

PACS numbers: 61.05.cf, 61.05.cp, 78.40.-q, 78.67.Sc, 81.07.Wx, 87.64.Cc, 87.85.Rs

Властивості гемостатичних порошків на основі дисперсного кремнезему, альгінату натрію та наночастинок срібла

І. Петрик¹, А. Кравченко¹, А. Єременко¹, О. Оранська¹, А. Руденко²,
Т. Гриць³, М. Малишева³, Л. Штанова³, П. Янчук³, О. Цимбалюк³

¹Інститут хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України,
вул. Генерала Наумова, 17,
03164 Київ, Україна

²Інститут урології НАМН України,
вул. В. Винниченка, 9а,
04053 Київ, Україна

³Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
вул. Володимирська, 60,
01033 Київ, Україна

Одержано композиції на основі нанодисперсного кремнезему з альгіна-
том натрію (10% SiO₂) та наночастинок (НЧ) срібла або йонів Аргенту-
му (0,02–23% ваг.) з вираженими гемостатичними та бактерицидними
властивостями. Показано, що присутність кремнезему в матриці альгі-
нату натрію сприяє формуванню НЧ срібла меншого розміру та запоби-
гає агломерації НЧ. Визначено бактерицидну дію гібридних композитів
по відношенню до ряду бактерій (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*,
S. aureus, *C. albicans*), яка корелює з кількістю виділених йонів Арген-
туму з поверхні порошків за контактування їх із водою і є оптималь-
ною за вмісту Аргентуму від 3%. У дослідах на щурах з паренхіматоз-
ною кровотечею показано високу гемостатичну активність порошків.

The compositions with pronounced haemostatic and bactericidal properties
based on nanodispersed silica with sodium alginate (10% SiO₂) and silver
nanoparticles (NPs) or Ag ions (0.02–23% wt.) are synthesized. As re-
vealed, the presence of silica in the matrix of sodium alginate promotes
the formation of silver NPs of smaller size and prevents their agglomera-
tion. The bactericidal action of hybrid composites against a whole number
of bacteria (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans*) is
determined; it correlates with the number of released Ag ions from the
surface of powders upon their contacting with water and is optimal at an
Ag content of 3%. In experiments on rats with parenchymal bleeding, high
haemostatic activity of obtained powder compositions is demonstrated.

Ключові слова: нанодисперсний кремнезем, наночастинки срібла, альгінат натрію, поверхнево-плазмонний резонанс, бактерицидна активність, гемостатичні властивості.

Key words: nanodispersed silica, silver nanoparticles, sodium alginate, surface-plasmon resonance, bactericidal activity, haemostatic properties.

(Отримано 17 березня 2021 р.; після доопрацювання — 22 березня 2021 р.)

1. ВСТУП

Проблема доступності та відносно великої вартості наявних на ринку кровоспинних засобів вимагає пошуку нових гемостатичних матеріалів. У наявних на ринку комерційних матеріалах як основні діючі речовини використовуються амінокапронова кислота, полівініловий спирт, окиснена целюлоза, колаген, желатин, фібриноген та ін. [1]. Серед них особливо ефективними є гемостатичні матеріали, створені на основі природнього полісахариду хітозану [2].

Використання іншого, більш дешевого та природньо доступного полісахариду, — альгінату натрію, — є альтернативним шляхом, здатним понизити собівартість гемостатичних матеріалів, зробити виробництво їх більш масовим, а продукт більш доступним. Альгінат натрію — природній гідрофільний аніонний полісахарид, що видобувається з бурих морських водоростей *Phaeophyceae* та широко застосовується у харчовій, біоінженерній і фармацевтичній галузях, легкокорозійний у воді, на відміну від хітозану; тому він є зручним для розробки простих екологічних метод створення кровоспинних матеріалів без застосування інших розчинників. Ідеальний кровоспинний засіб має забезпечувати гемостаз протягом декількох хвилин у місці активної кровотечі, бути простим у застосуванні, легким, міцним, довговічним під час зберігання у будь-яких умовах навколишнього середовища, безпечним і недорогим. Пов'язки на основі альгінатів демонструють високу гідрофільність — вони можуть поглинати воду, маса якої в кілька разів більша, аніж власна вага [3].

Для запобігання чи зменшення інфікованості ран розробляють композитні пов'язки на основі альгінатного гідрогелю, до яких додають різні наночастинки, що мають антибактерицидну дію. Серед природніх полімерів альгінат натрію являє собою природній лінійний полісахарид, що складається з ланок мануронової кислоти та гулууронової кислоти. Доведено, що альгінат має біосумісність, нетоксичність, неімуногенність, біорозкладанність, екологічно безпечним, має антимікробну активність і може бути просто загущений двовалентними катіонами [4]. Наночастинки

металів показали поліпшену антимікробну активність відносно стійких штамів мікроорганізмів з мінімальною токсичністю для клітин людини [5]. F. R. Diniz із співавторами показали на щурах, що гідрогелі на основі альгілату з наночастинками срібла пришвидшують загоєння ран, сприяючи більш ранньому розвитку первинних колагенових рубців [6].

Нанодисперсний кремнезем марки А300 з середнім розміром частинок у 9 нм [7] має відносно велику адсорбційну місткість щодо води; отже, використання його уможлиблює швидко адсорбувати серед інших компонентів крові воду, що може бути сприятливим чинником для тромбоутворення в рані та зупинки кровотечі. Окрім адсорбції води, А300 має здатність до адсорбції токсичних речовин, що з брудом потрапляють до рани; особливо ця властивість є важливою, якщо поранення відбувається в ході бойових дій, в антисанітарних умовах тощо. Проте використання діоксиду силіцію бажано обмежити місцем тромбу у рані й уникати потрапляння його у кровоток людини задля уникнення взаємодії наночастинок кремнезему з мембранами здорових клітин еритроцитів і виникненням явища гемолізу [8]. Розв'язується ця задача створенням композиту альгілату натрію й А300, де наночастинки кремнезему знаходяться в матриці природнього полімеру й утримуються в його структурі, в той час як їхня поверхня лишається доступною для фізіологічних рідин крові. Відомою є здатність кремнезему спричиняти аглютинацію патогенних бактерій; проте він не проявляє бактерицидної дії [8]. Це спонукає до введення до досліджуваного композиту третього, бактерицидного агента — наночастинок срібла, що мають біоцидні властивості в широкому діапазоні штамів бактерій.

Метою даної роботи є розробка нових високоефективних кровоспинних засобів на основі альгілату натрію, доповненого високодисперсним кремнеземом і йонами металів з бактерицидними властивостями, а також вивчення їхніх фізичних, хемічних і в умовах *in vivo* гемостатичних властивостей.

2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕТОДИКА

Порошки одержували додаванням до водної суспензії альгілату натрію та дисперсного кремнезему колоїду наночастинок срібла. Приготування суспензії відбувалося у 2 етапи:

- 1) до 250 мл дистильованої води додавали 0,5 г альгілату натрію та перемішували до повного набухання його та розчинення;
- 2) до утвореного розчину додавали 5 г дисперсного кремнезему А300 та продовжували перемішувати до утворення в'язкої суспензії.

Колоїдні розчини наночастинок срібла одержували відновлен-

ням нітрату срібла (AgNO_3) тетрагідроборатом натрію (NaBH_4). До 100 мл водного розчину нітрату срібла заданої концентрації (від $1 \cdot 10^{-6}$ до $1 \cdot 10^{-1}$ моль/л) додавали 20 мл водного розчину NaBH_4 з концентрацією $3 \cdot 10^{-2}$ М та інтенсивно перемішували. Після набуття стійкого жовтого кольору (появи в УФ-видимому спектрі смуги поверхневого плазмонного резонансу з максимумом при $\lambda = 385$ нм) колоїд за інтенсивного перемішування додавали до суспензії. Після цього випаровували воду на роторному випаровувачі за температури у 150°C . Співвідношення А300 до альгінату натрію у кожній композиції було незмінним і становило 10% мас., за якого, як було визначено, композит є найбільш гемостатично активним.

Спектри поглинання колоїдів реєстрували за допомогою спектрофотометра Perkin-Elmer Lambda 35, а спектри дифузного відбивання порошків — за допомогою приставки Labsphere RSA-PR-20 у діапазоні довжин хвиль 200–1000 нм.

Рентгенограми порошків реєструвалися за допомогою дифрактометра DRON-4-07 (CuK) в геометрії Бреґґа–Брентано.

Для визначення впливу одержаних порошків на бактерії та міксоміцети використовували класичну мікробіологічну методу. Чашки Петрі було заповнено відповідним агаром тестових культур для бактерій і сабуром для грибів. Потім невеликі порції порошків поміщали на охолоджений агар тест-культури бактерій (106 КУО), дріжджі роду *Candida* (105 КУО) та грибокотворювальні гриби — міксоміцети (105 КРУ) і ретельно розтирали шпателем Дригальського на поверхні агару. Після висихання чашки Петрі культивували в умовах термостату: для бактерій за 370°C протягом 24 годин, для грибів роду *Candida* за 36°C протягом 48 годин, для міксоміцетів за 280°C протягом 3–5 днів.

Гемостатичні властивості порошків вивчали на моделю паренхіматозної кровотечі з печінки білих щурів-самок масою у 300–400 г материнської лінії Вістар. Щурів доглядали в умовах віварію згідно зі стандартними умовами та вимогами, які відповідають принципам Європейської конвенції (Страсбург, 1986) та Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про гуманне поводження з тваринами (1996). Тварини були поділені на групи по 10 щурів у кожній; в контрольній групі гемостатики не використовувались. Операцію проводили під загальною анестезією, яку виконували за допомогою розчину тіопенталу натрію в дозі 6 мг/100 г. Після верхньосередньої лапаротомії в рану виводили ліву долю печінки, від якої відтинали крайню нижню частину розміром $2,5 \times 0,5$ см. Розтини призводили до рясної кровотечі. Ефективність застосування досліджуваних матеріалів оцінювали за показником крововтрати, який визначали зважуванням шматочків гемостатика (в контрольній групі використовували шмат-

ки медичної марлі масою близько 0,5 г) до та після контакту з раною кожні 3 хв. Моментом повної зупинки крові вважали цілковите припинення витoku крові після видалення з рани зразку гемостатичного матеріалу (марлі в контролі). Статистичні розрахунки здійснювали з використанням програмного забезпечення Statistica 8.0. (2007, StatSoft Inc., USA). Числові величини у тексті статті представлено як середнє арифметичне \pm стандартна похибка середнього (n — кількість дослідів) і на рисунках — як медіана та кuartили. Для визначення достовірних відмінностей між групами застосовували непараметричну однофакторну дисперсійну аналізу Краскла–Уолліса; апостеріорну аналізу здійснювали за критерієм Данна. Достовірними вважали результати за умови $p < 0,05$.

3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для вивчення оптимального способу нанесення наночастинок срібла як бактерицидного агента в суміші нанодисперсного кремнезему з альгінатом натрію (АН) було одержано дві серії зразків, які відрізняються тим, що в одній з них до суспензії А300 + АН вводили готові наночастинок металу (відновлені тетрагідроборатом натрію), а в іншій до аналогічної суспензії вводили розчин солі срібла (AgNO_3). Висушені порошки з НЧ срібла мали жовтий колір, про що свідчить поява смуги поверхнево-плазмонного резонансу (ППР) НЧ срібла ($\lambda \approx 400$ нм) у оптичному спектрі (рис. 1, а). Суспензії з вмістом йонів Ag мали матовий білий ко-

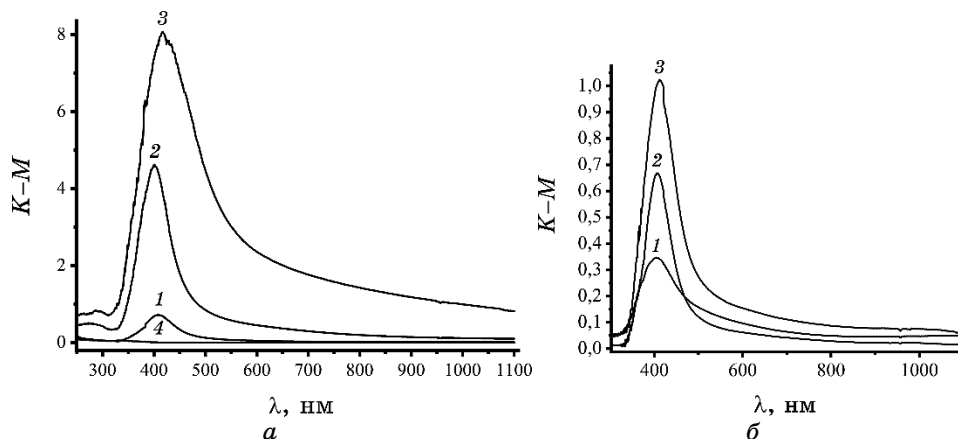


Рис. 1. Спектри дифузного відбивання порошків А300 + АН з наночастинками срібла (а) та порошків А300 + АН з йонами Ag^+ (б) у концентрації 0,02% (1), 0,23% (2), 2,3% (3) та альгінатом натрію (4).¹

лір до висушування, а за нагрівання в процесі сушки набували жовтого кольору, що говорить про відновлення їх з утворенням металічних наночастинок. Оптичні спектри таких порошоків наведено на рис. 1, б.

Відновлення йонів Ag в суміші А300 + АН в процесі нагрівання відбувається достатньо повільно порівняно з аналогічним процесом взаємодії йонів Ag з поверхнею текстилю. Хоча механізми процесів утворення НЧ практично однакові — за рахунок відновної дії взаємодії глікозидних груп поверхні АН з йонами Аргентуму, проте реакція відновлення проводилася за нижчої температури (150°C) порівняно з 200–220°C на тканинах, як нами раніше було показано [9], та можливо дифузія йонів уповільнена в присутності SiO₂. Треба також взяти до уваги, що частина йонів Ag може безпосередньо взаємодіяти з АН, утворюючи альгінат. Максимум інтенсивності спектру дифузного відбивання, розрахований через функцію Кубелки–Мунка для смуги ППР НЧ срібла, лежить у межах значень від 0,2 до 1,5 (рис. 2). Для порошоків, одержаних введенням готових НЧ срібла, аналогічні значення інтенсивності у максимумі поглинання сягають від 0,4 до 10,8.

Сприяє відновленню йонів Ag⁺ до Ag⁰ за нагрівання суспензії наявність глікозидних залишків у структурі молекули альгінату натрію. Схожі процеси відбуваються під час одержання наночастинок срібла або Ag/Si на поверхні бавовни за її термообробляння у присутності йонів відповідних металів [9]. Завдяки наявнос-

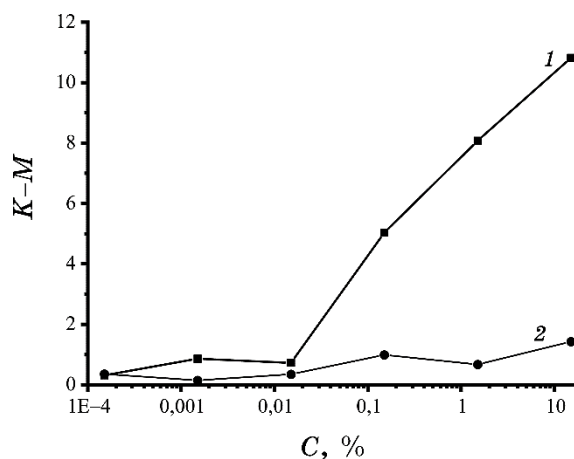


Рис. 2. Інтенсивність смуги спектра поверхнево-плазмонного резонансу наночастинок срібла в координатах функції Кубелки–Мунка залежно від концентрації Аргентуму у розчині, доданому до суспензії А300 + АН. 1 — порошки, одержані додаванням наночастинок срібла; 2 — порошки, одержані додаванням йонів Ag⁺.

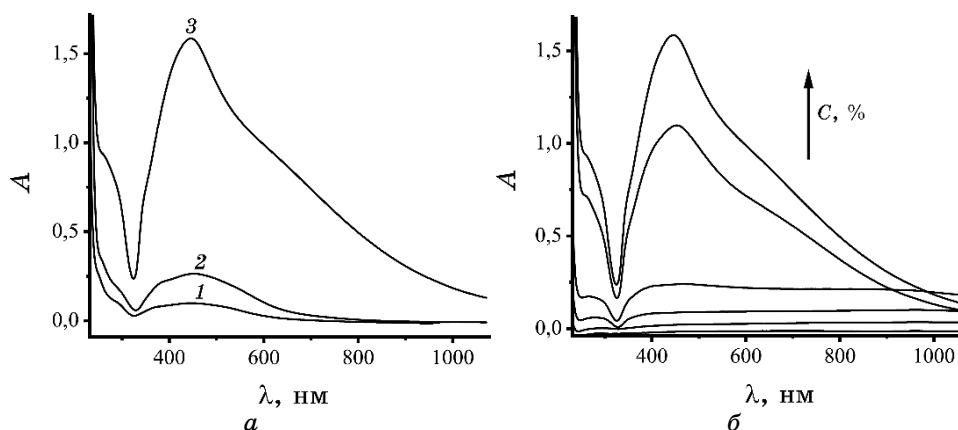


Рис. 3. *a* — спектри НЧ срібла у водному розчині АН, зареєстровані через 3 год. (1), 8 год. (2) та 3 доби (3) від моменту приготування; *б* — спектри НЧ срібла у водному розчині АН в діапазоні концентрацій від 0,008 до 8,5% мас.³

ті ОН-груп альгінат натрію, окрім відновлювальних властивостей, проявляє протекторні властивості по відношенню до наночастинок металів [10, 11] на відміну від нанодисперсного кремнезему. З рисунку 2 видно, що більшість йонів Ag, що потрапили до суспензії, не відновлюються, а взаємодіють з молекулою полімеру, утворюючи альгінат срібла. Тому інтенсивність смуги ППР за всіх однакових умов і концентрацій для НЧ, відновлених АН, менша, ніж така для НЧ, відновлених боргідридом натрію. Слабка відновлювальна здатність АН, порівняно з NaBH_4 , приводить до того, що в присутності альгінату натрію утворюються НЧ срібла з широким розподілом за розміром [12, 13]. На рисунку 3, *a* наведено спектри НЧ срібла у водному розчині АН (8,5% мас.), зареєстровані через 3 год., 8 год. і 3 доби від моменту приготування. Така поведінка відновлення срібла спостерігається для ряду концентрацій Ag по відношенню до АН, де останній виступає в ролі відновника — від 0,008 до 8,5% мас. (рис. 3, *б*). Проте застосування АН в комплексі з нанодисперсним кремнеземом дає змогу одержувати стабільні НЧ срібла з вузьким розподілом за розміром, про що свідчить більш вузька смуга ППР Ag (рис. 1) у порошках в присутності А300 і АН у порівнянні зі спектрами суспензій АН без кремнезему (рис. 3). Широке плече у довгохвильовій області свідчить про наявність агломератів наночастинок, а положення смуги (з максимумом при 440 нм) — про відносно великий розмір НЧ, порівняно з такими в присутності А300 (смуга ППР на рис. 1 має максимум при 405 нм).

На рисунку 4 представлено дифрактограми порошків: А300 +

+ АН + йони Ag, А300 + АН + НЧ срібла, А300, АН. Піки в дифрактограмі 4 спричинено тим, що АН має певну кристалічність завдяки сильній міжмолекулярній взаємодії, що забезпечується водневими зв'язками [14]. Два дифракційні піки зі значеннями $2\theta = 13,6^\circ$ і $21,6^\circ$ належать до (110)-площини полігулуронату та (200)-площини поліманнуронату. Третя широка смуга в області $36,3^\circ$ є аморфним гало. Нанодисперсний кремнезем А300 демонструє єдиний широкий дифракційний пік, що підтверджує аморфну природу діоксиду силіцію. Дифрактограми порошків А300 + АН + НЧ срібла та А300 + АН + йони Ag (концентрація доданого розчину нітрату срібла до суспензій — $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л) мають дифракційні піки при $38,4^\circ$ і $44,1^\circ$ і відповідають положенням піків (111) і (200) гранецентрованого кубічного металевого срібла. Це є свідченням кристалічної природи наночастинок. Обрахований за Шерреровою формулою розмір наночастинок срібла становить 9 і 12 нм для зразків з додаванням йонів і готових наночастинок відповідно.

Здатність НЧ срібла вивільняти у розчин йони Ag^+ з поверхні забезпечує їхню високу бактерицидну активність, в якій наноча-

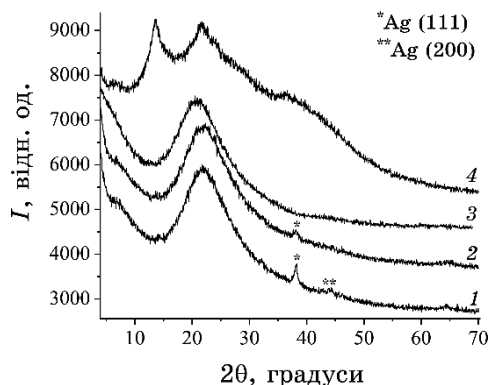


Рис. 4. Рентгенограми порошків: А300 + АН + йони Ag (2,3%) (1), А300 + АН + НЧ срібла (2,3%) (2), А300 (3), АН (4).⁴

ТАБЛИЦЯ 1. Відносна кількість йонів Аргентуму, що десорбуються з поверхні порошків у воду.⁵

Концентрація Ag по відношенню до А300, моль%	Частка вивільнених атомів Ag з поверхні порошку, моль%	
	А300 + АН + НЧ срібла	А300 + АН + йони Ag
23	18	24
2,3	1	2
0,23	< 1	< 1

стинка виступає у ролі «депо йонів» [15, 16]. Надмірна кількість стабілізатора може сповільнити чи то повністю заблокувати цей процес, що негативно відобразиться на біоцидних властивостях матеріялу [17, 18]. З іншого боку, надмірна кількість вільних йонів може бути токсичною для здорових клітин. Тому для створення бактерицидних матеріялів важливо встановити баланс між інтенсивністю виділення йонів Аргентуму наночастинками срібла та здатністю стабілізатора блокувати їх. В таблиці 1 наведено відносну кількість йонів Ag, десорбованих у воду протягом 4 годин, віднесено до їхньої початкової кількості. За малих концентрацій Ag десорбція не перевищує межі чутливості методи; тому для концентрацій Ag, менших за 0,02%, десорбція йонів Ag⁺ не спостерігалася.

Таким чином, є порогова концентрація Ag по відношенню до АН, менше якої вводити його недоцільно через блокування вивільнення йонів з поверхні НЧ срібла та тих, що були адсорбовані АН, що пригнічує біоцидні властивості одержаних порошків.

Бактерицидні властивості порошків було досліджено на штаммах грам-негативних бактерій: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, грам-позитивних бактерій *Staphylococcus aureus* і грибів *Candida albicans* (табл. 2).

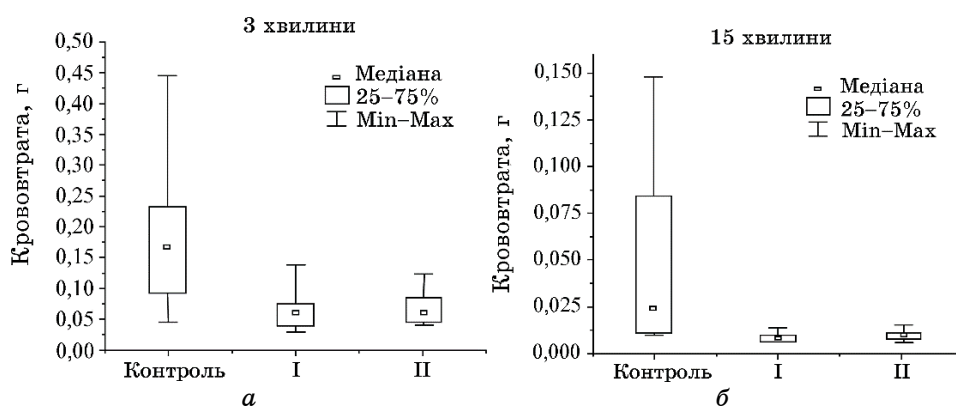
Завдяки наявності Ag бактерицидна активність порошків супроводжується гемолітичною активністю — руйнуванням червоних кров'яних тілець під зразком. Гемолітичну активність проявляли зразки з вмістом Ag від 0,3%. Тому рекомендовано лише зовнішнє застосування досліджуваних порошків як ранових присипок, модифікаторів бинтів, гемостатичних стрічок і медичного поролону.

Вивчення коагуляційної активності дослідних зразків показало, що в контрольній групі за 15 хв. експерименту маса втраченої крові дорівнювала $0,47 \pm 0,1$ г. На відміну від контрольних показників, у групах, де було використано А300 + АН + НЧ срібла й А300 + АН + йони Ag (групи I і II відповідно), крововтрата за той самий відрізок часу становила $0,11 \pm 0,01$ г ($p < 0,01$) і $0,13 \pm 0,02$ г ($p < 0,01$). Тобто, порівняно з показниками контрольної групи, втрата крові за дослід у групах I і II вірогідно зменшилася на 76,6% і 72,3% відповідно. Вірогідної ж різниці між показниками дослідних груп виявлено не було (рис. 5). Дослідження динаміки крововтрат показало, що за перші 3 хв. кровотечі маса крові під впливом порошку А300 + АН + НЧ срібла зменшилася на 68,3%; $p < 0,01$ ($0,060 \pm 0,010$ г) відповідно щодо контрольних значень ($0,189 \pm 0,038$ г) (рис. 5, а). Впродовж проміжків часу 3–6 хв., 6–9 хв., 9–12 хв. різниця між показниками контрольної та дослідних груп була невірогідною.

Гемостатичні агенти — це матеріяли, які швидко зупиняють

ТАБЛИЦЯ 2. Зона затримки росту бактерій і грибів в залежності від концентрації Ag в порошках А300 + АН + НЧ срібла.⁶

Культура бактерій	Концентрація Ag по відношенню до А300, моль%					
	23	2,3	0,23	0,02	0,002	0,0002
<i>E. coli</i>	17	10	0	0	0	0
<i>K. pneumoniae</i>	15	7	0	0	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	18	12	11	0	0	0
<i>S. aureus</i>	20	12	0	0	0	0
<i>C. albicans</i>	11	7	0	0	0	0

**Рис. 5.** Ефект різних дослідних зразків з гемостатичною дією на крововтрату у відрізки часу 1–3 хв. (а) і 12–15 хв. (б) експерименту з печінковою кровотечею у щурів. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ щодо контрольних значень.⁷

кровотечу, посилюючи один або кілька гемостатичних механізмів. Ці механізми включають концентрацію та пряму активацію чинників згортання через прокоагулянти та/або взаємодію з еритроцитами та тромбоцитами [19].

Усі досліджувані нами новостворені матеріали показали високу ефективність у зупинці печінкової кровотечі: маса втраченої за 15 хв. досліді крові зменшилася на 72,3%–76,6%. Потрібно було лише 3 хв. часу для індукції максимальної коагуляції, що досягла 65,6–69,3%. На нашу думку, такий ефект може бути результатом високих водопоглинальних властивостей альгінату натрію, підсилених адсорбційними якостями кремнезему А-300. Останній має негативний поверхневий заряд, що сприяє адсорбції з подальшою активацією білків плазми, які беруть участь у реакціях коагуляції крові. Місцева швидка адсорбція рідких компонентів крові сприяє її згущенню та зменшенню кровотечі. Високу

гемостатичну активність кремнезему ми спостерігали і в попередніх дослідженнях [20].

4. ВИСНОВКИ

Композит на основі альгінату натрію, нанорозмірного оксиду силіцію марки А300 та наночастинок срібла є ефективним гемостатиком з бактерицидною дією. Альгінат натрію проявляє відновлювальну та стабілізувальну дію на наночастинок, а кремнезем запобігає агломерації НЧ срібла в одержаному композиті та має водопоглинальні властивості.

Кількість вивільнених йонів Аргентуму у зразках, в які вводили йони Ag і наночастинок срібла, незначно відрізняється, але впливає на наявність бактерицидних властивостей композита. Біоцидну активність проявляють зразки з вмістом Ag від 2,3% мас.

При контакті з кров'ю усі досліджувані зразки викликали максимальну коагуляцію крові впродовж 3-хвилинного відрізка часу. Це дослідження демонструє можливість включення декількох механізмів дії в гемостатичний агент. Основні механізми, які були націлені, включали гідрофільні властивості альгінату натрію й А300. Використання природніх полімерів, таких як альгінат натрію, представляє собою рентабельний підхід до виробництва біологічно сумісного гідрогелю, який може бути легко завантажений антимікробними наночастинками з лікувальними властивостями. Порівняно із синтетичними, натуральні полімери є більш дешевими й екологічно безпечними.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА—REFERENCES

1. E. P. Bezuglaya, S. G. Belov, and V. G. Gun'ko, *Theory and Practice of Local Treatment of Purulent Wounds* (Ed. B. M. Datsenko) (Kyiv: Zdorov'ya: 1995) (in Russian).
2. P. Zou, *Nursing and Health Care*, **102**: 9 (2016); <https://doi.org/10.33805/2573-3877.102>
3. S. G. Jin, A. M. Yousaf, K. S. Kim, D. W. Kim, D. S. Kim, J. K. Kim, C. S. Yong, Y. S. Youn, J. O. Kim, and H. G. Choi, *Int. J. Pharm.*, **501**: 160 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.01.044>
4. R. Pereira, A. Carvalho, D. C. Vaz, M. H. Gil, A. Mendes, and P. Bartolo, *Int. J. Biol. Macromol.*, **52**: 221 (2013); <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2012.09.031>
5. P. T. Sudheesh Kumar, S. Abhilash, K. Manzoor, S. V. Nair, H. Tamura, and R. Jayakumar, *Carbohydrate Polym.*, **8**, No. 3: 761 (2010); <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2009.12.024>
6. F. R. Diniz, R. C. A. P. Maia, L. Rannier, L. N. Andrade, M. V. Chaud,

- C. F. da Silva, C. B. Correa, R. L. C. de Albuquerque Junior, L. P. da Costa, S. R. Shin, S. Hassan, E. Sanchez-Lopez, E. B. Souto, and P. Severino, *Nanomaterials*, **10**, No. 2: 390 (2020); <https://doi.org/10.3390/nano10020390>
7. E. P. Voronin, I. S. Chekman, A. V. Rudenko, L. V. Nosach, and L. M. Osinnya, *Integrative Anthropology*, **1**, No. 29: 44 (2017) (in Ukrainian).
 8. I. I. Geraschenko, *Surface*, **1**, No. 16: 288 (2009) (in Russian).
 9. A. M. Eremenko, I. S. Petrik, N. P. Smirnova, A. V. Rudenko, and Y. S. Marikvas, *Nanoscale Research Letters*, **11**: 28 (2016); <https://doi.org/10.1186/s11671-016-1240-0>
 10. Y. Shao, C. Wu, T. Wu, S. Chen, T. Ding, X. Ye, and Y. Hu, *International Journal of Biological Macromolecules*, **111**: 1281 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.01.012>
 11. A. Thakur and G. Reddy, *IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering*, **225**: 012170 (2017); <https://doi.org/10.1088/1757-899X/225/1/012170>
 12. M. Faried, K. Shameli, M. Miyake, Z. Zakaria, H. Hara, N. B. Ahmad Khayrudin, and M. Etemadi, *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, **11**, No. 2: 547 (2016).
 13. F. R. Diniz, R. C. A. P. Maia, L. R. Andrade, L. N. Andrade, M. V. Chaud, C. F. da Silva, C. B. Correa, R. L. C. de Albuquerque Junior, L. P. da Costa, S. R. Shin, S. Hassan, E. Sanchez-Lopez, E. B. Souto, and P. Severino, *Nanomaterials*, **10**: 390 (2020); <https://doi.org/10.3390/nano10020390>
 14. S. Pandey and J. Ramontja, *International Journal of Biological Macromolecules*, **93**: 712 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.09.033>
 15. Y. Long, L. Hu, X. Yan, X. Zhao, Q. Zhou, Yong Cai, and G. Jiang, *Int. J. Nanomedicine*, **12**: 3193 (2017); <https://doi.org/10.2147/IJN.S132327>
 16. R. Glover, J. Miller, and J. Hutchison, *ACS Nano*, **5**, No. 11: 8950 (2011); <https://doi.org/10.1021/nn2031319>
 17. I. S. Petrik, A. M. Eremenko, N. P. Smirnova, G. I. Korchak, and A. I. Mikhiyenkova, *Chemistry, Physics and Technology of Surface*, **5**, No. 1: 74 (2014).
 18. I. S. Petrik, A. M. Eremenko, N. P. Smirnova, A. I. Marinin, V. V. Olishkevsky, *Chemistry, Physics and Technology of Surface*, **6**, No. 3: 364 (2015).
 19. A. M. Behrens, M. J. Sikorski, and P. Kofinas, *J. Biomed. Mater Res. A*, **102**: 4182 (2014); <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35052>
 20. A. A. Kravchenko, I. I. Gerashchenko, L. Ya. Shtanova, T. V. Krupska, N. V. Guzenko, O. V. Kravchenko, I. V. Komarov, P. I. Yanchuk, S. P. Veselskiy, O. V. Tsybalyuk, T. V. Vovkun, and V. M. Baban, *Theoretical and Experimental Chemistry*, **56**, No. 5: 352 (2020); <https://doi.org/10.1007/s11237-020-09665-z>

¹Chuko Institute of Surface Chemistry, N.A.S. of Ukraine,
17, General Naumov Str.,
UA-03164 Kyiv, Ukraine

²Institute of Urology, N.A.M.S. of Ukraine,
9a, Vynnychenko Str.,
UA-04053 Kyiv, Ukraine

³Taras Shevchenko National University of Kyiv,
60, Volodymyrs'ka Str.,

UA-01033 Kyiv, Ukraine

¹ **Fig. 1.** Diffusion reflection spectra (DRS) of A300 + AH powders with Ag NPs (a) and A300 + AH powders with Ag⁺ ions (б) at concentrations of 0.02% (1), 0.23% (2), 2.3% (3) and sodium alginate (4).

² **Fig. 2.** The intensity of the band of the surface-plasmon resonance (SPR) spectrum of Ag NPs in the co-ordinates of the Kubelka–Munk function depending on the concentration of silver in the solution added to the suspension A300 + AH. 1—powders obtained by adding Ag NPs; 2—powders obtained by adding Ag⁺ ions.

³ **Fig. 3.** a) Absorption spectra of Ag NPs in aqueous solution of AH after 3 h (1), 8 h (2) and 3 days (3) of preparation; б) absorption spectra of Ag NPs in aqueous solution of AH in the range of concentrations from 0.008 to 8.5 mass.%.

⁴ **Fig. 4.** XRD of powders: A300 + AH + Ag ions (2.3%) (1), A300 + AH + Ag NPs (2.3%) (2), A300 (3) and AH (4).

⁵ **TABLE 1.** The relative number of silver ions desorbed from the surface of hybrid powders into water.

⁶ **TABLE 2.** The inhibition zone of bacteria and fungi growth depending on the concentration of silver in powders A300 + AH + Ag NPs.

⁷ **Fig. 5.** The effect of experimental samples with haemostatic effect on blood loss in time segments of 1–3 min (a) and 12–15 min (б) in hepatic bleeding of rats. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ relative to control value.