отношения металл/растворитель и увеличение содержания металла в композите не приводит к значительным изменениям в размерных характеристиках НЧ в композитах, и вид распределения НЧ по размерам не меняется.

На рисунке 3а представлена микрофотография НЧ Cu в Cu-содержащих композитах хитозана. Частицы имеют сферическую форму и равномерно распределены в матрице хитозана, стрелками указаны окристаллизованные частицы. Регистрируются частицы с диаметром от 2 нм до 5 нм (рисунок 3б). С применением метода энергодисперсионного анализа (рисунок 3в)

показано, что динамика изменения концентрации меди коррелирует с изменением концентрации кислорода, что указывает на окисленное состояние металла.

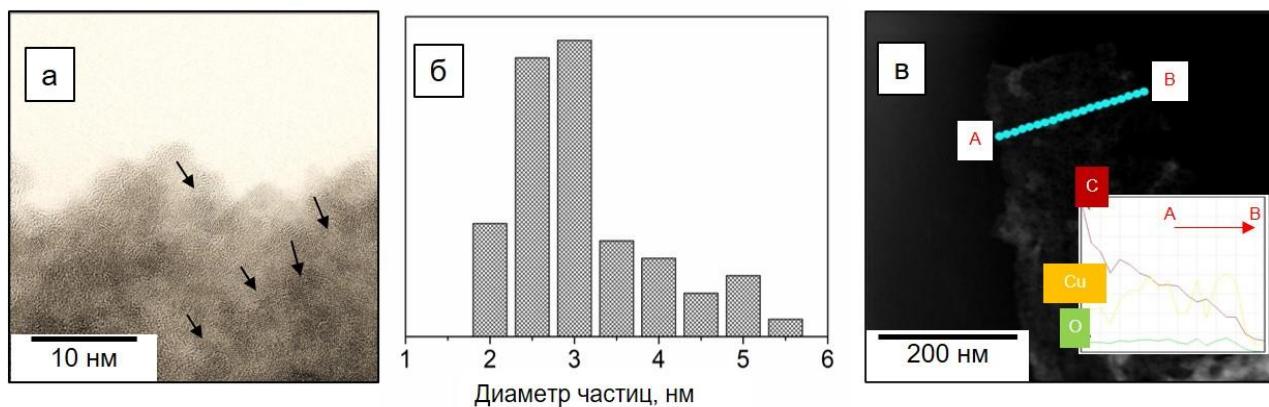


Рисунок 3. Микрофотография ПЭМ (а), гистограмма распределения НЧ по размерам (б) и профили объемных концентраций С, О и Сu от точки А к точке В (в) для композита СuАЦ/Хит3.

Дополнительная информация о размерных характеристиках НЧ в композитах была получена из анализа кривых МУРР. Кривые рассеяния для металлоксодержащих порошков хитозана имеют полидисперсный характер (рисунок 4).

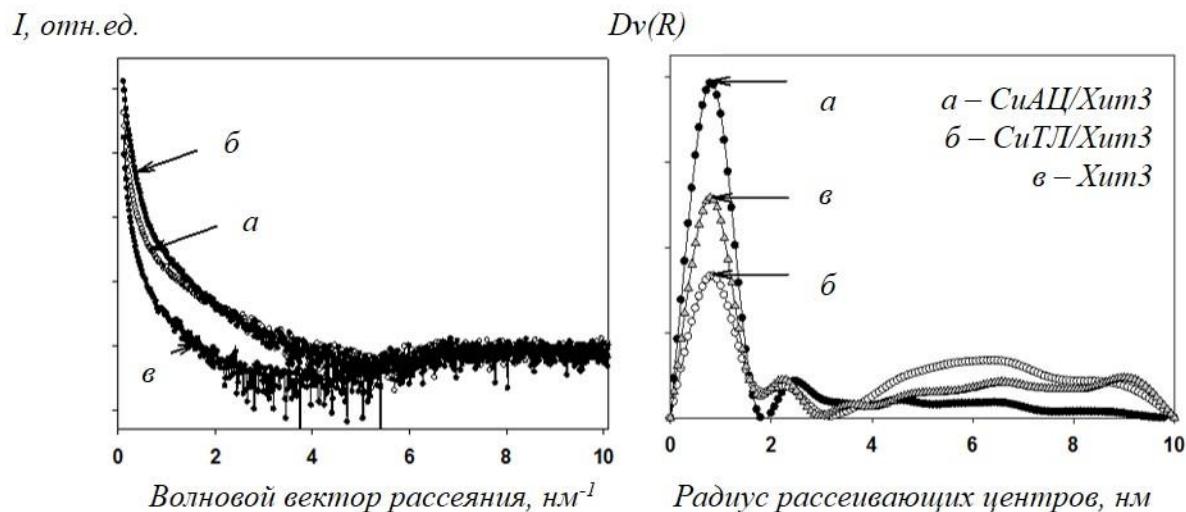


Рисунок 4. Кривые МУР рассеяния (слева) и объемные функции распределения характеристических радиусов рассеивающих центров (справа) для Сu-содержащих композитов хитозана.

Центральное рассеяние можно представить как рассеяние на структурных неоднородностях, которые в случае композитов представляют собой сумму рассеяния от неоднородностей полимерной матрицы и НЧ металла. Информация об объемных функциях распределения наночастиц  $D_V(R)$  металлов в матрице хитозана была получена с помощью анализа разностных кривых, полученных вычитанием рассеяния исходной матрицы хитозана из кривой рассеяния композита. Объемные функции распределения радиусов частиц Сu в композитах показаны на

рисунке 4. Совпадение основной фракции (максимумы кривых) всех рассчитанных функций распределения по размерам отражает тот факт, что НЧ Cu со средним радиусом 2 нм заполняют поры хитозана с этим размером. В таблице 2 приведены основные морфологические параметры для Ag- и Au-содержащих композитов хитозана: объемные доли фракций, максимумы и полуширины распределений.

Таблица 2. Морфологические параметры частиц ( $V_1$  и  $V_2$  – объёмные доли фракций (%),  $R_1$  и  $R_2$  – максимумы распределений характеристических радиусов рассеивающих центров (нм),  $\chi^2$  – полуширина распределения частиц (нм)) и средний диаметр кристаллитов ( $d_{OKP}$ , нм) в композитах и исходных матрицах.

Композит	$V_1$ , %	$R_1 / \chi^2$ , нм	$V_2$ , %	$R_2 / \chi^2$ , нм	$d_{OKP}$ , нм
Хит2	14	12,2 / 17,9	17 69	53,2 / 24,9 88,1 / 25,5	–
AgАЦ/Хит2	74	14,7 / 7,8	26	37,9 / 14,4	16
AgИП/Хит2	95	22,8 / 10,1	5	45,5 / 6,5	17
AuАЦ/Хит2	85	10,8 / 5,8	15	37,2 / 13,4	9
Хит1	59	32,2 / 16,0	37 4	96,2 / 30,5 37,2 / 20,1	–
AgИП/Хит1	67	13,2 / 8,9	33	51,6 / 18,9	14
AuТА/Хит1	72	10,2 / 6,5	28	34,3 / 15,9	15

Композиты демонстрируют сходные формы широких асимметричных функций распределения, которые содержат две основные объемные фракции металлических НЧ. Согласно ПЭМ, в композитах регистрируются индивидуальные частицы с диаметром порядка нескольких нанометров. Таким образом, зарегистрированные фракции представляют собой агломераты, образованные в совокупности от единиц до нескольких десятков отдельных частиц, причем размер этих агломератов сопоставим с размерами пор в исходных образцах хитозана. Анализ кривых МУРР позволил установить несколько структурных особенностей в формировании металлосодержащих порошковых композитов хитозана. Во-первых, НЧ Ag имеют большую тенденцию к образованию агрегатов, чем НЧ Au и Cu. Во-вторых, использование различных типов хитозана приводит к примерно одинаковому среднему размеру фракции мелких частиц, в то время как доля крупных частиц изменяется. В-третьих, металлические частицы стабилизируются в микро- и мезопорах полисахарида.

На дифрактограммах Ag- и Au-содержащих композитов регистрируются пики, характерные для соответствующих металлических фаз Ag и Au, не содержащих оксидов металлов (рисунок 5а, б). В случае Cu-содержащих композитов (рисунок 6в) рефлексы кристаллических

фаз Си и  $\text{Cu}_2\text{O}$  регистрируются только для композита, полученного с помощью органозоля СиТЛ. Идентифицировать рефлексы в случае композита, полученного с использованием органозоля СиАЦ, не представляется возможным ввиду их низкой интенсивности и сильного уширения.

Сравнительный анализ дифрактограмм исходных полисахаридов и их металлосодержащих композитов показал, что включение НЧ металлов не приводит к изменениям в надмолекулярной структуре биополимеров. Для металлических частиц в композитах была произведена оценка среднего диаметра кристаллитов согласно формуле Шеррера (см. таблица 2).

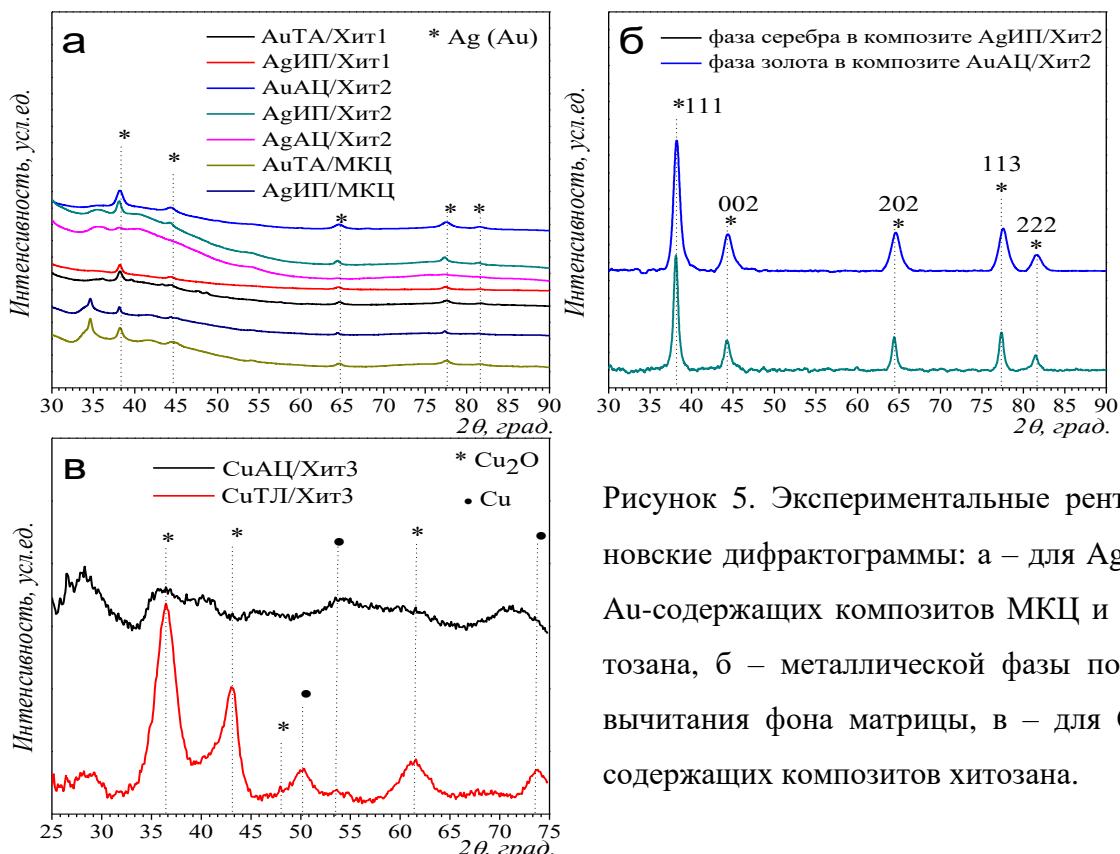


Рисунок 5. Экспериментальные рентгеновские дифрактограммы: а – для Ag- и Au-содержащих композитов МКЦ и хитозана, б – металлической фазы после вычитания фона матрицы, в – для Си-содержащих композитов хитозана.

Информация об электронном состоянии и локальном окружении атомов меди в композитах была получена с помощью рентгеноабсорбционной спектроскопии XANES/EXAFS (рисунок 6). Форма тонкой структуры и энергетические положения краев поглощения XANES спектра для композита СиТЛ/Хит3 (рисунок 6, слева) указывают на два состояния Cu и  $\text{Cu}_2\text{O}$  с оценочными относительными концентрациями около 35% и 65% соответственно. Данные EXAFS спектроскопии подтверждают эти выводы (см. рисунок 6, справа). В композите, полученном с помощью органозоля СиАЦ, медь преимущественно присутствует в окисленном состоянии  $\text{Cu}^{2+}$  и находится в октаэдрическом окружении из атомов кислорода без выраженного дальнего порядка. Согласно результатам XANES спектроскопии наиболее близким по форме и энергетическому положению края поглощения к спектру меди в композите СиАЦ/Хит3 является реперный спектр малахита ( $\text{Cu}_2(\text{CO}_3)(\text{OH})_2$ ). Это может указывать на возможную координацию НЧ меди гидроксильными группами хитозана.

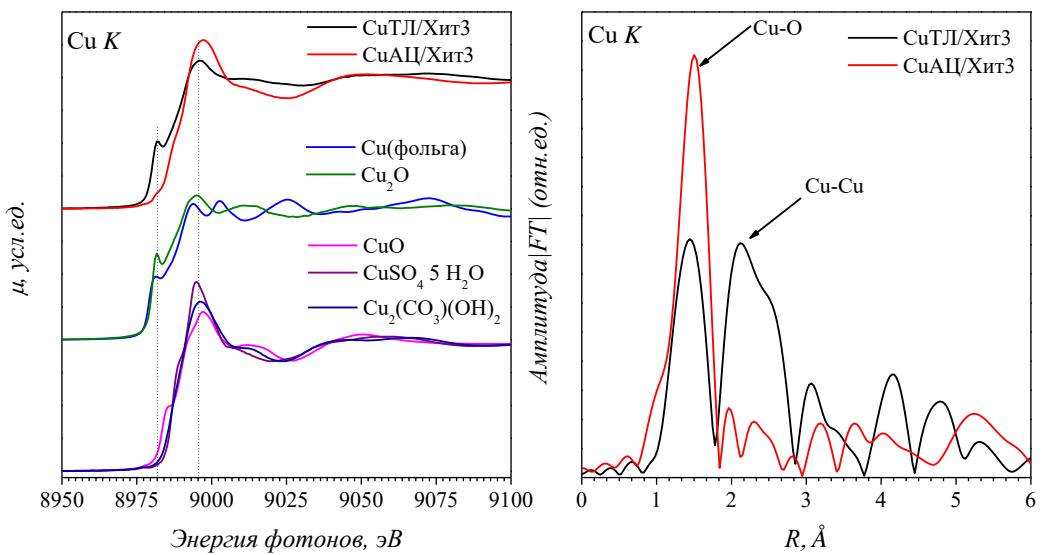


Рисунок 6. Данные рентгеноабсорбционного анализа XANES/EXAFS: спектры XANES вблизи К-края поглощения для меди в композитах (слева) и кривые PPA – функции радиального распределения атомов локального окружения меди, полученные из спектров EXAFS.

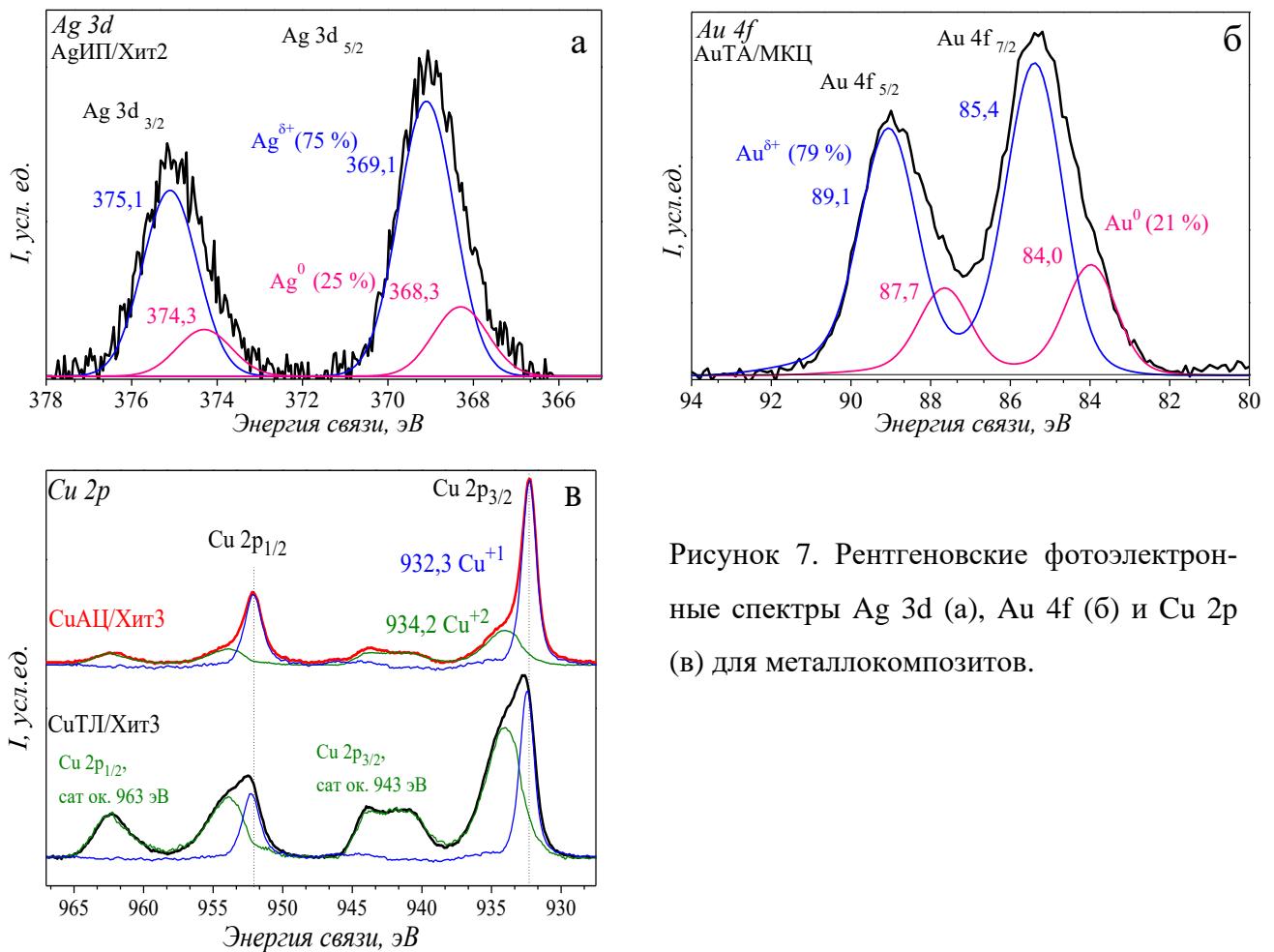


Рисунок 7. Рентгеновские фотоэлектронные спектры Ag 3d (а), Au 4f (б) и Cu 2p (в) для металлокомпозитов.

Для определения химического состояния металла на поверхности композитов был применен метод РФЭС. На рисунке 7 приведены Ag 3d, Au 4f и Cu 2p спектры и их разложение на компоненты для композитов. Вне зависимости от природы биополимерной матрицы и природы используемого органического растворителя спектры характеризуются одинаковой формой и близкими положениями сигналов. Спектры Ag 3d и Au 4f (рисунок 7а, б) могут быть описаны в виде суммы двух спин-орбитальных дублетов с энергиями связи, характерными для нульвалентного состояния металла ( $M^0$ ) и окисленного состояния металла ( $M^{\delta+}$ ) с относительными концентрациями 21–25 % и 75–79% соответственно. Энергии связи и Оже-параметры спектров Cu 2p (рисунок 7в) очень близки, что свидетельствует о сходных химических состояниях металла в композитах. Спектры содержат сателлитные пики с энергиями связи около 943 эВ и 963 эВ, соответствующие состоянию  $Cu^{2+}$ . Состояние  $Cu^+$  было идентифицировано в соответствии с энергией связи пика Cu 2p<sub>3/2</sub> и модифицированного параметра Оже. Концентрация  $Cu^{2+}$  составляет 10,74% и 4,82%, тогда как концентрация  $Cu^+$  составляет 3,58% и 5,51% для композитов CuАЦ/Хит3 и CuТЛ/Хит3 соответственно.

Для Cu-содержащих композитов хитозана были проведены биологические испытания *in vitro* по установлению их фунгицидной активности<sup>1</sup> против растительных патогенов *Rhizoctonia Solani* и *Sclerotium rolfsii*. Установлено, что композиты снижают мицеллярный рост обоих патогенных грибов практически во всем диапазоне используемых концентраций. Самый высокий уровень ингибирования как против *R. Solani*, так и против *S. Rolfsii* наблюдался с использованием больших концентраций композита, полученного с помощью золя CuАЦ (рисунок 8).

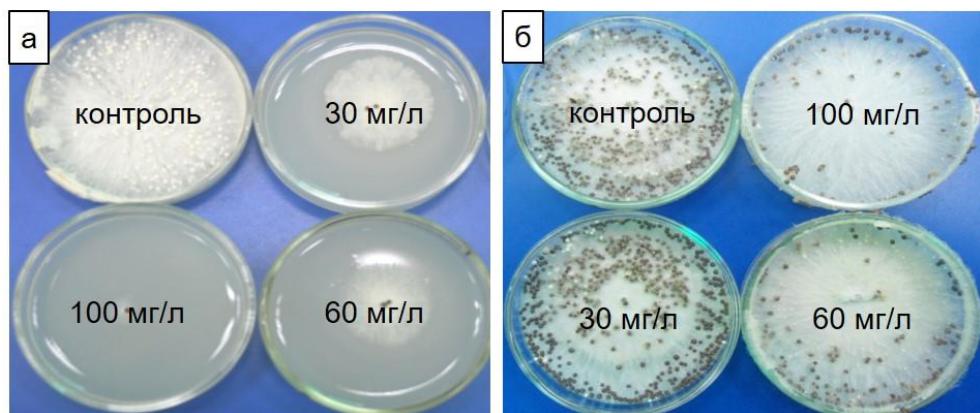


Рисунок 8. Влияние различных концентраций CuАЦ/Хит3 на мицеллярный рост *S. Rolfsii* (а) и на формирование склероций *R. Solani* (б).

<sup>1</sup>Микробиологические испытания проводились в научно-исследовательском институте патологии растений на кафедре исследований болезней хлопчатника исследовательского центра сельского хозяйства (Гиза, Египет) под руководством проф. К.А. Abd-Elsalam в рамках совместно проводимых исследований.

**Четвертая глава** посвящена получению новых Ag-содержащих аэрогелей на основе полисахаридов хитозана и МКЦ. Для формирования аэрогелей использовали известный в литературе подход, сочетающий в себе стадии растворения полисахарида, гелеобразования, замены растворителя и экстракции жидкой фазы из геля с помощью СК СО<sub>2</sub>. Предложенная в работе схема получения композитов предусматривает использование в качестве прекурсоров металлосодержащих порошковых композитов, полученных с помощью МПС (рисунок 9).

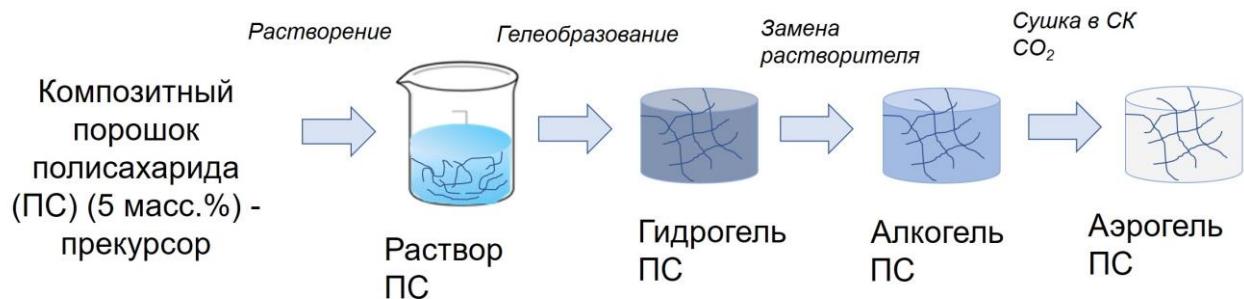


Рисунок 9. Схема получения Ag-содержащих аэрогелей полисахаридов.

Данный подход для получения металлоксодержащих полисахаридных аэрогелей, сочетающий МПС, золь-гель процедуру и сушку в СК CO<sub>2</sub>, применен впервые. В качестве растворителя для целлюлозы использовали водный раствор гидроксида натрия, а для хитозана – водный раствор щавелевой кислоты. В таблице 3 представлена информация о приготовленных в работе полисахаридных аэрогелях.

Таблица 3. Основные условия получения полисахаридных аэрогелей и их шифры.

Шифр	Композитный по-рошок – прекурсор	Условия получения
ХИТ_АЭРО	Хит2	Растворитель: водный раствор 0,7 М щавелевой кислоты Условия растворения: 80 °C, 1 час Условия гелеобразования: 22 °C, 24 ч
AgИП/ХИТ_АЭРО	AgИП/Хит2	
AgАЦ/ХИТ_АЭРО	AgАЦ/Хит2	
МКЦ_АЭРО	МКЦ	Растворитель: водный раствор 8 масс. % гидроксида натрия Условия растворения: -6 °C, 2 часа Условия гелеобразования: 60 °C, 1 ч
AgИП/МКЦ_АЭРО	AgИП/МКЦ	

Установлено, что содержание металла в полисахариде не изменяется в результате многостадийного процесса получения пористого материала, то есть НЧ эффективно стабилизированы матрицей полисахарида. На дифрактограммах композитных аэрогелей (рисунок 10) регистриру-

ются рефлексы, характерные для ГЦК решетки Ag. Для металлических частиц в материалах была проведена оценка среднего диаметра кристаллитов согласно формуле Шеррера (см. таблица 4). При переходе от металлокомпозитных порошков хитозана к аэрогелям наблюдается увеличение среднего размера кристаллитов Ag. В случае рассмотрения композитов на основе МКЦ такой тенденции не наблюдается и средний размер кристаллитов Ag составляет 17 нм, как для порошковых композитов, так и для аэрогеля, полученного из него.

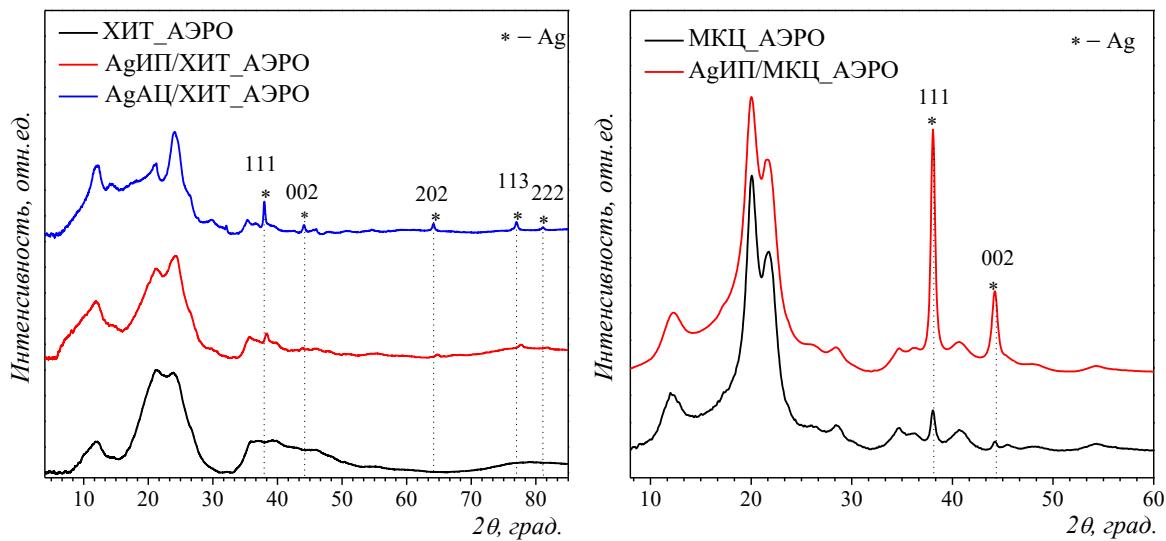


Рисунок 10. Экспериментальные рентгеновские дифрактограммы для композитных аэрогелей на основе хитозана и МКЦ.

На рисунке 11 приведены ПЭМ микрофотографии НЧ Ag в аэрогелях хитозана и целлюлозы. В темном поле для композитных аэрогелей на основе хитозана регистрируется фракция частиц со средним диаметром до 4 нм (также как и для порошковых композитов) и небольшое количество более крупных частиц с диаметром до 25 нм. Для композита AgIP/MKC\_AERO регистрируются частицы Ag с диаметром от 10 нм до 20 нм, фракция частиц с диаметром не более 4 нм, характерная для порошкового прекурсора AgIP/MKC, не видна.

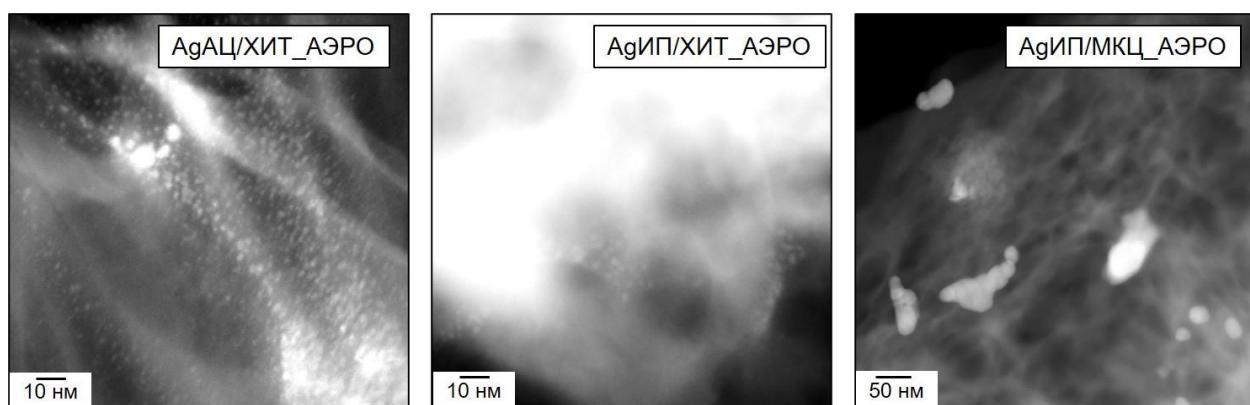


Рисунок 11. Микрофотографии ПЭМ в темном поле НЧ Ag в композитных аэрогелях.

Дополнительная информация о размерах НЧ серебра в аэрогелях полисахаридов была получена из анализа кривых МУРР. Согласно результатам моделирования, композиты на основе хитозана демонстрируют сходные формы широких асимметричных функций распределения, которые содержат две основные объемные фракции частиц. В таблице 4 приведены основные морфологические параметры для частиц Ag в порошковых композитах и аэрогелях хитозана.

Таблица 4. Морфологические параметры частиц ( $V_1$  и  $V_2$  – объёмные доли фракций (%),  $R_1$  и  $R_2$  – максимумы распределений характеристических радиусов рассеивающих центров (нм),  $\chi^2$  – полуширина распределения частиц (нм)) и средний диаметр кристаллитов серебра ( $d_{OKP}$ , нм) в аэрогелях.

Композит	$V_1$ , %	$R_1 / \chi^2$ , нм	$V_2$ , %	$R_2 / \chi^2$ , нм	$d_{OKP}$ , нм
AgАЦ/ХИТ	74	14,7 / 7,8	26	37,9 / 14,4	16
AgАЦ/ХИТ_АЭРО	92	7,7 / 3,6	8	15,6 / 1,8	29
AgИП/ХИТ	95	22,8 / 10,1	5	45,5 / 6,5	17
AgИП/ХИТ_АЭРО	46	7,1 / 3,5	54	33,3 / 25,5	26

Согласно результатам моделирования экспериментальных кривых МУРР средний радиус НЧ серебра в композитах на основе МКЦ составил около 11 нм, с дисперсией 50 % как для порошкового композита (AgИП/МКЦ), так и для аэрогеля, сформированного из него (AgИП/МКЦ\_АЭРО). В результате сравнения размерных характеристик НЧ в порошковых композитах и аэрогелях хитозана, полученных с использованием органозоля серебра в АЦ, видно, что средний размер частиц первой и второй фракций для аэрогелей уменьшается, в отличие от порошков. Для НЧ Ag, синтезированных в среде ИП, наблюдается уменьшение среднего размера частиц для первой объемной фракции и увеличение общей объемной доли более крупных частиц. Таким образом, можно сделать вывод, что природа органического растворителя влияет на структуру агрегатов НЧ и их способность редиспергировать в процессе получения аэрогелей. РФЭС анализ поверхности пористых металлоконтактирующих композитов хитозана и МКЦ показал, что концентрация Ag в приповерхностной области существенно уменьшается по сравнению с концентрацией в исходных прекурсорах. В то время как в результате рентгенофлуоресцентного анализа, установлено, что концентрация металла в объеме аэрогеля такая же, как и в порошковом прекурсоре. Это указывает на капсулирование металла в более глубоких слоях материала (больших, чем информационная глубина РФЭС). Для аэрогелей хитозана, содержащих НЧ Ag, зарегистрирован результат, связанный с появлением двух новых состояний азота в спектрах N 1s по сравнению с порошковыми композитами. Появление пика при 401,2–402,1 эВ можно отнести к взаимодействию НЧ Ag с азотсодержащими функциональными группами хитозана.

Морфологию аэрогелей изучали с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). На рисунке 12 представлены типичные микрофотографии СЭМ аэрогелей.

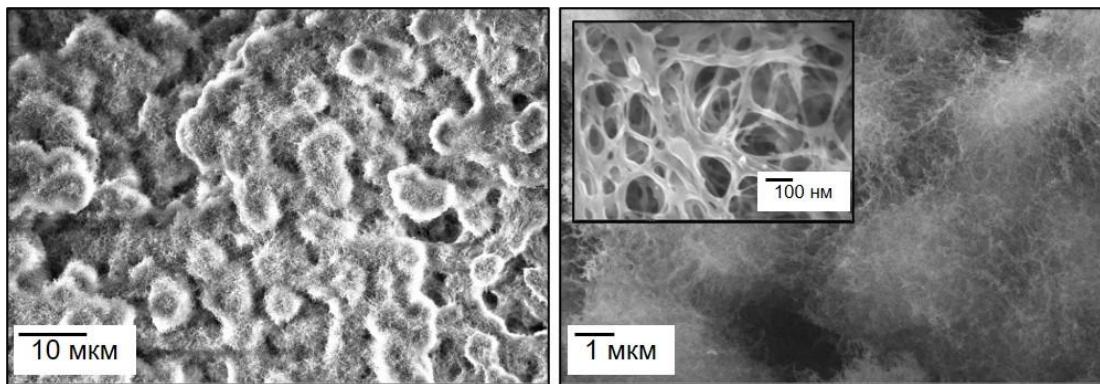


Рисунок 12. Микрофотографии СЭМ аэрогелей хитозана.

Аэрогели имеют фибрillярную структуру с диаметрами фибрилл порядка 10–20 нм. В случае аэрогелей хитозана фибриллы склонны образовывать более крупные глобулоподобные структуры с диаметром от 5 мкм до 10 мкм. Сравнительный анализ СЭМ изображений аэрогелей, исходных и содержащих НЧ Ag, показал, что присутствие металла не оказывает существенного влияния на морфологию аэрогелей.

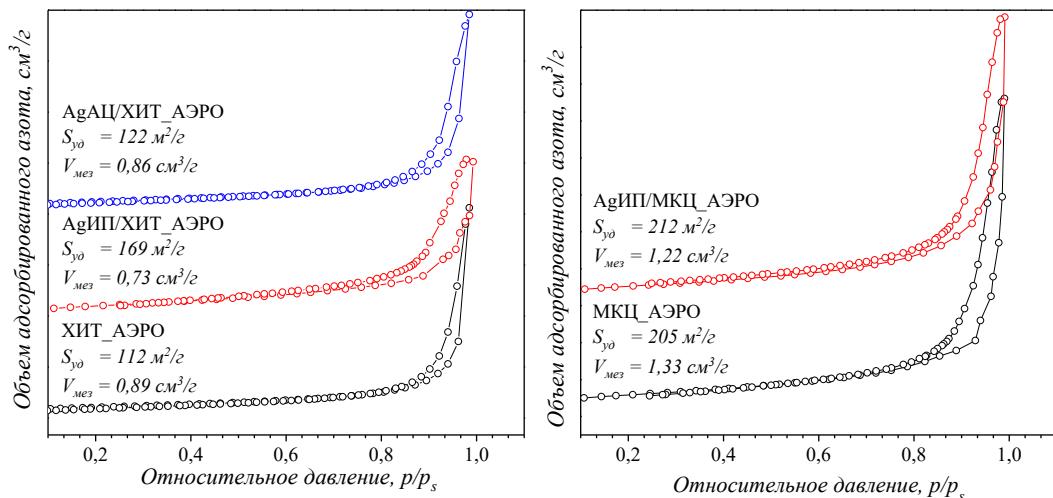


Рисунок 13. Изотермы адсорбции–десорбции азота для полученных в работе аэрогелей на основе полисахаридов.

Текстурные свойства аэрогелей были изучены с помощью метода низкотемпературной адсорбции азота. Изотермы, зарегистрированные для всех полученных в работе аэрогелей, изображены на рисунке 13. Наличие петли гистерезиса указывает на изотерму IV типа, характерную для объектов с мезопористой структурой. Величина удельной поверхности ( $S_{y0}$ ), рассчитанная согласно модели Брунауэра-Эммета-Теллера, составляет более 200  $m^2/g$  и 100  $m^2/g$

для аэрогелей на основе МКЦ и хитозана соответственно. Суммарный объем мезопор аэрогелей ( $V_{\text{мез}}$ ), рассчитанный согласно модели Баррета-Джойнера-Халенды, составляет 0,73–1,33 см<sup>3</sup>/г. Для Ag-содержащих аэрогелей удельная площадь поверхности увеличивается по сравнению с чистыми аэрогелями, а суммарный объем мезопор уменьшается, что может указывать на стабилизацию НЧ Ag в порах аэрогеля.

**В пятой главе** рассматривается получение новых материалов биомедицинского назначения на основе коллаген-хитозановой (КолХит) матрицы (марки «Коллахит-Г», ТУ 9393-003-26-25-29-86-2000), ибуuproфена (ИФ) и НЧ Ag и Au.

Первый раздел главы посвящен Ag- и Au-содержащим коллаген-хитозановым композитам. Введение металла было выполнено пропиткой матрицы КолХит органозолями металлов, приготовленными МПС. Содержание металла в полученных композитах согласно рентгенофлуоресцентному анализу составило 6,0 масс. %.

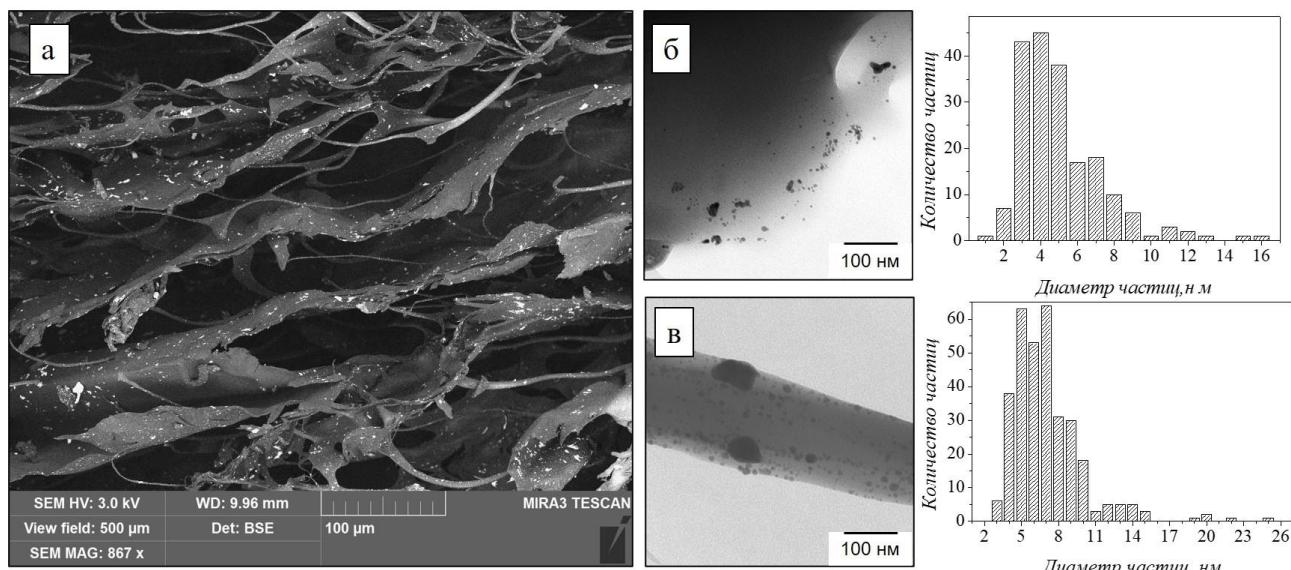


Рисунок 14. Микрофотографии СЭМ и ПЭМ для металлосодержащих композитов на основе КолХит: а – СЭМ изображение слоистой структуры композитного материала на основе КолХит; б – ПЭМ изображение и гистограмма распределения частиц по размерам для НЧ Au в композите Au/КолХит; в – ПЭМ изображение и гистограмма распределения частиц по размерам для НЧ Ag в композите Ag/КолХит.

На рисунке 14 показаны СЭМ изображения КолХит, содержащего НЧ металлов. КолХит имеет слоистую структуру, образованную полимерными волокнами с микрополостями. Методом РДА в композитах зарегистрированы фазы нульвалентного металла. Размер кристаллитов в составе композитных материалов, оцененный по уширению наиболее интенсивных пиков согласно формуле Шеррера, составил: 10,5 нм (Au/КолХит) и 20,2 нм (Ag/КолХит). Согласно анализу ПЭМ изображений частицы являются сферическими и равномерно распределены в

объеме материала. Для Ag/КолХит характерно более широкое распределение частиц по размерам, чем для Au/КолХит.

Методом РФЭС установлено, что для исходного КолХит энергия связи N 1s составляет 399,8 эВ, тогда как для Au/КолХит и Ag/КолХит она увеличивается до 400,0 эВ и 400,1 эВ соответственно. Сдвиг максимума пика N 1s в сторону большей энергии может быть связан с уменьшением электронной плотности на азотсодержащих группах полимерной матрицы вследствие взаимодействия с поверхностью НЧ металла. Таким образом, можно предположить, что азотсодержащие группы стабилизируют металлические НЧ посредством донорно-акцепторного взаимодействия, где в роли донора выступают азотсодержащие группы, а акцептора – частицы металла. Наиболее близкая к 399,8 эВ энергия связи, с учетом возможных типов атомов азота в структуре КолХит, отвечает энергии связи атомов азота в амидной группе (399,77–399,96 эВ), которую могут содержать как коллаген (пептидные связи), так и хитозан (амидная группа в составе ацетилированных фрагментов D-глюкозамина).

Энергии связей, наблюдаемые в спектрах Au 4f и Ag 3d для НЧ Au и Ag в металлосодержащих композитах КолХит, характерны для нульвалентного состояния металла. Вместе с тем, для НЧ Au в композите Au/КолХит зарегистрирована зависимость формы спектров Au 4f от напряжения смещения, что указывает на появление второго состояния металла. Таким образом, фотоэлектронный спектр Au 4f может быть описан в виде суммы двух спин-орбитальных дублетов с ЭС 85,5 эВ и 89,2 эВ (нульвалентное состояние) и 83,8 эВ и 87,5 эВ (частично окисленное состояние), с относительными концентрациями 16% и 84% соответственно.

Второй раздел главы посвящен разработке методики получения композитного материала на основе КолХит матрицы, содержащей НЧ Ag и ибuprofen (ИФ). Введение лекарственного препарата осуществляли импрегнацией в среде СК CO<sub>2</sub>, которую отличает нетоксичность и экологичность.

На первом этапе были подобраны условия импрегнации ИФ в матрицу КолХит. ИФ практически нерастворим в водных средах, но обладает хорошей растворимостью в СК CO<sub>2</sub>. Оптимальными условиями импрегнации, приводящими к максимальной загрузке препарата, являются следующие параметры: 40 °C и 150 атм. Были получены два материала КолХит/ИФ с близким содержанием ибuproфена: содержание ИФ внутри матрицы после декомпрессии составило 2,47 ммоль/г (51 масс. %) и 1,97 ммоль/г (41 масс. %). По-видимому, относительно высокие значения загрузки ИФ обусловлены не только большой удельной площадью поверхности и аморфной природой матрицы КолХит, но и эффективной стабилизацией ИФ внутри матрицы с помощью водородных связей и кислотно-основных взаимодействий между карбоксильными группами ИФ и функциональными группами матрицы.

Для придания противомикробных свойств в материал вводили НЧ Ag, полученные методом МПС. Установлена наиболее эффективная последовательность введения добавок в КолХит

для приготовления материала с большей загрузкой ИФ, а именно последовательное модифицирование ИФ и затем органозолем AgИП. Содержание Ag в конечном материале КолХит/ИФ/AgНЧ составило 5,2 масс. %, а ИФ 41 масс. %. РД анализ показал, что ибупрофен подвергается частичной аморфизации во время процедуры импрегнации в сверхкритической среде, а введение Ag приводит к его полной аморфизации.

В работе был изучен процесс высвобождения ИФ<sup>2</sup> из чистой матрицы КолХит (КолХит/ИФ) и матрицы, содержащей AgНЧ (КолХит/ИФ/AgНЧ), в фосфатном буфере с pH 7,4 и при 37 °C. Кинетические кривые зависимости высвобождения ИФ от времени  $M_t/M_\infty = f(t)$ , где  $M_t$  – выход ибупрофена ко времени  $t$  (г),  $M_\infty$  – предельный выход (начальное содержание ИФ, г), построенные из данных УФ-спектроскопии, представлены на рисунке 15а.

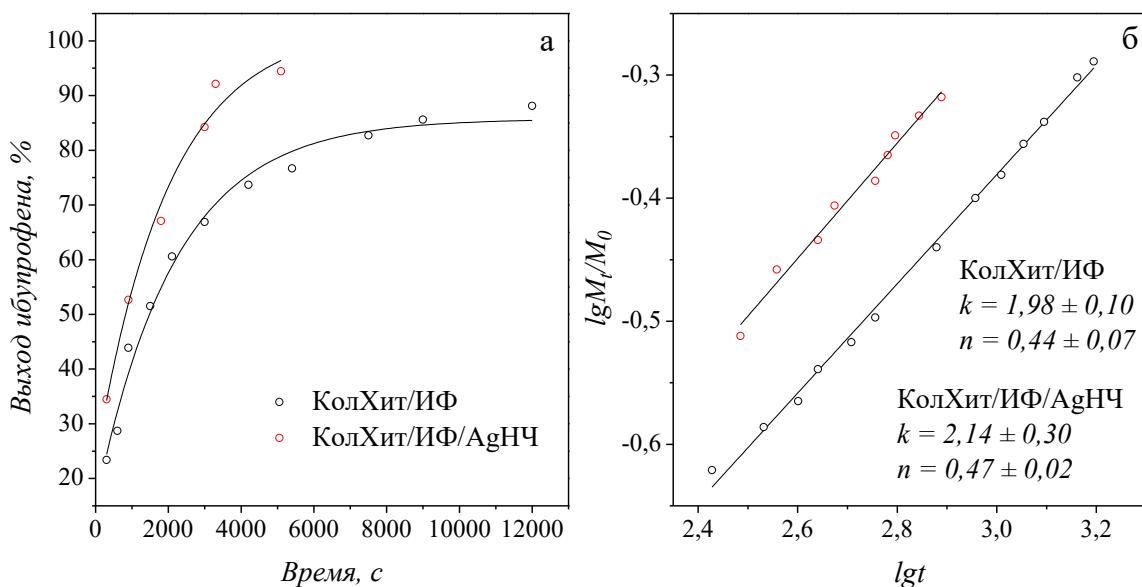


Рисунок 15. Исследование кинетики выхода ИФ в фосфатный буфер из матриц КолХит: а – зависимость выхода (%) *in vitro* ибупрофена от времени пребывания матрицы КолХит в фосфатном буфере с pH 7,4; б – линейная аппроксимация экспериментальных данных выхода ИФ из КолХит с использованием модели Ритгера-Пеппаса.

Для выяснения диффузионного характера использовалась модель Ритгера-Пеппаса. Эта модель использует уравнение  $M_t/M_\infty = kt^n$ , где  $k$  – константа выхода (скорости выхода), заданная геометрией и структурой матрицы,  $n$  – показатель степени, характеризующий механизм диффузии. Для аппроксимации использовалась логарифмическая форма уравнения:  $\lg(M_t/M_\infty) = \lg k + n \lg t$ . На рисунке 15б показана аппроксимация экспериментальных данных по модели Ритгера-Пеппаса в диапазоне 0–2100 с и параметры выхода ИФ в объем раствора, определенные согласно этой аппроксимации. Согласно модели, при  $n < 0,5$  диффузия подчиняется закону Фика и является нормальной (коэффициент диффузии  $D = \text{const}$  и не зависит от концентрации ИФ).

<sup>2</sup>Данные были получены и проанализированы совместно с к.х.н. Э.Е. Сайд-Галиевым в рамках совместно проводимых исследований.

При  $0,5 < n < 1$  диффузия не подчиняется закону Фика и является аномальной ( $D = f(c)$ ). Таким образом, согласно модели Ритгера-Пеппаса на начальном этапе, выход ИФ в буферный раствор подчиняется закону Фика и НЧ Ag не меняют характер диффузии ИФ.

### Выводы диссертационной работы

1. Впервые показано, что метод металлопарового синтеза может быть успешно интегрирован в схемы получения металлосодержащих композитов на основе полисахаридов – хитозана и микрокристаллической целлюлозы.

2. Отработаны методики МПС для получения органозолей наночастиц Cu, Ag и Au: определены оптимальные пары металл/органический реагент и их мольные соотношения. Установлено, что в качестве дисперсионной среды предпочтительно использовать: для получения НЧ Cu – ацетон и толуол с мольным соотношением 1:400; для получения НЧ Ag – изопропанол и ацетон с мольным соотношением 1:500 – 1:2200; для получения НЧ Au – триэтиламин и ацетон с мольным соотношением 1:1600 – 1:3000.

3. Впервые в результате модифицирования хитозана и микрокристаллической целлюлозы органозолями Cu, Ag и Au получены новые металлокомпозитные материалы с содержанием металла 0,2 – 5,1 масс. %. Установлено, что распределения наночастиц в композитах по размерам имеют ассиметричный вид и содержат доминирующую фракцию сферических индивидуальных частиц со средними размерами 2,0 нм для Cu в ацетоне и толуоле, 2,5 нм для Ag в изопропаноле, 2,0 нм для Au в триэтиламине и 4,0 нм для Au в ацетоне.

4. Установлено, что независимо от природы органического растворителя и металла, а также типа использованного полисахарида металлические частицы в композитах преимущественно рентгеноаморфны, стабилизированы в микро и мезопорах полимеров и характеризуются наличием двух электронных состояний в приповерхностной области. В Cu-содержащих системах регистрируются два окисленных состояния металла  $Cu^+$  и  $Cu^{2+}$  с относительными концентрациями 25 – 53% и 47 – 75% соответственно. Для Ag- и Au-содержащих композитов установлено, что наночастицы содержат металлы в состояниях  $M^0$  и  $M^{n+}$ , близкое к окисленному, с относительными концентрациями 20 – 25% и 75 – 80%.

5. Впервые предложены новые способы получения аэрогелей целлюлозы и хитозана с наночастицами Ag, включающие использование в качестве прекурсора металлосодержащих порошковых композитов, полученных методом МПС, и сушки в сверхкритической среде диоксида углерода. Исследована эволюция формирования пористых металлосодержащих нанокомпозитов. Показано, что аэрогели образованы сетью переплетенных фибрилл с диаметром 10 – 20 нм и характеризуются преимущественно мезопористой структурой с удельной поверхностью 112 – 212  $m^2/g$  и суммарным объемом пор 0,73–1,33  $cm^3/g$ . Установлено, что в полученных материалах содержатся как наночастицы Ag со средним размером около 4 нм, так и образованные индивидуальными частицами агрегаты большего размера, стабилизированные в мезопорах

аэрогелей. Установлено, что наночастицы металла равномерно распределены в объеме материала и не оказывают существенного влияния на морфологию материалов при их формировании.

6. Предложен новый способ получения материала биомедицинского назначения на основе коллаген-хитозановой матрицы, содержащий наночастицы Ag и лекарственный препарат ибупрофен. Исследована кинетика выхода ибупрофена в фосфатном буфере с pH 7,4 при 37 °C. Установлено, что диффузия ибупрофена в раствор подчиняется закону Фика и наночастицы Ag не изменяют характер диффузии.

7. Продемонстрирована фунгицидная активность композитов хитозана с наночастицами Cu. Установлено, что композиты замедляют мицелярный рост патогенных грибов *Rhizoctonia Solani* и *Sclerotium rolfsii*.

#### **Содержание диссертации изложено в следующих основных публикациях**

1. **M. S. Rubina**, A. Y. Vasil'kov, A. R. Khokhlov, E. E. Kamitov, Y. V. Zubavichus, A. V. Naumkin. Hybrid materials based on chitosan modified with metal nanoparticles: a combined XPS and EXAFS study. // 30 European conference on surface science, Antalya, Turkey. Book of abstracts. – 2014. – P. 464.

2. А. Ю. Васильков, **М. С. Рубина**, А. В. Наумкин, Я. В. Зубавичус, О. А. Белякова, Ю. В. Максимов, В. К. Имшенник. Металлсодержащие системы на основе хитозана и коллаген-хитозанового композита. // Изв. АН, Сер. хим. – 2015. – № 7. – С. 1663–1670.

3. A. Y. Vasil'kov, **M. S. Rubina**, A. A. Gallyamova, A. V. Naumkin, M. I. Buzin, G. P. Murav'eva. Mesoporous material from microcrystalline cellulose with gold nanoparticles: a new approach to metal-carrying polysaccharides. // Mendeleev Commun. – 2015. – V. 25. – P. 358-360.

4. **М. С. Рубина**, Т. В. Будтова, А. В. Наумкин, А. С. Ткаченко, А. Ю. Васильков. Новый синтез и свойства гибридного наноматериала на основе ультрапористой целлюлозы. VII Научно-практическая конференция с международным участием «Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технология, инновации», Зеленоградск, Россия. Тезисы докладов. Тезисы докладов. — 2015. — УДМ-17.

5. **M. S. Rubina**, E. E. Kamitov, Y. V. Zubavichus, G. S. Peters, A. V. Naumkin, S. Suzer, A. Y. Vasil'kov. Collagen-chitosan scaffold modifying with Au and Ag nanoparticles: synthesis, structure and properties. // Appl. Surf. Sci. – 2016. – V. 366. – P. 365-371.

6. **M. S. Rubina**, A. Y. Vasil'kov, A. V. Naumkin, E. V. Shtykova, S. S. Abramchuk, M. A. Alghuthaymi, K. A. Abd-Elsalam. Synthesis and characterization of chitosan-cooper nanocomposites and their fungicidal activity against two sclerotia-forming plant pathogenic fungi. // Journal of Nanostructure Chemistry. – 2017. – V. 7. – P. 249-258.

7. K. A. Abd-Elsalam, A. Y. Vasil'kov, E. E. Said-Galiev, **M. S. Rubina**, A. R. Khokhlov, A. V. Naumkin, E. V. Shtykova, M. A. Alghuthaymi. Bimetallic blends and chitosan nanocomposites: novel

antifungal agents against cotton seedling damping-off. // Eur. J. Plant Pathol. – 2017. – V. 25. – P. 1–16.

8. E. E. Said-Galiev, **M. S. Rubina**, A. V. Naumkin, N. S. Ikonnikov, A. Y. Vasil'kov. Получение нового материала на основе коллаген-хитозанового композита и ибупрофена в сверхкритической среде. // Доклады АН. – 2018. – Т. 482. – С. 172–176.

9. E. E. Said-Galiev, **M. S. Rubina**, A. Y. Vasil'kov, A. V. Naumkin, A. R. Khokhlov, K. A. Abd-Elsalam. Formation of the multifunctional metal-polymer composite with antiseptic, anesthetic and bactericidal properties by green technologies. // AIP Conference Proceedings. – 2018. – V. 1981. – P. 1–4.

10. A. Y. Vasil'kov, A. V. Naumkin, **M. S. Rubina**, M. A. Alghuthaymi, K. A. Abd-Elsalam. Copper-chitosan nanocomposites: metal vapor synthesis, spectroscopic characterization and antifungal activity. // International Multidisciplinary Scientific GeoConference Surveying Geology and Mining Ecology Management, SGEM. – 2018. – V. 18. – P. 139–146.

11. **M. S. Rubina**, A. V. Naumkin, A. Y. Vasil'kov. Chitosan-based films with silver nanoparticles prepared using metal vapor synthesis. // Journal of International Scientific Publications: Materials, Methods and Technologies. – 2018. – V. 12. – P. 100–109.

12. **M. S. Rubina**, I. V. Elmanovich, A.V. Shulenina. Structural characterization of novel chitosan and cellulose-based composite materials with silver nanoparticles prepared via eco-sustainable approach. // Participants' abstracts of RACIRI summer school 2018 "From basic science applications to technologies inspired by Nature", Rugen, Germany. Participants' abstracts. — 2018. — P. 61.

13. **M. S. Rubina**, E. E. Said-Galiev, A. V. Naumkin, A. V. Shulenina, O. A. Belyakova, A. Y. Vasil'kov. Preparation and characterization of biomedical collagen–chitosan scaffolds with entrapped ibuprofen and silver nanoparticles. // Polym. Eng. Sci. — 2019. — V. 59. — P. 2479–2487.

14. A. Y. Vasil'kov, A. V. Naumkin, **M. S. Rubina**, T. I. Gromovskykh, M. A. Pigaleva. Hybrid materials based on metal-containing microcrystalline and bacterial cellulose: green synthesis and characterization. // International Multidisciplinary Scientific GeoConference Surveying Geology and Mining Ecology Management, SGEM. – 2019. – V. 19. – P. 199–206.

15. A.V. Shulenina, **M. S. Rubina**, G. S. Peters, A.Y. Vasil'kov. Small angle x-ray scattering examination of chitosan-based powders, films, and aerogels with silver or gold nanoparticles prepared using metal vapor synthesis. // International Conference "Chemistry of Organoelement Compounds and Polymers 2019", Moscow, Russia. Book of abstracts. — 2019. — P. 360.

16. **M. S. Rubina**, I. V. Elmanovich, A. V. Shulenina, G. S. Peters, R. D. Svetogorov, A. A. Egorov, A. V. Naumkin, A. Y. Vasil'kov. Chitosan aerogel containing silver nanoparticles: From metal-chitosan powder to porous material. // Polymer Testing. – 2020. – V. 86. – № 106481.