

Иванова В.Т.¹, Иванова М.В.¹, Сапурина И.Ю.², Бурцева Е.И.¹, Трушакова С.В.¹, Исаева Е.И.¹, Кириллова Е.С.¹, Степанова Н.В.¹, Осцерко Т.А.¹, Манькин А.А.¹

Сравнительное исследование углеродных нанотрубок и полимерных композитов, содержащих наночастицы серебра, в качестве сорбентов вирусов гриппа А и В

¹ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва; ²ФГБУН «Институт высокомолекулярных соединений» РАН, 199004, г. Санкт-Петербург

Проведено сравнительное исследование сорбции вирусов гриппа и фрагментов ДНК на углеродные и полианилиновые (ПАНИ) нанотрубки, композиты – ПАНИ-нанотрубки и гранулы с добавлением серебра (Ag) и без него. Установлено повышение сорбционной способности ПАНИ трубок при включении в них серебра в случае аллантаоисных вирусов гриппа А(H1N1), А(H3N2). Исследование сорбции вирусов гриппа в зависимости от параметров среды показало, что на процесс сорбции мало влияет температура среды в диапазоне 4–36°C. Наиболее активно процесс сорбции происходил в первые 15 мин контакта вируса с сорбентами в растворе. По совокупности свойств наиболее перспективным материалом для сорбции вирусов в водных растворах являются композиты ПАНИ-нанотрубок с содержанием серебра 30%.

Ключевые слова: сорбция вирусов гриппа; ДНК; углеродные нанотрубки; композиты полианилиновых нанотрубок и гранул с серебром.

Для цитирования: Вопросы вирусологии. 2015; 60(3): 25–30.

Ivanova V. T.¹, Ivanova M. V.¹, Sapurina I. Yu.², Burtseva E. I.¹, Trushakova S. V.¹, Isaeva E. I.¹, Kirillova E. S.¹, Stepanova N. V.¹, Osцерco T. A.¹, Manykin A. A.¹

Comparative study of carbon nanotubes and polymer composites with silver as sorbents of the influenza A and B viruses

¹Federal State Budgetary Institution «Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya», Ministry of Health of the Russian Federation, 123098, Moscow, Russia; ² Institute of Macromolecular Compounds, 199004, St. Petersburg, Russia

The comparative examination of the interaction of the influenza A and B viruses and fragments of DNA with the carbon nanotubes – composites of polyaniline (PANI) nanotubes and granules containing Ag and without Ag was performed. The increased absorption of the allantois viruses and DNA was demonstrated in composites with Ag. The influence of temperature in the range of 4–36°C was not found to be essential. The intensive absorption took place within the first 15 min of the contact with the sorbents. In total, the properties of the composites of PANI nanotubes + Ag 30% are the most promising for the influenza viruses and DNA absorption in water solutions.

Key words: influenza viruses; DNA; carbon nanotubes; composites of PANI nanotubes and granules with Ag.

Citation: Voprosy virusologii. 2015; 60(3): 25–30. (In Russ.)

For correspondence: Valeriya Ivanova, ScD; e-mail: valivanova1946@mail.ru

Received 23.05.13

Разработка новых сорбентов вирусов гриппа, позволяющих контролировать их распространение, в том числе водным путем, является актуальной задачей. С этой целью тестируются новые наноструктурированные материалы. Данное исследование является продолжением серии работ, посвященных созданию эффективных сорбентов для деконтаминации растворов от вирусов. Установлено, что представитель класса электропроводящих полимеров – полианилин (ПАНИ) способен сорбировать вирусы гриппа из водной среды [1]. Это подтверждается также результатами работы, в которой ПАНИ на магнитном носителе ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) использовали в качестве сенсора для детекции гемагглютинина вирусов гриппа А/Н5N1 [2]. Для селективного концентрирования при выявлении вирусов гриппа птиц А/Н5N1 предложен сложный композит, в состав которого наряду с полимерами входят несколько ионов металлов [3]. Поиск новых сорбентов идет в направлении модификации полимерных материалов наночастицами различных металлов и их

солей: никеля (Ni), золота (Au), титана (Ti) и серебра (Ag) [4–8].

В данной работе сопоставляется сорбционная способность различных наноструктурированных материалов по отношению к вирусам гриппа А и В. К ним относятся инертный углеродный материал в форме углеродных нанотрубок (УНТ), ПАНИ, состоящий из наночастиц со структурой трубок и гранул, а также тот же ПАНИ, модифицированный наночастицами серебра (ПАНИ-Ag). Все сорбенты состояли из наночастиц близких размеров. Выбор ПАНИ обусловлен обнаруженной ранее сорбционной активностью полимера по отношению к вирусам [1]. Представляло интерес выяснить влияние серебра, обладающего антибактериальными и антигрибковыми свойствами, на сорбционную способность ПАНИ, а также сопоставить свойства первых двух материалов с сорбционной активностью УНТ, имеющих аналогичную форму частиц, что и нанотрубки ПАНИ, но другую химическую природу.

Материалы и методы

Вирусы. Использовали эталонные штаммы вирусов гриппа А/Южная Каролина/02/2010 (H1N1)pdm09, антигенно родственных вирусу гриппа свиней; А/Висконсин/67/05(H3N2), А/Виктория/361/11(H3N2), А/Утка/Приморье/2621/01(H5N2), В/Малайзия/2506/04, В/Флорида/04/06 эволюционной линии В/Виктория/2/87 и В/Ямагата/16/88 соответственно из коллекции вирусов гриппа Центра экологии и эпидемиологии гриппа ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России.

Очищенные вирусы получали после концентрации аллантоисной вирусодержащей жидкости путем центрифугирования при 24 000 тыс. об/мин в течение 1 ч и последующей очистки также центрифугированием при 24 000 тыс. об/мин в градиенте концентрации сахарозы 20–40% (центрифуга L5-50 фирмы «Бекман»). Вирусы определяли в растворах по реакции гемагглютинации (РГА) с использованием взвеси 0,75% эритроцитов человека группы крови 0(I). Титры вирусов выражали в гемагглютинирующих единицах (ГАЕ). В работе исследовали также сорбцию альбумина сыворотки крови рогатого скота и фрагменты нуклеиновых кислот. Ампликоны – фрагменты ДНК получены при амплификации участков РНК генов современных штаммов вирусов гриппа А и В в полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием диагностических тест-систем ООО «ДНК-технология», Москва «Пан H1N1», «Influenza A virus», «Influenza B virus». Электрофорез фрагментов кДНК проводили в 2% агарозном геле в течение 1,5 ч при напряжении 80В; в качестве положительного контроля применяли контрольные образцы, входящие в тест-системы. Гели фотографировали и анализировали, используя трансиллюминатор ультрафиолетового света с длиной волны $\lambda = 254$ нм.

Сорбенты. Многостенные УНТ, полученные методом каталитического пиролиза углеводородов и очищенные от катализатора, приобретены у фирмы «ТАУНИТ» (Тамбов). УНТ имели диаметр 50–100 нм и длину несколько микрон, трубки использовали без дальнейшей очистки и модификации.

Нанотрубки ПАНИ, впервые описанные в работе [9], с наружным диаметром 100–200 нм и длиной несколько микрон получены методом окислительной полимеризации анилина под действием пероксида сульфата аммония в присутствии уксусной кислоты [10].

Композиционный сорбент ПАНИ-Ag получен путем модификации нанотрубок ПАНИ либо ПАНИ гранулярной морфологии с частицами серебра [11]. Нанесение серебра происходило в результате взаимодействия ПАНИ с азотнокислым серебром AgNO_3 в водной среде. Серебро восстанавливалось на поверхности ПАНИ в виде частиц диаметром 30–50 нм либо более крупных образований. Содержание серебра определялось по приросту массы компонента и составляло 30 и 70% ПАНИ-Ag массы сорбента (ПАНИ-Ag(30%) и ПАНИ-Ag(70%).

Электронно-микроскопические исследования выполняли с помощью сканирующего и просвечивающего микроскопов SUPR-55VP от «Zeiss» (Германия) и JSPM-5400 от «JEOL» (Япония).

Исследование адсорбции биологического материала (вирусов, альбумина, антител и кДНК) на сорбенты проводили по методу, разработанному и описанному в

публикации [1]. Параметры сорбции: навеска сорбента – 4–5 мг, объем раствора с образцом 200–300 мкл. Начальный гемагглютинирующий титр вируса в вирусодержащей жидкости, разведенной в физиологическом растворе (ФР), варьировал от 64 до 16 000 ГАЕ. Контакт биологических образцов с сорбентами длился от 10 до 60 мин при перемешивании на шейкере в диапазоне температур от 4 до 37°C. Сформированные комплексы, содержащие сорбенты и биологические объекты, центрифугировали при 2000 тыс. об/мин в течение 4 мин; надосадочную жидкость исследовали на наличие несвязанного биологического объекта, в случае вируса – в РГА. Осадок, содержащий сорбент с иммобилизованным вирусом, исследовали в экспериментах по десорбции вируса. Емкость сорбентов определяли как общее количество сорбированного на носителе вируса и выражали в ГАЕ на 1 мг носителя.

Десорбцию вируса с иммуносорбента проводили в ФР. Иммуносорбенты смешивали с растворами и инкубировали при 4 и 22°C в течение 1, 24, 48 ч. Затем иммуносорбенты осаждали и центрифугировали в течение 5 мин. Надосадочную жидкость исследовали на наличие вируса в РГА. В опытах по десорбции использовали концентрированные при ультрацентрифугировании и разведенные в ФР вирусы гриппа.

При исследовании сорбции сывороточных белков-антител сорбенты смешивали с раствором иммунной сыворотки в ФР. Контакт белков с сорбентом осуществлялся в течение 16 ч при 4°C, затем смесь центрифугировали при 2000 об/мин в течение 10 мин. Титр антител в растворе иммунной сыворотки до сорбции и после контакта с сорбентами (в надосадочной жидкости после центрифугирования) проверяли в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) с гомологичным вирусом.

Результаты и обсуждение

Морфология используемых сорбентов. На рис. 1 (а–г) приведены фотографии используемых в работе сорбентов, полученные методом электронной микроскопии. Частицы УНТ имеют диаметр 50–100 нм и длину несколько микрон. По данным производителя, удельная площадь поверхности материала составляет 300–600 м²/г. Материал пористый и поверхность частиц хорошо доступна для реагентов (см. рис. 1, а). Нанотрубки ПАНИ представляют собой частицы несколько большего диаметра 100–200 нм и микронной длины (см. рис. 1, б). Видно, что поверхность ПАНИ более шероховатая, чем поверхность УНТ, помимо этого, в отличие от гидрофобного углерода ПАНИ – гидрофильный материал, который хорошо смачивается водой, что может улучшать контакт сорбента с биологическим материалом. При взаимодействии восстановленной формы ПАНИ с AgNO_3 ион серебра Ag^+ восстанавливается до металлического состояния. Поскольку восстановление происходит на поверхности ПАНИ, частицы металла стабилизируются полимерной матрицей и отсутствует дальнейшее интенсивное слипание, что позволяет получать частицы нано- и субмикронных размеров. На фотографиях просвечивающей электронной микроскопии металл обнаруживается в виде темных точек и пятен. Пятна представляют собой более крупные агрегаты частиц серебра, размеры которых составляют сотни нанометров. ПАНИ гранулярной структуры с частицами диаметром 100–150 нм представлен на рис. 1, г. В композите с

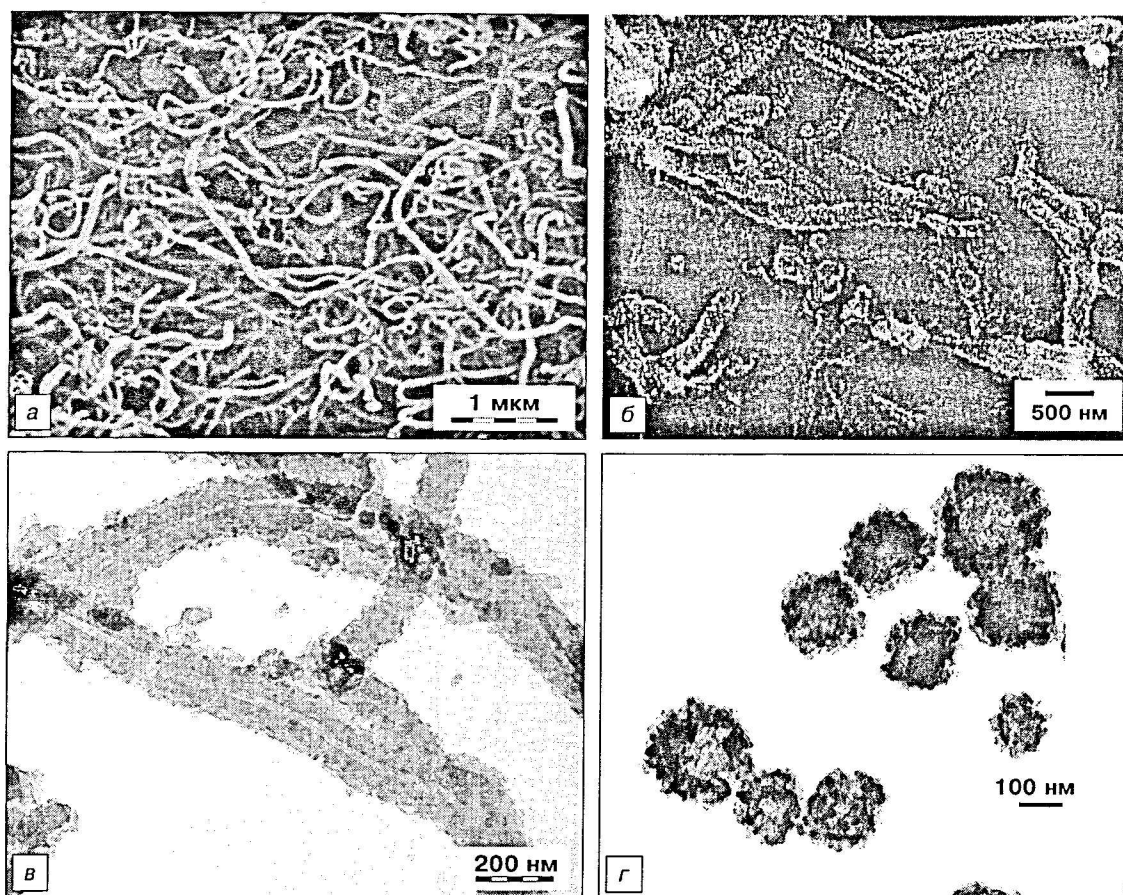


Рис. 1. Электронная микроскопия сорбентов УНТ (а), нанотрубки ПАНИ (б), нанотрубки ПАНИ-Ag(30%) (в), гранулы ПАНИ-Ag(70%) (г).

частицами ПАНИ в виде гранул ПАНИ-Ag(70%) серебра заметно больше, чем в ПАНИ-Ag(30%) в виде нанотрубок (см. рис. 1, в) и оно обнаруживается в виде сферических частиц на поверхности полимерных гранул. Во всех случаях частицы металла локализуются на поверхности ПАНИ, находясь в контакте с электропроводящим полимером.

Следует отметить, что в настоящее время в разных лабораториях разработано достаточное количество наноразмерных частиц различной структуры (органической и неорганической природы) и формы. Они могут быть представлены в виде шариков, дендритных структур, палочек, одно- и многостенных трубок и т. д.

Исследование сорбции вирусов. Для изучения активности сорбентов был использован широкий набор вирусов: вирусы гриппа человека А и В с разной антигенной формулой, а также вирусы гриппа птиц А/НСN2. Выбор вирусов был обусловлен их широким распространением в человеческой популяции, высокой изменчивостью генома вирусов, возникновением эпидемий и пандемий с поражением животных и птиц, а также многообразными способами передачи вирусов, в том числе водным путем.

В таблице представлены результаты сорбции различных типов вирусов четырьмя видами сорбентов. Были использованы как очищенные вирусы, так и аллантоисные вирусы без очистки, содержащие большое количество аллантоисных белков в растворе. Показателем сорбционной активности сорбента слу-

жил остаточный ГАЕ-титр вируса в растворе после контакта с сорбентом. Он уменьшался в 4–512 раз в зависимости от пары сорбент – вирус, начального титра и степени очистки вируса. Сорбция не зависела от антигенных свойств вирусов гриппа. Введение серебра в частицы ПАНИ приводило к увеличению их сорбционной активности.

Для всех видов сорбентов проведено исследование сорбции вирусов гриппа в зависимости от разных условий эксперимента: массы сорбента, температуры сорбции в диапазоне 4–36°C, времени контакта сорбента с вирусом. Изучена также возможность десорбции вирусов. Результаты эксперимента представлены на рис. 2.

Результаты исследования указывали на влияние массы взятого сорбента при использовании УНТ и ПАНИ-Ag(70%) (см. рис. 2, а). Так, использование концентрации УНТ 1 мг/мл приводило лишь к двукратному снижению начального титра 120 (РГА), а с увеличением концентрации УНТ до 4 мг/мл титр уменьшался в 6 раз. В случае ПАНИ титр снижался в 6 раз уже при концентрации 1 мг/мл сорбента, а для нанотрубок ПАНИ-Ag(30%) в этих условиях наблюдалась практически полная сорбция вируса. Далее была отмечена независимость титра от увеличения содержания сорбента.

Для всех сорбентов не выявлено различий в сорбции вирусов при разных температурах – 4, 22, 34°C (см. рис. 2, б).

Как показали исследования (см. рис. 2, в), сорбция

вирусов наиболее активна в первые 15 мин контакта с сорбентом. При этом наблюдалось наибольшее падение титра вируса в растворе (примерно в 8 раз), далее в течение 60 мин процесс шел не столь активно и титр снижался еще в 2 раза. Отдельный вопрос представляет собой десорбция вирусов с сорбентов. Исследование показывает, что она слабая или вообще отсутствует (см. рис. 2, з).

Взаимодействие сорбентов с белками невирусной природы. Для определения возможности взаимодействия сорбентов с белками невирусной природы был проведен эксперимент с альбумином, выделенным из бычьей сыворотки, который активно используется в иммунологических реакциях. В эксперименте сорбенты предварительно помещали в отдельные флаконы, содержащие препараты альбумина с концентра-

цией от 1 до 4 мг/мл, после чего проводился эксперимент по сорбции на контактировавший с альбумином сорбент вируса гриппа по той же схеме с методикой определения ГАЕ-титров. Как показали исследования, в случае ПАНИ предварительная сорбция альбумина не влияла на сорбцию вирусов, т. е. функциональных групп на поверхности ПАНИ и нанотрубок ПАНИ-Аг было достаточно для взаимодействия и с альбумином, и с вирусами. Ситуация была иная с УНТ: на УНТ вирус мог сорбироваться только при концентрации альбумина ниже или равной 1 мг/мл (см. рис. 2, д). Это говорит о низкой емкости УНТ по отношению к сорбции биологических объектов. При повышении концентрации белка УНТ уже не способны связывать вирусы.

По степени активности исследуемые сорбенты

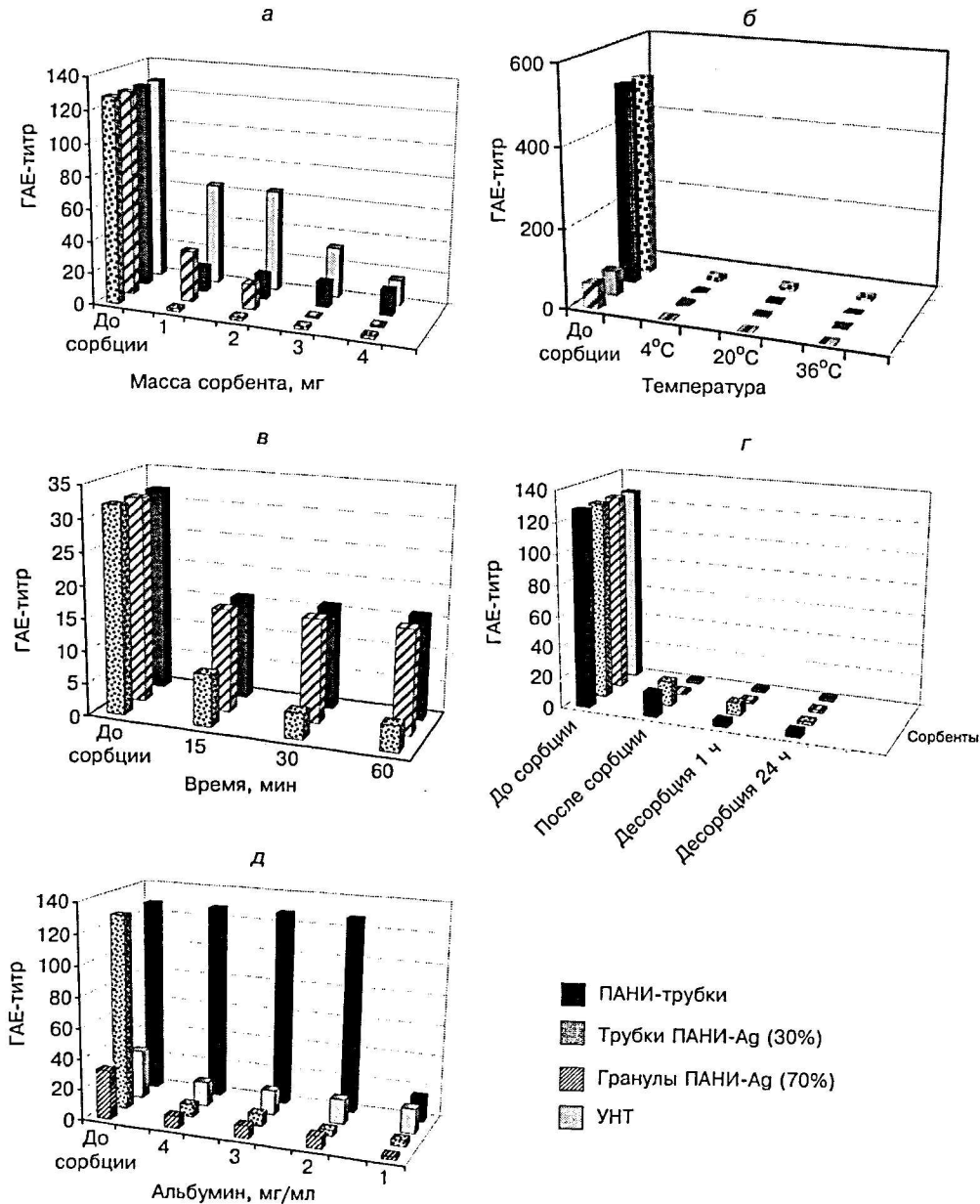


Рис. 2. Сорбция вирусов гриппа А и В на сорбенты в зависимости от массы сорбентов (а), температуры среды (б), времени контакта вируса с сорбентами (в), сорбция и десорбция вирусов в ФР с ПАНИ и ПАНИ-Аг(30%)-нанотрубок (г), зависимость от концентрации альбумина (д).

Адсорбция вирусов гриппа на полимерные и углеродные сорбенты

Сорбент	Вирус	Титр вируса ГАЕ в растворе		Титр вируса после десорбции при комнатной t
		до сорбции	после сорбции	
ПАНИ-трубки	В/Флорида 04/06 концентрированный	128	2	2
ПАНИ-Ag(30%) ⁻ трубки		128	4	2
ПАНИ-трубки	А/Ожняя Кароллина/02/2010 (H1N1)pdm09 концентрированный	128	8	н.и.
ПАНИ-Ag(30%) ⁻ трубки		128	8	н.и.
ПАНИ-трубки	А/Приморье/2621/01 (H5N2)	128	64–128	н.и.
ПАНИ-Ag(30%) ⁻ трубки	Аллантоисный 1:2	128	4	н.и.
ПАНИ-трубки	А/Висконсин 67/05 (H3N2) (очищенный)	2048	< 2	н.и.
ПАНИ-Ag(30%) ⁻ трубки		2048	16	н.и.
ПАНИ-трубки		256	< 2	н.и.
ПАНИ-Ag(70%) ⁻ гранулы		256	< 2	н.и.
УНТ (Тамбов)		256	< 2	н.и.
То же	В/Малайзия/2506/04 очищенный	4096	128	н.и.
" "	А/Москва/01/2009 А(H1N1)sw аллантоисный	64	16	н.и.
" "	А/Виктория/361/11 (H3N2) аллантоисный	512	256	н.и.
ПАНИ-трубки		512	128–256	н.и.
ПАНИ-Ag(30%) ⁻ трубки		512	8	н.и.
ПАНИ-Ag(70%) ⁻ гранулы		512	128–256	н.и.

Примечание. н.и. – не исследовали, масса сорбента в опыте составляла 4 мг.

могут быть расположены в следующем порядке: ПАНИ-Ag(30%), > ПАНИ-Ag(70%) ~ ПАНИ > УНТ. Наибольшей активностью обладал ПАНИ-Ag(30%), эффективность ПАНИ и ПАНИ-Ag(70%) была примерно равной.

Определение способности иммобилизованных сорбентом вирусов связываться с антителами. Помимо исследования сорбции вирусов была изучена способность вируса, сорбированного на трубчатые сорбенты, связываться с антителами. Для этого вначале вирус был иммобилизован на сорбент, затем по аналогии с иммуноферментным методом к нему был добавлен 1% раствор альбумина и раствор гомологичной сыворотки 1:10. После контакта компонентов в течение 1 ч при 22°C иммуносорбент осаждали из раствора методом центрифугирования. Надосадочная жидкость и раствор иммунной сыворотки до сорбции были исследованы на наличие антител в РТГА. Исследования показали, что в случае нанотрубок ПАНИ-Ag(30%) титр антител уменьшается в 2 раза, для гранул ПАНИ-Ag(70%) – в 4 раза, а для нанотрубок ПАНИ и УНТ падения титра не наблюдалось. Это можно объяснить более низкой сорбционной способностью ПАНИ и УНТ в сравнении с композициями, содержащими серебро.

Исследование сорбции к ДНК вирусов гриппа А и В. На рис. 3 представлены данные электрофоретического анализа об обнаружении фрагментов ДНК вирусов гриппа А и В. Сопоставляются результаты до и после сорбции ДНК всеми ти-

пами сорбентов. В случае ПАНИ-трубок снижение содержания ДНК в растворе достигало 8%. Наибольшей сорбционной способностью (до 44%) обладали нанотрубки ПАНИ-Ag(30%). С повышением концентрации серебра в гранулах до 70% наблюдалось уменьшение связывания ДНК до 5%. Возможно, это объясняется разным содержанием во фрагментах ДНК гуанина и аденина. Как показали спектроскопические исследования [12], в водных растворах с рН 7,1–6,6 при постоянной концентрации ДНК или РКН и различных концентрациях серебра Ag (I) формирует с ДНК комплексы путем связывания катиона с гуанином (при низкой концентрации) и аденином (при более высоких концентрациях), но не с боковыми фосфатными группами.

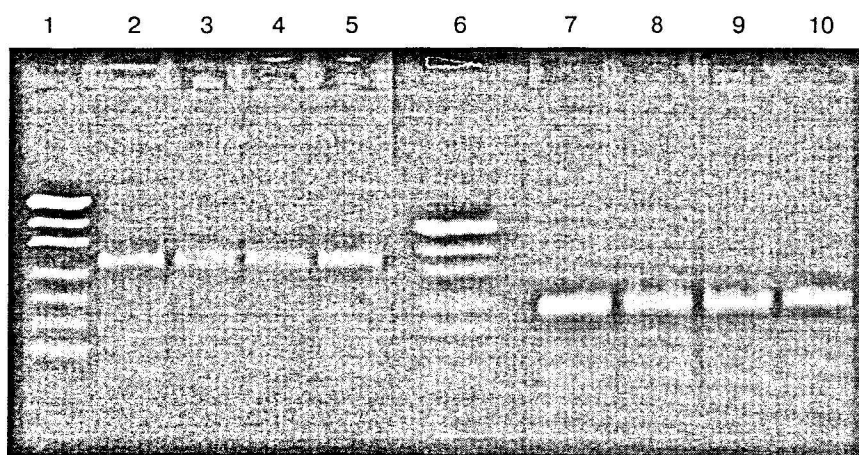


Рис. 3. Электрофорез фрагментов ДНК, амплифицированных участков РНК эпидемических штаммов вирусов гриппа А и В сезона 2011–2012 гг. на ПАНИ-нанотрубки и композиты с ПАНИ-Ag.

Дорожки: плазмиды РUC 19 – 1, 6; ДНК до сорбции – 2, 7; ДНК после сорбции на ПАНИ-трубки – 3, 8; ДНК после сорбции на ПАНИ-Ag(30%) – 4, 9; ДНК после сорбции на ПАНИ-Ag(70%) – 5, 10.

По результатам исследования сорбционной способности вирусов гриппа А и В композит ПАНИ-Аг(30%) лидирует. Он демонстрирует более полное извлечение не только очищенных вирусов из водных растворов, но также вирусов из аллантоисной жидкости, разведенной ФР. Введение 30% массы наночастиц серебра улучшило характеристики ПАНИ-трубок. В то же время повышение массовой доли серебра в композите до 70% отрицательно сказалось на сорбционных характеристиках материала. Таким образом, можно говорить о синергическом эффекте двух материалов - ПАНИ и серебра. Однако в настоящее время не представляется возможным обсуждать сорбционный механизм нанотрубок ПАНИ-Аг(30%), поскольку, по-видимому, он достаточно сложен.

Хорошо известно, что серебро оказывает сильное бактерицидное действие и используется как для лечения грибковых заболеваний, бактериальных инфекций, так и для дезинфекции медицинского оборудования [13]. Недавние исследования подтверждают противовирусную активность наночастиц серебра. Показана сорбция его наночастиц на ВИЧ-1, которая приводила к утрате вирусом способности связываться с клеткой рецептором [14]. Наблюдалось ингибирующее действие наночастиц серебра по отношению к клеткам организма (Hut/CCR5), инфицированным ВИЧ-1. Показано также, что композиты серебра с соединениями, содержащими тиоловые группы, снижают активность цитомегаловирусов в клетках HeLa [15].

Заключение

Использование нанотрубок ПАНИ-Аг(30%) открывает возможность создания универсальных фильтров для очистки воды от бактерий, грибковых инфекций и вирусов. Продемонстрированная нами ранее сорбционная способность ПАНИ по отношению к вирусам гриппа А и В усиливается в присутствии серебра. Одновременно наличие наночастиц серебра в материале фильтра обеспечивает противогрибковый и бактерицидный эффекты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова В.Т., Иванов В.Ф., Курочкина Я.Е., Грибкова О.Л., Ильина М.В., Машькин А.А. Взаимодействие вирусов гриппа А и В с наноразмерными комплексами полианилина. *Вопросы вирусологии*. 2009; 3: 21–5.
2. Kamikawa T. L., Mikolajczyk M.G., Kennedy M., Zhang P., Wang W., Scott D.E. et al. Nanoparticle-based biosensor for the detection of emerging pandemic influenza strains. *Biosens Bioelectron*. 2010; 26(4): 1346–52.
3. Ефременко В.И., Львов Д.К., Дерябин П.Г., Левченко Н.В., Жарникова И.В., Василенко Н.О. и др. Экспериментальные данные по выявлению вирусов гриппа птиц с помощью магнитных иммуносорбентов. *Вопросы вирусологии*. 2008; 3: 43–5.
4. Asghari F., Jahanshahi M., Ghoreyshi A.A., Rad A.S. Fabrication and evaluation of nickel-agarose nanoporous adsorbents for nanobio-separation purification: The influences of preparation agitating speed on the adsorbent hydrodynamic behaviour. In: *Conference materials «Colloids and Nanomedicine», 15–17 July 2012*. Amsterdam, The Netherlands; 2012.
5. Blakey I., Thurecht K.J., Fredericks P.M. Constructs for optical biomedical imaging agents: Controlling the optical properties of polymer stabilized gold nanoparticle aggregates. In: *Conference materials «Colloids and Nanomedicine», 15–17 July 2012*. Amsterdam, The Netherlands; 2012; P2.116.
6. Talom R. Mayap, Boudon J., Denat F. et al. Functionalized titanate nanotubes as a potential versatile platform for theranostic. In: *Conference materials «Colloids and Nanomedicine», 15–17 July 2012*. Amsterdam, The Netherlands; 2012; P1.115.

7. Щербakov Ф.Б. и др. Препараты серебра: вчера, сегодня и завтра. *Фармацевтический журнал (Укр)*. 2006; 5: 45–57.
8. Prodan A.M., Ciobanu C.S., Iconaru S.L. et al. Antibacterial activity of silver doped hydroxyapatite nanoparticles. In: *Conference materials «Colloids and Nanomedicine», 15–17 July 2012*. Amsterdam, The Netherlands; 2012; P2.47.
9. Wei Z.X., Zhang Z.M., Wan M.X. Formation mechanism of self-assembled polyaniline micro/nanotubes. *Langmuir*. 2002; 18: 917–21.
10. Сапурина И.Ю., Стрейскал Я. Влияние pH на курс окислительной полимеризации анилина, морфологию и свойства продуктов. *Успехи химии*. 2010; 79(12): 1218–39.
11. Stejskal J., Prokeš J., Sapurina I. The reduction of silver ions with polyaniline: The effect of the type of polyaniline and the mole ratio of the reagents. *Mater. Lett*. 2009; 63: 709–11.
12. Arakava H., Neault J.F., Tajmir-Riahi H.A. Complex with DNA and PNA studied by Fourier transform infrared Spectroscopy and Capillary electrophoresis. *Biophys. J*. 2001; 81: 1580–7.
13. Capelli, Christopher C. Silve – based pharmaceutical compositions. Patent US № 5 744151, 1998.
14. Elechiguerra J. L., Burt J.L., Morones J.R., Camacho-Bragado A., Gao X., Lara H.H. et al. Interaction of silver nanoparticles with HIV-1. *J. Nanobiotechnology*. 2005; 3: 6.
15. Oda M., Itoh H., et al. Antibacterial, antifungal and antiviral agent. Patent US № 5, 792, 793, 1998.

REFERENCE

1. Ivanova V.T., Ivanov V.F., Kurochkina Ya.E., Gribova O.L., Il'ina M.V., Manykin A.A. Influenza virus interaction with nanocomplex of polyaniline. *Voprosy Virusologii*. 2009; 3: 21–6. (in Russian)
2. Kamikawa T. L., Mikolajczyk M.G., Kennedy M., Zhang P., Wang W., Scott D.E. et al. Nanoparticle-based biosensor for the detection of emerging pandemic influenza strains. *Biosens Bioelectron*. 2010; 26(4): 1346–52.
3. Efrementko V.I., L'vov D.K., Deryabin P.G., Levchenko N.V., Zharnikova I.V., Vasilenko N.O. et al. Experimental data on avian influenza virus detection using magnetic immunosorbents. *Voprosy Virusologii*. 2008; 3: 43–5. (in Russian)
4. Asghari F., Jahanshahi M., Ghoreyshi A.A., Rad A.S. Fabrication and evaluation of nickel-agarose nanoporous adsorbents for nanobio-separation purification: The influences of preparation agitating speed on the adsorbent hydrodynamic behaviour. In: *Conference materials «Colloids and Nanomedicine», 15–17 July 2012*. Amsterdam, The Netherlands; 2012.
5. Blakey I., Thurecht K.J., Fredericks P.M. Constructs for optical biomedical imaging agents: Controlling the optical properties of polymer stabilized gold nanoparticle aggregates. In: *Conference materials «Colloids and Nanomedicine», 15–17 July 2012*. Amsterdam, The Netherlands; 2012; P2.116.
6. Talom R. Mayap, Boudon J., Denat F. et al. Functionalized titanate nanotubes as a potential versatile platform for theranostic. In: *Conference materials «Colloids and Nanomedicine», 15–17 July 2012*. Amsterdam, The Netherlands; 2012; P1.115.
7. Shcherbakov F.B. et al. Silver products: yesterday, today, and tomorrow. *Farmatsevticheskiy Zhurnal (Ukr)*. 2006; 5: 45–57. (in Russian)
8. Prodan A.M., Ciobanu C.S., Iconaru S.L. et al. Antibacterial activity of silver doped hydroxyapatite nanoparticles. In: *Conference materials «Colloids and Nanomedicine», 15–17 July 2012*. Amsterdam, The Netherlands; 2012; P2.47.
9. Wei Z.X., Zhang Z.M., Wan M.X. Formation mechanism of self-assembled polyaniline micro/nanotubes. *Langmuir*. 2002; 18: 917–21.
10. Sapurina I.Yu., Steyskal Ya. The effect of pH on the oxidative polymerization of aniline and the morphology and properties of products. *Uspekhi Khimii*. 2010; 79(12): 1–22. (in Russian)
11. Stejskal J., Prokeš J., Sapurina I. The reduction of silver ions with polyaniline: The effect of the type of polyaniline and the mole ratio of the reagents. *Mater. Lett*. 2009; 63: 709–11.
12. Arakava H., Neault J.F., Tajmir-Riahi H.A. Complex with DNA and PNA studied by Fourier transform infrared Spectroscopy and Capillary electrophoresis. *Biophys. J*. 2001; 81: 1580–7.
13. Capelli, Christopher C. Silve – based pharmaceutical compositions. Patent US № 5 744151, 1998.
14. Elechiguerra J. L., Burt J.L., Morones J.R., Camacho-Bragado A., Gao X., Lara H.H. et al. Interaction of silver nanoparticles with HIV-1. *J. Nanobiotechnology*. 2005; 3: 6.
15. Oda M., Itoh H., et al. Antibacterial, antifungal and antiviral agent. Patent US № 5, 792, 793, 1998.