

## NANOSTRUKTUROVANÉ STŘÍBRO V BIOLOGICKÝCH APLIKACÍCH

MARKÉTA KAIMLOVÁ, VÁCLAV ŠVORČÍK  
a JAKUB SIEGEL

Ústav inženýrství pevných látek, Vysoká škola chemicko-  
technologická v Praze, Technická 3, 166 28 Praha  
polivkoa@vscht.cz

Došlo 25.9.19, přijato 17.12.19.

Klíčová slova: stříbro, nanostruktury, polymery, antibakteriální účinky, biologické aplikace

### Obsah

1. Úvod
2. Mechanismus antibakteriálního účinku nanostrukturovaného Ag
3. Biologické aplikace nanostrukturovaného Ag
  - 3.1. Ag nanovrstvy
  - 3.2. Ag nanostrůvky
  - 3.3. Ag nanodrátky
4. Vybrané metody přípravy nanostrukturovaného Ag
  - 4.1. Ag nanovrstvy připravené depozicí z plynné fáze
  - 4.2. Ag nanostrůvky připravené nízkoteplotním namáháním nanovrstev
  - 4.3. Ag nanodrátky připravené excimerovým laserem a vakuovým napařováním
5. Závěr

### 1. Úvod

Stříbro je jedním ze vzácných kovů, který je svázán s lidskou činností již přes 6000 let. Jak se s postupujícím časem vylepšovaly techniky zpracování Ag, rozšířily se možnosti jeho aplikací. Zprvu sloužilo zejména jako platidlo, následně získalo nezaměnitelnou roli při výrobě šperků. Později našlo uplatnění v elektrotechnice, po objevu jeho antibakteriálních vlastností také v biologických oborech. V medicíně se stříbro začalo používat v různých podobách, zejména ve formě slitin a komplexů. V těchto formách se používalo do amalgámů či jako antiseptikum otevřených ran a popálenin. S technologickým pokrokem se nacházely nové podoby stříbra, zejména jeho nanostrukturovaná forma.

V současné době prochází nanostrukturované stříbro intenzivním výzkumem a vznikají nové materiály aplikovatelné v medicíně. Dominance nanostrukturovaného Ag v biologických aplikacích souvisí s jeho pozoruhodnými

fyzikálními, chemickými a antibakteriálními vlastnostmi. Antibakteriální aktivita nanostrukturovaného stříbra vykazuje nízkou míru bakteriální rezistence v porovnání s konvenčními antibiotiky, což ho činí unikátním materiálem pro úpravu polymerních zdravotnických prostředků (např. katetry, dýchací trubice, stenty a protézy). Bakterie často vykazují vůči konvenčním antibiotikům rezistenci, což může vést k těžkým infekcím získaným v nemocnici (nozokomiální infekcím), které jsou obtížně léčitelné. Nahrazením antibiotik při ošetřování povrchů zdravotnických prostředků nanostrukturovaným Ag může být tento problém účinně překonán.

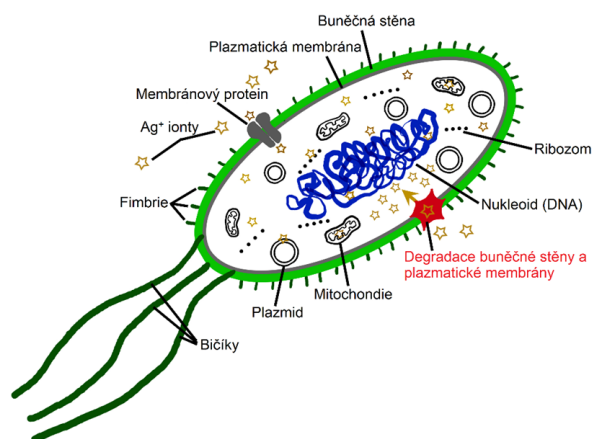
### 2. Mechanismus antibakteriálního účinku nanostrukturovaného Ag

Mechanismus antibakteriálního účinku nanostrukturovaného Ag zatím nebyl zcela objasněn. Bylo však zjištěno, že sestává ze dvou synergicky působících procesů:

- přímého kontaktu bakteriální buňky s kovovým Ag,
- uvolnění  $\text{Ag}^+$  iontů do okolního média a jeho následné interakce s buňkou,

přičemž záleží na konkrétním případě, který z těchto procesů převládne. V přímém účinku hrají hlavní úlohu morfologie, drsnost a hydrofilicita/hydrofobicita povrchu materiálu a přitom každý z těchto parametrů ovlivňuje gram-negativní a gram-positivní bakteriální kmeny rozdílně. Stříbrné ionty interagují se čtyřmi hlavními komponentami bakteriální buňky (obr. 1):

- buněčnou stěnou,
- plazmatickou membránou,
- bakteriální DNA,
- proteiny (tj. specifickými enzymy podílejícími se na



Obr. 1. Bakteriální buňka vystavená účinku stříbrných iontů<sup>1</sup>

životně důležitých buněčných procesech, jako je transportní řetězec elektronů)<sup>1,2</sup>.

Ionty způsobují degradaci peptidoglykanové buněčné stěny a buněčnou lýzu (zánik buňky), což zabraňuje dalšímu množení bakterií. Následně pronikají do vnitřní části buňky, kde se váží na báze DNA. DNA kondenzuje a ztrácí schopnost replikace, což zabraňuje reprodukci bakterií binárním štěpením. Častým jevem jsou také chromosomální aberace způsobené  $\text{Ag}^+$ . Ve vnitřní části buňky mohou ionty dále způsobit dysfunkci mitochondrií a denaturaci ribosomů, čímž se inhibuje syntéza proteinů a plazmatická membrána degraduje. Tento mnohastupňový mechanismus antibakteriálního účinku je hlavním faktorem, který má za následek nízkou bakteriální rezistenci vůči stříbru<sup>1,2</sup>.

V případě nanostrukturovaných kompozitů Ag/polymer byl zjištěn výrazný vliv  $\text{Ag}^+$  iontů na výsledný antibakteriální účinek. Jejich dlouhodobé uvolňování je nezbytné k účinnému antibakteriálnímu povlakování polymerních zdravotnických prostředků (ZP). Je proto důležité vyhodnocovat koncentrace uvolněných  $\text{Ag}^+$  iontů v závislosti na čase. Koncentrace uvolněných stříbrných iontů pak musí dosahovat hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC), což je minimální koncentrace, při které dochází k inhibici bakterií. Rychlost uvolňování závisí na chemické formě stříbra, velikosti částic/klastrů, funkcionalizaci povrchu a krystalinitě. V neposlední řadě jsou klíčovými faktory pro uvolňování teplota a povaha okolního média (přítomnost solí nebo biomolekul)<sup>3</sup>.

Literatura<sup>4</sup> uvádí minimální inhibiční koncentrace stříbra, účinné vůči jednobuněčným organismům, v rozmezí od 0,1 do 20  $\text{mg l}^{-1}$ . Např. pro gramnegativní bakterie *Escherichia coli* se MIC typicky pohybuje v rozmezí od 3,50  $\text{mg l}^{-1}$  pro  $\text{Ag}^+$  do 13,02  $\text{mg l}^{-1}$  pro Ag nanočástice (NP) a pro grampozitivní *Staphylococcus epidermidis* je příbližná hodnota 6,25  $\text{mg l}^{-1}$  pro AgNP (záleží na velikosti a tvaru částic), přičemž hodnoty pro  $\text{Ag}^+$  nejsou uvedeny. Na druhou stranu však Jung a spol.<sup>5</sup> uvádějí, že stříbrné ionty studované v jejich práci měly silné antibakteriální účinky vůči *Staphylococcus aureus* a *E. coli* již v koncentracích dosahujících desetin ppm. U buněk *S. aureus*, vystavených po dobu 2 h působení Ag vzorků ponořených do roztoku obsahujícím  $\text{Ag}^+$  ionty o této koncentraci, došlo k lýze, což vedlo k uvolnění jejich buněčného obsahu do okolního prostředí. Buňky *E. coli* vykazovaly po kontaktu s Ag vzorky abnormální morfologii (obsahovaly trhliny a praskaly). Z této studie vyplývá, že v celkovém antibakteriálním účinku nanostrukturovaných kompozitů Ag/polymer by měly být brány v úvahu nejen koncentrace  $\text{Ag}^+$ , ale i další faktory, jako je kontakt bakterií s povrchem materiálu.

V souvislosti s používáním nanostrukturovaných kompozitů Ag/polymer se začínají objevovat studie upozorňující na problém s cytotoxicitou po expozici savčích buněk Ag nanočásticím. Braydich-Stolle a spol.<sup>6</sup> zkoumali schopnost různých typů AgNP poškozovat myši spermatogonální kmenové buňky samčí zárodečné linie *in vitro*. Studie odhalila, že AgNP snižují funkčnost mitochondrií, zvyšují tvorbu reaktivních forem kyslíku (ROS) a způsobují pronikání savčích zárodečných kmenových buněk

přes membránu. Je dobře známo, že působení ROS poškozuje DNA prostřednictvím množství poruch způsobených oxidací bází a ostatních částí DNA a štěpením jednoduchých a dvojných vazeb. Mohou také indukovat apoptózu (buněčnou smrt). Díky tomu mohou být stříbrné nanočástice potenciálně cytotoxické a/nebo mutagenní. Poškození DNA může být snadno studováno prostřednictvím proteinu p53, který je odpovědný za opravy DNA a reakce na apoptózu pro zachování stability genomu.

Ahamed a spol.<sup>7</sup> zjišťovali poškození DNA a apoptózu indukovanou AgNP prostřednictvím p53 v savčích buňkách. Jejich výsledky prokázaly expresi proteinu p53, rozpad dvojitého řetězce DNA a reakci p53 na apoptózu u obou typů studovaných savčích buněk (myších embryonálních kmenových buněk a myších embryonálních fibroblastů). Molekulární mechanismus cytotoxicity stříbrných nanočástic je stále málo probádán a tento problém by, vzhledem k jejich častému používání v medicíně, neměl být podceňován.

### 3. Biologické aplikace nanostrukturovaného Ag

Nanostrukturované stříbro je v současnosti nejpoužívanějším nanostrukturovaným kovem využívaným v biologických aplikacích. Jeho nejvýznamnější výhodami jsou jeho jedinečné fyzikální, chemické a biologické vlastnosti, obzvláště pak jeho silné antibakteriální účinky. Jeho mnohostranný mechanismus antibakteriálního účinku (viz kap. 2) zabraňuje rozvoji bakteriální rezistence. Vyniká tedy jedinečným potenciálem inhibovat mikroorganismy způsobující infekce, které jsou v příčinné souvislosti s léčbou, tzv. nozokomiální infekce<sup>8</sup>. Nanostrukturované Ag se může vyskytovat v několika formách, v biologických aplikacích se ale převážně využívají Ag nanočástice tvořené klastry atomů stříbra<sup>2</sup>. Vzhledem k tomu, že se začínají objevovat studie<sup>6,7</sup> dokládající značnou cytotoxicitu AgNP (viz kap. 2), je následující část textu věnována dalším formám Ag nanostruktur (nanovrstvám, nanostrůvkům a nanodrátům), které by mohly účinně konkurovat AgNP v antibakteriálním ošetřování polymerních zdravotnických prostředků.

#### 3.1. Ag nanovrstvy

Nanovrstvy jsou definovány jako tenké vrstvy o tloušťce od 1 do 100 nm. Patří do skupiny 2D nanostruktur, kdy je jeden jejich rozměr, v tomto případě tloušťka, ve výše uvedeném měřítku. Vývojem technologie přípravy tenkých stříbrných vrstev došlo k překonání problému s relativně vysokými náklady na kovové stříbro, což umožnilo masivní využití tohoto kovu. V současnosti zaujímají Ag nanovrstvy postavení méně nákladných materiálů používaných v širokém spektru oblastí, zejména v medicínské technologii, kde přináší prospěch jejich výborný antibakteriální účinek. Výsledkem tohoto přístupu jsou rozsáhlé aplikace Ag nanovrstev pro prevenci nozokomiálních infekcí. Na rozdíl od antibakteriálně neošetřených povrchů polymerních zdravotnických prostředků jsou velký speci-

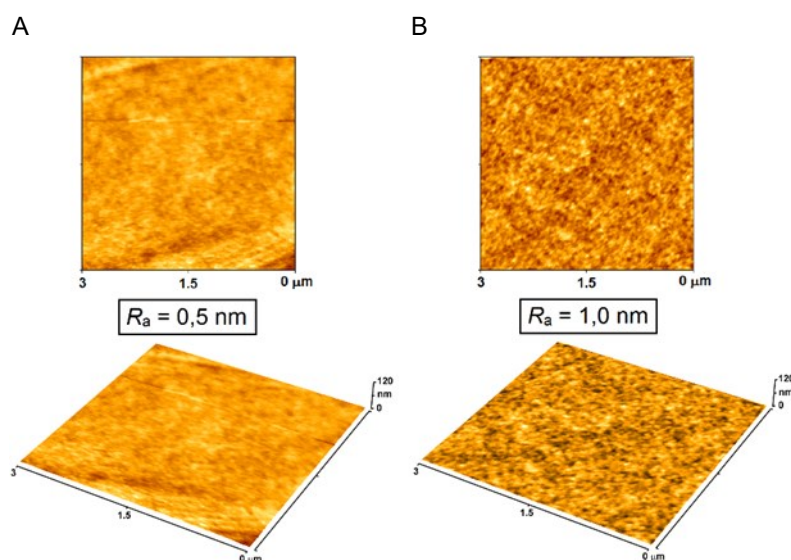
fický povrch antibakteriálně působících stříbrných povlaků a relativně vysoká povrchová drsnost klíčovými parametry zvýšené funkčnosti ZP, např. zubních implantátů, stentů, protéz kyčelních kloubů a nástrojů<sup>8</sup>. Porovnání hodnot střední drsnosti povrchu a morfologie vzorků neošetřeného poly(imidu) a poly(imidu) deponovaného Ag nanovrstvou je patrné na obr. 2 (cit.<sup>9,10</sup>).

Díky relativně bezpečnému kontaktu s lidskou kůží jsou stříbrné nanovrstvy často používány jako antibakteriální povlaky vláken obvazů k léčbě infekcí ran, z nichž uvolněné Ag<sup>+</sup> ionty poměrně snadno dosahují MIC nutných k potlačení infekcí. Stejně tak je možné řídit koncentrace stříbrných iontů dodávaných do oblastí obklopujících ránu, což urychluje hojení a snižuje potřebné množství antibiotik. Aleksandrova a spol.<sup>11</sup> připravovali stříbrné nanovrstvy na sinteponu, jednom z nejrozšířenějších netkaných poly(esterových) syntetických látek pro výrobu obvazů. Sintepónová vlákna byla potažena Ag nanovrstvami o průměrné tloušťce 40–50 nm a byla stanovena jejich antibakteriální aktivita za použití grampozitivní bakterie *S. aureus* a gramnegativní *E. coli* (obě bakterie netvoří spory) a kvasinky *Candida albicans* (s eukaryotickou buněčnou strukturou). Práce ukazuje, že povlak tvořený Ag nanovrstvou zapříčinil podstatné zvýšení antibakteriální a antivirové aktivity tohoto materiálu a výsledky naznačují, že syntetická vlákna potažená pomalu rozpustnými Ag nanovrstvami mají značně slibné vlastnosti pro dlouhodobě použitelné antibakteriální povlaky ZP. Dubas a spol.<sup>12</sup> demonstrovali přípravu povlaků hedvábných a nylonových vláken tvořených stříbrnými nanovrstvami metodou „vrstva po vrstvě“ za použití Ag nanočástic. Hedvábná a nylonová vlákna byla potažena vrstvami poly(diallyldimethylamonium-chloridu) a AgNP impregnovaných v kyselině poly(methakrylové). Postupné namáčení hedvábných a nylonových vláken ve zředěných roztocích

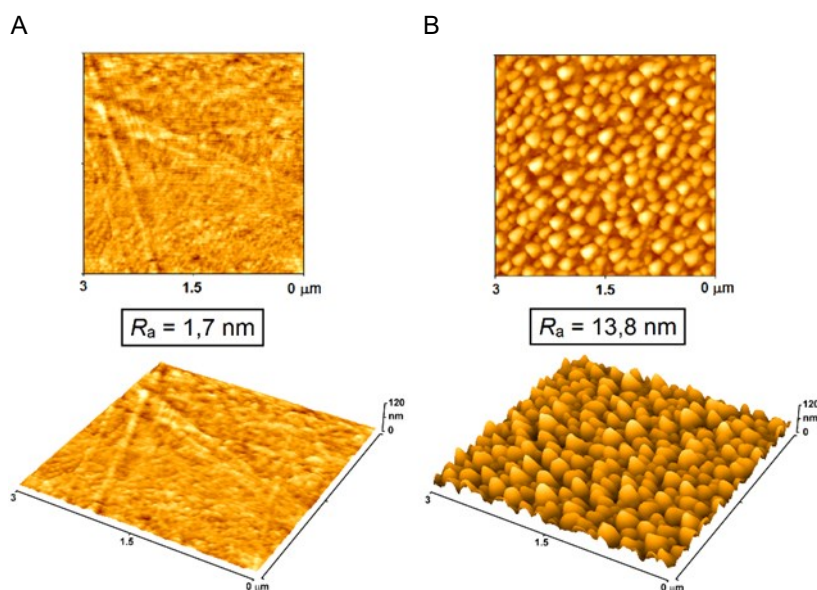
vedlo k vytvoření hladké a rovnoměrné tenké vrstvy s vynikajícími antibakteriálními účinky. Antibakteriální účinky potažených vláken byly testovány vůči bakterii *S. aureus*. Výsledky antibakteriálních testů prokázaly inhibici bakterie jako funkci počtu vrstev. Tato technika může být tedy efektivně použita pro zdokonalení vlastností nových syntetických nebo přírodních polymerů, u nichž jsou vyžadovány antibakteriální účinky (potlačení nozokomiálních infekcí). Carvalho a spol.<sup>13</sup> modifikovali povrch poly(tetrafluorethylenu) (PTFE) pokrytím tenkými vrstvami PTFE a poly(amidu) (PA) obsahujícími stříbro, přičemž PA byl použit pro zmírnění hydrofobní povahy PTFE. Tyto kompozity následně testovali vůči izolovaným bakteriím *Pseudomonas aeruginosa*, které jsou schopny degradovat PTFE a některé druhy tenkých vrstev na sypký materiál. Zjistili, že kombinace těchto dvou polymerů s Ag indukovala tvorbu nanokompozitní struktury s výraznými antibakteriálními účinky vůči *P. aeruginosa* bez zjevných projevů degradace materiálu. Jako silně působící antibakteriální povlaky zdravotnických prostředků jsou potenciálně použitelné také nanovrstvy jiných kovů, např. palladia<sup>14</sup>.

### 3.2. Ag nanoostrůvky

Jak již bylo uvedeno v předchozí podkapitole, ke zvýšení funkčnosti polymerních materiálů lze efektivně využít tenké stříbrné vrstvy. Existuje ale také možnost dále zvýšit specifický povrch a drsnost, a tím pádem i antibakteriální účinky již připravených vrstev jejich nízkoteplotní transformací na nanoostrůvky, které řadíme mezi 0D nanostruktury (všechny tři rozměry jsou v nanoměřítku). Takto lze připravit nanoostrůvky různých tvarů a velikostí, přičemž záleží na parametrech procesu, jako jsou materiál substrátu, tloušťka vrstvy, teplota a doba transformace<sup>15–17</sup>.



Obr. 2. 2D a 3D snímky povrchu vzorků: A) poly(imidu) a B) poly(imidu) deponovaného Ag nanovrstvou o tloušťce 2 nm pořízené mikroskopem atomárních sil,  $R_a$  = střední drsnost povrchu<sup>9,10</sup>

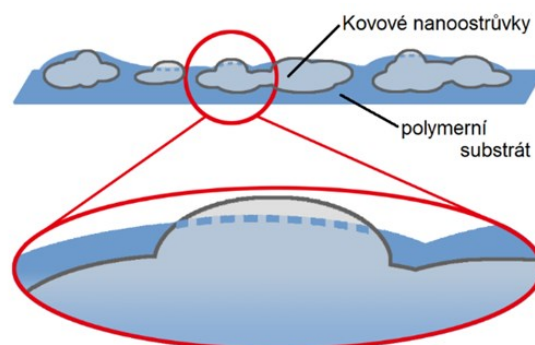


Obr. 3. 2D a 3D snímky povrchu vzorků poly(imidu) deponovaného Ag: A) ihned po depozici (Ag nanovrstva o tloušťce 15 nm) a B) po nízkoteplotním namáhání při 250 °C po dobu 1 h (Ag nanostrůvky) pořízené mikroskopem atomárních sil,  $R_a$  = střední drsnost povrchu<sup>9,10</sup>

Na obr. 3 je patrná morfologie povrchu původních Ag vrstev deponovaných na poly(imidu) a z nich vytvořených nanostrůvků nízkoteplotním namáháním doprovázeným zvýšením střední drsnosti povrchu<sup>9,10</sup>.

Antibakteriální účinky takto vytvořených Ag nanostrůvků zatím nebyly předmětem studia mnoha prací. Pokud se práce na toto téma objevují, zabývají se především antibakteriální aktivitou kompozitních materiálů na bázi Ti nanostruktur a Ag nanostrůvků. Kedziora a spol.<sup>18</sup> připravili nanočástice oxidu titaničitého dopované stříbrnými nanostrůvkami za použití modifikované metody sol-gel, jejichž antibakteriální účinky porovnávali s účinky nanočástic bez Ag. Pozorovali zvýšené antibakteriální účinky vzorků obsahujících Ag nanostrůvky vůči bakteriálním kmenům gramnegativní *S. aureus* a grampozitivní *E. coli* a *Klebsiella pneumoniae*. Citlivost testovaných bakterií na stříbrem dopované vzorky závisela na krystalické formě nosiče ( $\text{TiO}_2$ ), jeho specifickém povrchu, porositě, obsahu Ag, velikosti částic a oxidačním stavu. Roguska a spol.<sup>19</sup> navrhli biomedicínské povlaky ZP složené z  $\text{TiO}_2$  nanotrubiček s Ag a ZnO nanostrůvkami a vyhodnocovali jejich antibakteriální aktivitu. Samotné  $\text{TiO}_2$  nanotrubičky vykazovaly značné antibakteriální účinky vůči planktonickým buňkám *S. epidermidis*, ale podporovaly adhezi bakterií. Tvorba Ag/ZnO nanostrůvků umožnila zlepšení antibakteriálních účinků syntetizovaných povlaků. Zvýšením množství ZnO pak došlo k podpoření adheze bakteriálních buněk. Kompozitní vrstvy  $\text{TiO}_2$  nanotrubičky/ZnO/Ag jsou tedy slibnými materiály pro boj s nozokomiálními infekcemi při operativních náhradách tvrdých tkání, avšak musí být pečlivě vyváženo množství antibakteriálních složek.

V případě nanostrůvků samotných může při jejich tvorbě nízkoteplotním namáháním docházet k jejich částečnému zanořování do podložního polymeru a jejich překrytí ultratenkou polymerní vrstvou (viz obr. 4), která zabraňuje plnému rozvinutí antibakteriálního potenciálu kovu, a to i přes zvýšení jeho specifického povrchu<sup>14</sup>. Zanořování pravděpodobně souvisí s volbou polymerního substrátu. Tento jev byl pozorován při použití poly(ethylenafthalátu)<sup>14</sup> s teplotou skelného přechodu  $T_g = 120$  °C, ale nebyl zjištěn v případě Ag nanostrůvků deponovaných stejným způsobem na povrch např. na poly(tetrafluorethylen)<sup>17</sup> ( $T_g = 126$  °C) a poly(imid)<sup>10</sup> ( $T_g = 210$  °C), proto, pro zajištění silných antibakteriálních účinků, je třeba polymerní substrát důkladně volit.



Obr. 4. Vizualizace zanořování kovových nanostrůvků do povrchové vrstvy polymeru a jejich překrytí tenkou polymerní vrstvou v důsledku teplotního namáhání<sup>14</sup>



### 3.3. Ag nanodrátky

Stříbrné nanodrátky jsou zástupci skupiny 1D nanostruktur (dva rozměry vyhovují škále 1–100 nm). V současné době je možné je připravovat ve velkých objemech, přičemž lze účinně regulovat jejich rovnoměrné rozložení a rozměry. Použití Ag ve formě nanodrátků s definovanými rozměry může výrazně zvýšit funkčnost materiálu v požadovaných aplikacích. Např. nahrazení stříbrných nanočástic v polymerních kompozitech nanodrátky s definovanými rozměry může díky relativně vyšším poměrům stran výrazně snížit mechanické zatížení. Protože Ag nanodrátky vykazují vyšší elektrickou a tepelnou vodivost než nanodrátky ostatních kovů, jsou široce využívány v různých aplikacích, jako je katalýza, elektronika, fotonika a medicína<sup>20,21</sup>. Stříbrné nanodrátky, rovnoměrně rozložené na povrchu poly(ethylnaftalátu), ukazuje obr. 5 (cit.<sup>22,23</sup>).

Vynikající elektrické a tepelné vodivosti stříbrných nanodrátků bylo úspěšně využito v oblasti termoterapie. Termoterapie je jedním z nejoblíbenějších a neúčinnějších typů fyzioterapie, která je určena především pro léčbu poraněných kloubů. Pomáhá zmírňovat bolesti, otoky, svalovou slabost a necitlivost. V minulosti byly pro termoterapii využívány pružné kovové elektrody, jako např. kompozity složené z dlouhých uhlíkových nanotrubiček a elastomerů, a poté vodivé elastomery obsahující AuNP. Všechny výše zmíněné materiály mají pro tuto aplikaci vhodné vlastnosti, nicméně v současnosti existuje tlak na vývoj jednoduchého a levného kompozitu, který lze snadno zpracovávat. Vzhledem k vyšší elektrické vodivosti ve srovnání s C a nižší ceně v porovnání s Au jsou nejvhodnějšími materiály pro termoterapii právě stříbrné nanodrátky. Jednorozměrné Ag nanodrátky také lépe udržují elektrickou vodivost během deformace (zejména během dilatace) než AgNP (cit.<sup>21</sup>). Díky velkému specifickému povrchu Ag a drsnosti dosahují stříbrné nanodrátky také vynikajících antibakteriálních účinků.

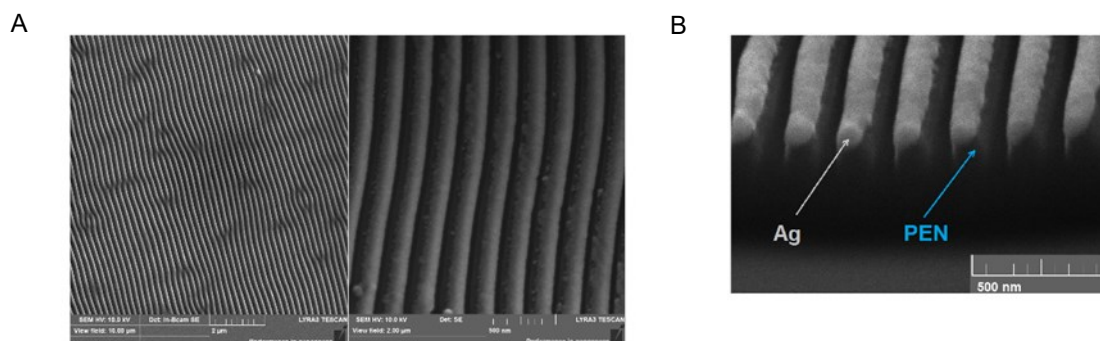
Výrazné antibakteriální účinky stříbrných nanodrátků byly prokázány v několika studiích. Studie Cui a spol.<sup>24</sup> poukazuje na zvýšení antibakteriálních účinků a cytocompatibility materiálu po použití stříbrných nanodrátků. Srov-

návány byly antibakteriální účinky a cytocompatibility destiček oxidu grafenu (GO) bez a se stříbrnými nanodrátky ve struktuře. Výsledky ukázaly, že GO destičky obsahující Ag nanodrátky vykazovaly silné antibakteriální účinky při zachování proliferace buněk důležité pro použití v tkáňovém inženýrství. Tang a spol.<sup>25</sup> připravili uniformní stříbrné nanodrátky a zmiňují, že vykazují vynikající a dlouhodobě přetrvávající antibakteriální účinky vůči mikroorganismům *E. coli* a *S. aureus*, které jsou často spojené s nozokomiálními infekcemi. Zhao a spol.<sup>26</sup> vyvinuli širokospektrálně využitelnou robustní antibakteriální tenkou vrstvu o velkém specifickém povrchu složenou ze stříbrných nanodrátků potažených grafenem. Zjistili, že tento hybridní povlak vykazuje širokospektrální antibakteriální aktivitu vůči gramnegativním bakteriím *E. coli*, gram pozitivním *S. aureus* a plísním *C. albicans*. Výhodou tohoto antibakteriálního povlaku je značná transparentnost a flexibilita.

Stříbrné nanodrátky mají díky silným antibakteriálním účinkům velký aplikační potenciál v medicíně, ovšem současná literatura<sup>22,23</sup> začíná upozorňovat na problém, týkající se jejich cytotoxicity. Z tohoto důvodu jsou dlouhodobé bioaplikace Ag nanodrátků omezené a jejich kontakt s živými tkáněmi by měl být co možná nejvíce minimalizován. Jsou potenciálně využitelné *in vitro*, např. integrací do obvazů na rány a diabetické vředy, antibakteriálním ošetřením dentálních a chirurgických nástrojů apod.<sup>27</sup> Z hlediska biologických aplikací jim mohou snadno konkurovat nanodrátky palladia, které jsou schopny účinně bojovat proti širokému spektru mikroorganismů a současně vykazovat nulovou nebo minimální cytotoxicitu<sup>28</sup>.

## 4. Vybrané metody přípravy nanostrukturovaného Ag

V současné době je k dispozici mnoho technik, jimiž je možné dosáhnout vhodnějších vlastností polymerních povrchů v biologických médiích. Pro vytvoření požadovaných vlastností polymerních povrchů lze použít různé metody povrchových modifikací, např. mechanické<sup>29</sup>, chemické<sup>30,31</sup> plazmové<sup>32,33</sup> a/nebo laserové modifikace<sup>34</sup>.



Obr. 5. Povrch vzorku poly(ethylnaftalátu) (PEN) deponovaného Ag nanodrátky o tloušťce 20 nm: A) snímky pořízené skenovací elektronovou mikroskopií (měřítko 2  $\mu\text{m}$  a 500 nm) a B) řezu vytvořené na vzorku fokusovaným iontovým svazkem<sup>22,23</sup>

V technologiích výroby polymerních ZP je ale především kladen důraz na zavedení či zvýšení antibakteriálních účinků a biokompatibility. Nejslibnější oblast pro vývoj takových materiálů představují nanotechnologie<sup>35,36</sup>.

Zavedení či zvýšení antibakteriálních účinků a biokompatibility modifikací povrchové morfologie polymerních materiálů s využitím nanotechnologií je předmětem mnoha studií<sup>37–39</sup>. Účinně lze v tomto případě využít tvorby kovových nanovrstev na površích polymerních materiálů<sup>10</sup>. Je také možné připravit nanostrukturované povlaky s větším specifickým povrchem kovu a větší drsností s využitím nanovrstev jako výchozích struktur, a to jejich nízkoteplotní přeměnou na nanostruktury<sup>40</sup>. Zvýšení specifického povrchu pak může vést ke zvýšení antibakteriálních účinků<sup>14</sup>. Dalším způsobem, jak zvýšit specifický povrch a drsnost antibakteriálního povlaku, je modifikace povrchu polymeru za tvorby požadovaného vzoru a následná depozice kovu, což za určitých podmínek může vést k tvorbě nanodrátků<sup>41</sup>. Takto provedené modifikace mohou rovněž zlepšit adhezi a proliferaci buněk, které preferují drsnější substráty<sup>42</sup>. Povrchové modifikace tak umožňují přímou kontrolu antibakteriálních účinků a biokompatibility materiálu, přičemž tyto vlastnosti mohou být významně zlepšeny.

#### 4.1. Ag nanovrstvy připravené depozicí z plynné fáze

Kovové nanovrstvy mohou být připraveny mnoha různými metodami. Jednou z klasifikací metod je jejich rozdělení na chemické a fyzikální. Chemické metody<sup>43</sup> fungují na základě specifické chemické reakce. Ta může být založena na elektrické separaci iontů, např. galvanické pokovování a anodizace, nebo na tepelných efektech a růstu teploty při depozici z páry. Ve všech případech je však k získání nanovrstev chemická reakce nutná. Oproti tomu fyzikální metody<sup>44</sup> zahrnují depoziční techniky založené na odpaření nebo vypuzení materiálu ze zdroje. Jedná se např. o napařování (viz níže) a vakuové napařování (viz kap. 4.3).

Chemická depozice z plynné fáze (CVD, z angl. chemical vapor deposition) je metoda, při které se plynné reaktanty nacházejí na vyhřívaném povrchu substrátu nebo v jeho blízkém okolí. Tato depoziční technika poskytuje vysoce čisté produkty. Mohou být vytvořeny jednovrstvé či vícevrstvé, kompozitní, nanostrukturované a funkčně odstupňované filmy s dobře kontrolovatelným rozměrem a unikátní strukturou. Jediným rysem CVD vzhledem k jiným technikám je její všestrannost, proto se tato technika stala jednou z hlavních metod pro depozici tenkých vrstev a filmů pro širokou škálu aplikací, jako jsou polovodiče pro mikroelektroniku (Si, Ge), optoelektroniku, zařízení na přeměnu energie, dielektrika pro mikroelektroniku (SiO<sub>2</sub>, AlN, Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>), žáruvzdorné keramické materiály (SiC, TiN, TiB<sub>2</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, BN, MoSi<sub>2</sub>, ZrO<sub>2</sub>), materiály na ochranu proti korozi a oxidaci, difuzní bariéry, kovové filmy pro mikroelektroniku (W, Mo, Al, Au, Cu, Pt), materiály pro výrobu vláken (B a SiC) a vláknitých filmů<sup>43</sup>.

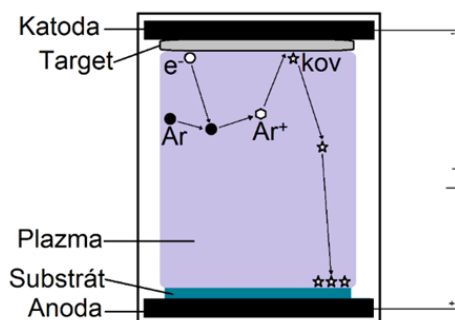
Pro biologické aplikace může být účinně využita tech-

nika fyzikální depozice z plynné fáze (PVD, physical vapor deposition). Obzvláště se v tomto směru osvědčilo napařování. Napařování je jednoduchá, univerzální metoda pro depozici tenkých vrstev různých druhů materiálů a obecně skýtá řadu možných procesů přípravy povlaků. Jedním z nich je stejnosměrného napětí využívající DC napařování inertním plynem (obr. 6), které je vhodné pouze pro depozici vodivých materiálů. V průběhu tohoto plazmového procesu dochází k urychlování iontů vzácného plynu (nejčastěji argonu) směrem ke katodě. Katoda je tvořena terčem (zdrojem napařovaného materiálu), z něhož ionty vzácného plynu vyrážejí napařované částice. Částice vytvářejí sloupec plazmatu, které následně kondenzuje na substrátu umístěném na anodě. Vzdálenost mezi anodou (substrátem) a katodou (terčem) bývá 5–10, výjimečně až 35 cm. Použití nevodivých materiálů terče by způsobilo jeho nabíjení Ar<sup>+</sup> ionty, a následně snížení negativního potenciálu. Nedošlo by k urychlení Ar<sup>+</sup> iontů a proces napařování by se samovolně zastavil. Oproti tomu vysokofrekvenční HF napařování umožňuje napařování vodivých i nevodivých materiálů. Protože se před terčem nehromadí žádné ionty, které by způsobovaly nabíjení materiálu, je možný téměř volný výběr materiálu terče<sup>44</sup>.

Účinnost napařovacího procesu je možné kvantifikovat tzv. napařovacím výtěžkem  $S$ , který je dán podílem počtu odpařených atomů z materiálu terče k počtu iontů dopadajících na terč. Semiempirický přístup představuje Sigmundova teorie napařování<sup>45</sup>, která definuje napařovací výtěžek vztahem (1):

$$S = \frac{3\alpha 4M_1M_2E}{4\pi^2(M_1 + M_2)^2U_s} \quad (1)$$

Hodnota napařovacího výtěžku závisí na energii iontů dopadajících na terč  $E$ , hmotnosti iontů  $M_1$  a atomů terče  $M_2$ , vazebné energii atomů v terči  $U_s$  a úhlu dopadu iontů, který je funkcí parametru  $\alpha$ . S výjimkou velmi vysokých teplot je napařovací výtěžek nezávislý na teplotě terče. Hodnoty napařovacích výtěžků se typicky pohybují v rozmezí 0,01–4, přičemž rostou s rostoucí hmotností napařovaného kovu a energií pracovního plynu. Napařovací výtěžek je v přímém vztahu k rychlosti napařování. Obvykle vyšší napařovací výtěžek znamená vyšší rychlost napařování.

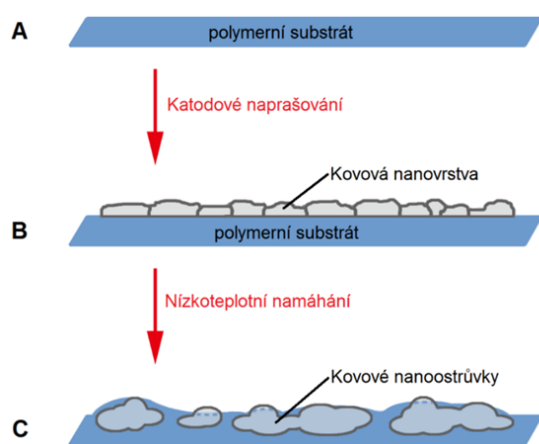


Obr. 6. Schéma komory pro DC napařování inertním plynem

#### 4.2. Ag nanostrůvky připravené nízkoteplotním namáháním nanovrstev

Kovové nanostrůvky na polymerních površích mohou být jednoduše připraveny postdepozici nízkoteplotní transformací nanovrstev (schéma přípravy viz obr. 7), protože nanomateriály vykazují odlišné vlastnosti než materiály objemové. To je způsobeno zejména větším podílem povrchových atomů vzhledem k jejich celkové počtu a výraznějším vlivem kvantových efektů na výsledné fyzikální, optické a elektrické vlastnosti<sup>46,47</sup>. Jednou z fyzikálních vlastností, která je těmito jevy ovlivněna, je teplota tání kovových nanostruktur. Protože teplota tání klesá s klesající velikostí nanostruktur, je tvorba nanostrůvků nízkoteplotním namáháním tímto umožněna<sup>47,48</sup>.

Teplota tání kovových nanostruktur může být stanovena experimentálně (metody kalorimetrické, elektronové mikroskopie či vysokoteplotní *in situ* rentgenová difrakce) nebo vypočtena pomocí teoretických modelů. V současné době bylo popsáno velké množství teoretických modelů pro získání teploty tání kovových nanostruktur, zejména nanočástic. Modely využívají vztahů platných pro objemové materiály, přičemž veličiny, se kterými vztahy operují, jsou vyjádřeny v závislosti na velikosti částic. Výchozím předpokladem těchto modelů je velký podíl povrchových atomů vázaných malým počtem krátkých a pevných vazeb. Důsledkem je nižší hodnota kohezní energie<sup>49</sup>, kterou využívají modely vycházející ze vztahu kohezní energie k teplotě tání, vyšší amplituda tepelných vibrací atomů<sup>48</sup> (modely založené na Lindemannově teorii tání) a vyšší tlak uvnitř částic<sup>46</sup> (fázové rovnováhy pevná látka-kapalina). Všechny výše uvedené jevy vedou ke snížení teploty tání volných nanočástic v porovnání s objemovým materiálem<sup>47</sup>. Modely založené na snížení kohezní energie jsou např. model LD (liquid drop)<sup>50</sup>, SAD (surface area difference)<sup>49</sup> a BE (bond energy)<sup>51</sup>. Z Lindemannovy teorie tání vychází např. model MSD (mean square displacement)<sup>52</sup>. Stav rovnováhy mezi pevnou látkou a taveninou



Obr. 7. Schéma tvorby kovových nanostrůvků teplotním namáháním nanovrstev: A) polymerní substrát, B) povrch polymeru deponovaný kovovou vrstvou a C) kovové nanostrůvky na povrchu polymeru<sup>14</sup>

v jednosložkovém systému je základem termodynamických modelů, jako je model HM (homogeneous melting)<sup>53</sup>, CLM (continuous liquid melting)<sup>54</sup> a LNG (liquid nucleation and growth)<sup>46</sup>.

Všechny výše zmíněné modely uvažují pravidelné nanočástice kulovitěho tvaru. Pro popis nanovrstev je tedy třeba zavést korekční parametr, tzv. tvarový faktor  $\beta$ , vyjadřující poměr plochy povrchu vrstvy a plochy povrchu koule o stejném objemu. Jako nanovrstvu uvažujeme limitní váleček o průměru  $d$  a délce  $l \rightarrow \infty$ . Tvarový faktor tedy závisí na poměru  $d/l$ <sup>55</sup>. Další možností<sup>56</sup>, pomocí které lze tvar nanostruktury zahrnout přímo do odvozování rovnic, je stanovení poměru počtu povrchových atomů  $N_\sigma$  k jejich celkové počtu  $N$ , potom pro nanovrstvu (limitní váleček) platí vztah (2):

$$\frac{N_\sigma}{N} = \frac{8r_{\text{at}}}{3l} \quad (2)$$

kde  $r_{\text{at}}$  představuje poloměr jednoho atomu.

#### 4.3. Ag nanodrátky připravené excimerovým laserem a vakuovým napařováním

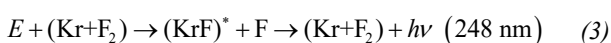
Kombinací techniky modifikace polymerního substrátu excimerovým laserem s vakuovým napařováním kovů je možné na povrchu polymeru připravit kovové nanodrátky. Polymerní substrát je nejprve modifikován polarizovaným svazkem excimerového laseru za vzniku periodických struktur (vlněk). Modifikovaný polymer poté slouží jako šablona pro depozici kovových nanodrátků vakuovým napařováním<sup>57</sup>.

##### Excimerový laser

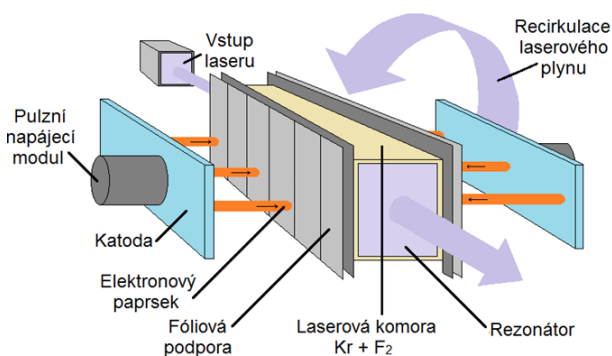
Podstatou excimerového laseru je působení excitovaného dimeru, zkráceně excimeru, což je molekula složená ze dvou identických atomů vzácného plynu. Tvorba vazby mezi těmito atomy je možná pouze v excitovaném stavu. V současné době však termín excimer zahrnuje všechny možné kombinace vzácných plynů a halogenidů<sup>58</sup>.

Excimerové lasery patří mezi nejvýkonnější pulzní plynové lasery v UV oblasti. Požadované energie je možné dosáhnout různými čerpacími nebo excitačními technikami, nejčastěji čerpáním elektronového paprsku, elektrickým výbojem vysokotlakého plynu a mikrovlnným výbojem. Tvorba laserového paprsku pracujícího v různých vlnových délkách v rozsahu 126–660 nm je důsledkem použitého média, např. KrF pro vlnovou délku 248 nm, ArF pro 193 nm a XeCl pro 308 nm. I přes krátkou vlnovou délku fluorového laseru (157 nm) dochází v současnosti k rozšíření jeho aplikací<sup>58</sup>.

Zařízení excimerového laseru (viz obr. 8) se skládá ze tří hlavních částí: laserové komory, pulzního napájecího modulu a rezonátoru. Např. v laserové komoře KrF laseru dochází k excitaci plynu, tvorbě excitovaných dimerů a emisi laserového záření podle rovnice (3):



kde  $E$  představuje energii potřebnou pro excitaci, \* excitovaně

Obr. 8 Schéma KrF excimerového laseru<sup>59</sup>

vaný stav a  $h\nu$  energii laserového záření. Pro vznik dostatečné koncentrace excitovaných molekul je nutné dosažení vysokého tlaku (cca 0,6 MPa). Pulzní napájecí modul prostřednictvím vysokého napětí či proudového impulsu iniciuje výboj plynu. Rezonátor tvořený vysoce čistými krystaly  $\text{CaF}_2$  udržuje laserové záření koherentní a moduluje tvar a kvalitu paprsku<sup>59</sup>.

Využití excimerového laseru je jednou z možností přípravy laserem indukovaných periodických povrchových struktur (LIPSS, laser-induced periodic surface structures). Tvorba LIPSS je univerzální jev, který lze pozorovat téměř na jakémkoli materiálu splňujícím podmínku absorpce záření dané vlnové délky po jeho ozáření lineárně polarizovaným laserovým svazkem, zejména při použití ultrakrátkých laserových pulzů s trváním v rozmezí od pikosekund až po femtosekundy. Během posledních několika let bylo v oblasti LIPSS zaznamenáno výrazné zvýšení výzkumných aktivit, neboť jejich generování jednostupňovým procesem poskytuje jednoduchý způsob nanostrukturování a povrchové funkcionalizace, což umožňuje řízení optických, mechanických, chemických a biologických vlastností materiálů<sup>60</sup>.

Na povrchu polymeru, který dostatečně absorbuje záření vlnové délky použitého laseru tak můžeme účinně připravit LIPSS různých tvarů a velikostí. Podmínku vysoké hodnoty absorpčního koeficientu splňují např. aromatické polymery<sup>36</sup>. Jednou z možných forem LIPSS jsou tzv. vlnky (ripples), které mohou být indukovány kolmo nebo paralelně k polarizovanému laserovému svazku těsně pod ablačním prahem. Mechanismus jejich tvorby (interakce laserového svazku s materiálem) je komplexní a velmi složitý proces. Princip tvorby vlnek je založen na absorpci a interferenci dopadajícího laserového záření a záření rozptýleného na povrchu polymeru. Povrch polymeru je postupně ablatován, dochází tedy k destrukci vazeb fotochemickou cestou<sup>61</sup>. Na silně absorbujících materiálech je periodicitu LIPSS řádově rovna vlnové délce laseru a vzniklé vlnky jsou kolmé k polarizaci laserového paprsku. V takovémto případě se jedná o struktury s nízkou prostorovou frekvencí (LSFL, low space frequency). LSFL mohou být připraveny jak při ultrakrátkém (fs až ps), tak při dlouhém trvání pulzů (nanosekundy a déle). Pomocí ultrazvukových pulzních laserů lze také připravit nano-

struktury s vysokou prostorovou frekvencí (HSFL, z angl. high space frequency), které vykazují menší periodicitu, než je polovina vlnové délky laserového záření. Nanosekundové pulzní lasery produkují převážně hladké LSFL s periodicitou blízkou vlnové délce záření<sup>62</sup>. Periodicita připravených LIPSS je tedy závislá na vlnové délce použitého laseru, ale také na úhlu dopadu laserového paprsku podle vztahu (4):

$$\Lambda = \frac{\lambda}{n - \sin \theta} \quad (4)$$

kde  $\Lambda$  reprezentuje periodicitu vlnek (vzdálenost od vrcholu vlnky k vrcholu další vlnky),  $\lambda$  vlnovou délku laserového záření,  $n$  efektivní index lomu polymerního substrátu a  $\theta$  úhel dopadu laserového svazku na povrch polymeru<sup>63</sup>.

#### Vakuové napařování

Pro depozici kovových nanodrátků na laserem modifikovaný polymer s vlnkami na jeho povrchu lze s výhodou využít techniku vakuového napařování. Stejně jako napařování (viz kap. 4.1.) patří také vakuové napařování mezi PVD procesy. V napařovací komoře je umístěn výparník (kelímek, lodička) pro vysokotavitelný kov. Další částí je držák polymerního vzorku umístěný v definované vzdálenosti od výparníku. Mezi substrátem a výparníkem je umístěno čidlo ve formě krystalu, které vyhodnocuje tloušťku napařené vrstvy a clonka sloužící k zachycení primárních par, které bývají znečištěny oxidy z povrchu napařovaného materiálu. Ohřev výparníku, potřebný k odpaření kovu, je zprostředkovan průchodem elektrického proudu, elektronovým svazkem či vysokofrekvenčním ohřevem. Jestliže teplota napařovaného kovu přesáhne teplotu tání při daném tlaku, dojde k nárůstu kinetické energie v povrchové vrstvě, ze které se začnou uvolňovat atomy, případně molekuly napařovaného kovu. V ohraničeném prostoru napařovací komory vznikne rovnovážný tlak par nazývaný tenze nasycených par. Protože substrát má nižší teplotu než napařovaný kov, začnou se na povrchu substrátu kondenzací par vypařované látky vytvářet kovové klastry, dokud se nevytvoří kompaktní kovová vrstva<sup>64</sup>.

Během procesu napařování je nutné zajistit co nejefektivnější přímočarý přenos částic napařované látky z výparníku na substrát. Toho lze dosáhnout využitím vakua, které díky minimalizaci střední volné dráhy částic umožní rychlý přenos částic ve velkém množství, přičemž minimalizuje srážky s ostatními částicemi reziduální atmosféry a napařované látky. Při hlubokém vakuu ( $10^{-3}$  až  $10^{-7}$  Pa) je střední volná dráha částic 10 cm až 1 km a počet částic na  $1 \text{ m}^3$  se pohybuje v rozmezí  $10^{13}$  až  $10^9$ . Střední volná dráha  $\bar{l}$ , definovaná jako vzdálenost mezi jednotlivými srážkami částic, je kvantifikována vztahem (5):

$$\bar{l} = \frac{1}{\sqrt{2}\pi d^2 N_v} = \frac{k_B T}{\sqrt{2}\pi d^2 p} \quad (5)$$

kde  $d$  je průměr částice,  $N_v$  koncentrace částic v jednotkovém objemu,  $p$  tlak okolního prostředí,  $T$  teplota a  $k_B$  Boltzmannova konstanta ( $1,380662 \cdot 10^{-23} \text{ J K}^{-1}$ ). Kon-



centraci částic v jednotkovém objemu můžeme získat ze vztahu (6):

$$N_V = 3,5 \cdot 10^{22} \frac{p_n}{\sqrt{MT}} \quad (6)$$

kde  $p_n$  je tenze nasycených par (rovnovážný tlak par) a  $M$  molekulární hmotnost. Potom pravděpodobnost  $P$ , se kterou dorazí částice napařované látky na substrát vzdálený  $h$  je<sup>65</sup>:

$$P = \left[ 1 - \exp\left(-\frac{h}{\bar{l}}\right) \right] \quad (7)$$

Pokud je předem modifikovaný polymerní vzorek umístěn pod úhlem  $\varphi = 70^\circ$  směrem k lodičce s napařovaným kovem, depozice vede k tvorbě nanodrátků přednostně z jedné strany podložních vlánek (schéma přípravy viz obr. 9, výsledné nanodrátky viz obr. 5). Struktura vlánek umístěných pod úhlem  $70^\circ$  ke zdroji napařovaného kovu totiž přímo lokalizuje deponovaný kov díky jevu, který je znám jako stínící efekt<sup>66</sup>. Tento jev moduluje prostorové rozložení toku kovu a indukuje nukleaci kovu přednostně z jedné strany vlánek, kde je tok nejvyšší. S rostoucí tloušťkou kovového povlaku se zvyšuje aglomerace a drsnost klastrů, dokud se nevytvoří polykrystalické pole kovových nanodrátků.

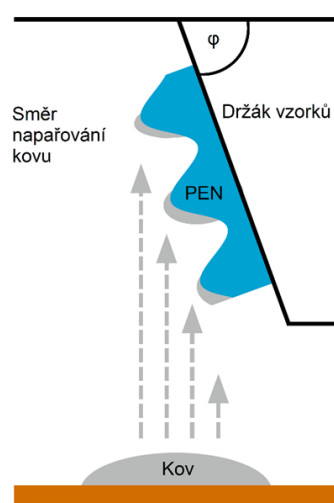
## 5. Závěr

Nanostrukturované stříbro se v současné době stalo široce rozšířeným materiálem v biologických aplikacích. Jeho mnohastupňový mechanismus antibakteriálního účinku zabraňuje vzniku bakteriální rezistence, což ho činí velice účinným činidlem v boji proti nozokomiálním infekcím. Bezpečné povlaky polymerních zdravotnických prostředků tvořené nanostrukturovaným stříbrem musí ale k dosažení antibakteriální účinnosti uvolňovat určité koncentrace  $\text{Ag}^+$  iontů, které zároveň nesmí působit cytotoxicky. Jako prokazatelně cytotoxicky působící stříbrné nanostruktury byly vyhodnoceny  $\text{Ag}$  nanočástice a nanodrátky. Jejich používání v medicínských aplikacích by tedy mělo být omezeno, a to zejména v případě, jsou-li v přímém kontaktu s živými tkáněmi. Bezpečnějšími alternativami se zdají být stříbrné nanovrstvy a nanostrůvky, případně doposud méně probádané nanostruktury palladia.

*Autoři děkují za finanční podporu Grantové agentuře ČR v projektu 17-10907S.*

### Seznam symbolů a zkratk

BE	model „bond energy“ pro výpočet teploty tání nanostruktur
CLM	model „continuous liquid melting“ pro výpočet teploty tání nanostruktur
CVD	chemická depozice z plynné fáze
$d$	průměr (limitního válce, částice)



Obr. 9 Schéma přípravy kovových nanodrátků vakuovým napařováním, umístění vzorků pod úhlem  $\varphi = 70^\circ$  směrem ke zdroji napařovaného kovu<sup>22</sup>

$E$	energie (iontů dopadajících na terč, potřebná pro excitaci)
GO	oxid grafenu
$h$	vzdálenost zdroje napařované látky a substrátu
HM	model „homogeneous melting“ pro výpočet teploty tání nanostruktur
HSFL	struktury s vysokou prostorovou frekvencí
$h\nu$	energie laserového záření
$k_B$	Boltzmannova konstanta
$l$	délka limitního válce
$\bar{l}$	střední volná dráha částic
LD	model „liquid drop“ pro výpočet teploty tání nanostruktur
LIPSS	laserem indukované periodické povrchové struktury
LNG	model „liquid nucleation and growth“ pro výpočet teploty tání nanostruktur
LSFL	struktury s nízkou prostorovou frekvencí
$M$	molekulární hmotnost
$M_1$	hmotnost iontů
$M_2$	hmotnost atomů terče
MIC	minimální inhibiční koncentrace
MSD	model „mean square displacement“ pro výpočet teploty tání nanostruktur
$n$	efektivní index lomu polymerního substrátu
$N$	celkový počet atomů
NP	nanočástice
$N_V$	koncentrace částic v jednotkovém objemu
$N_\sigma$	počet povrchových atomů
$p$	tlak prostředí
$P$	pravděpodobnost, se kterou dorazí částice napařované látky na substrát
PA	poly(amid)
PEN	poly(ethylnaftalát)

$p_n$	je tenze nasycených par (rovnovážný tlak par)
PTFE	poly(tetrafluorethylen)
PVD	fyzikální depozice z plynné fáze
$R_a$	střední drsnost povrchu
$r_{at}$	představuje poloměr jednoho atomu
ROS	reaktivní formy kyslíku
$S$	naprašovací výtěžek
SAD	model „surface area difference“ pro výpočet teploty tání nanostruktur
$T$	teplota
$T_g$	teplota skelného přechodu
$U_s$	vazebná energie atomů v terči
ZP	zdravotnický prostředek
$\alpha$	parametr, který je funkcí úhlu dopadu iontů na terči
$\beta$	tvárový faktor
$\theta$	úhel dopadu laserového svazku
$\lambda$	vlnová délka laserového záření
$A$	periodicita vlnek
$\varphi$	úhel umístění substrátu vzhledem ke zdroji napařované látky
*	excitovaný stav

## LITERATURA

- Polívková M., Hubáček T., Staszek M., Švorčík V., Siegel J.: *Int. J. Mol. Sci.* 18, 419 (2017).
- Chaloupka K., Malam Y., Seifalian A. M.: *Trends Biotechnol.* 28, 580 (2010).
- Kittler S., Greulich C., Diendorf J., Koller M., Epple M.: *Chem. Mater.* 22, 4548 (2010).
- Chernousova S., Epple M.: *Angew. Chem.* 52, 1636 (2013).
- Jung W. K., Koo H. C., Kim K. W., Shin S., Kim S. H., Park Y. H.: *Appl. Environ. Microbiol.* 74, 2171 (2008).
- Braydich-Stolle L., Hussain S., Schlager J. J., Hofmann M. C.: *Toxicol. Sci.* 88, 412 (2005).
- Ahamed M., Karns M., Goodson M., Rowe J., Hussain S. M., Schlager J. J., Hong Y. L.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 233, 404 (2008).
- Chen X., Schluesener H. J.: *Toxicol. Lett.* 176, 1 (2008).
- Polívková M., Siegel J., Kolářová K., Rimpelová S., Švorčík V.: *Chem. Listy* 110, 139 (2016).
- Siegel J., Polívková M., Staszek M., Kolářová K., Rimpelová S., Švorčík V.: *Mater. Lett.* 145, 87 (2015).
- Aleksandrova T. P., Vais A. A., Masliy A. I., Burmistrov V. A., Gusev A. A., Bagavieva S. K.: *Mater. Manuf. Processes* 30, 798 (2015).
- Dubas S. T., Kumlangdudsana P., Potiyaraj P.: *Colloids Surf., A* 289, 105 (2006).
- Carvalho D., Sousa T., Morais P. V., Piedade A. P.: *Appl. Surf. Sci.* 379, 489 (2016).
- Polívková M., Valová M., Siegel J., Rimpelová S., Hubáček T., Lyutakov O., Švorčík V.: *RSC Adv.* 5, 73767 (2015).
- Siegel J., Krajcar R., Kolská Z., Hnatowicz V., Švorčík V.: *Nanoscale Res. Lett.* 6, 588 (2011).
- Siegel J., Juřík P., Kolská Z., Švorčík V.: *Surf. Interface Anal.* 45, 1063 (2013).
- Siegel J., Polívková M., Kasálková N. S., Kolská Z., Švorčík V.: *Nanoscale Res. Lett.* 8, 388 (2013).
- Kedziora A., Strek W., Kepinski L., Bugla-Ploskonska G., Doroszkiwicz W.: *J. Sol-Gel Sci. Technol.* 62, 79 (2012).
- Roguska A., Belcarz A., Pisarek M., Ginalska G., Lewandowska M.: *Mater. Sci. Eng., C* 51, 158 (2015).
- Sun Y. G., Gates B., Mayers B., Xia Y. N.: *Nano Lett.* 2, 165 (2002).
- Choi S., Park J., Hyun W., Kim J., Kim J., Lee Y. B., Song C., Hwang H. J., Kim J. H., Hyeon T., Kim D. H.: *ACS Nano* 9, 6626 (2015).
- Polívková M., Štrublová V., Hubáček T., Rimpelová S., Švorčík V., Siegel J.: *Mater. Sci. Eng., C* 72, 512 (2017).
- Siegel J., v knize: *Noble and Precious Metals-Properties, Nanoscale Effects and Applications* (Seehra M., ed.), kapitola 14, str. 173. IntechOpen, London 2017.
- Cui J. H., Liu Y. L.: *RSC Adv.* 5, 85748 (2015).
- Tang C. L., Sun W., Lu J. M., Yan W.: *J. Colloid Interface Sci.* 416, 86 (2014).
- Zhao C., Deng B., Chen G. C., Lei B., Hua H., Peng H. L., Yan Z. M.: *Nano Res.* 9, 963 (2016).
- Stoehr L. C., Gonzalez E., Stampfl A., Casals E., Duschl A., Puentes V., Oostingh G. J.: *Part. Fibre Toxicol.* 8, 36 (2011).
- Polívková M., Valová M., Rimpelová S., Slepíčka P., Švorčík V., Siegel J.: *Express Polym. Lett.* 12, 1039 (2018).
- Jones D. S., McLaughlin D. W. J., McCoy C. P., Gorman S. P.: *Biomaterials* 26, 1761 (2005).
- Roe D., Karandikar B., Bonn-Savage N., Gibbins B., Roullet J. B.: *J. Antimicrob. Chemother.* 61, 869 (2008).
- Vosmanská V., Kolářová K., Pišlová M., Švorčík V.: *Chem. Listy* 111, 614 (2017).
- Michaljaníčová I., Slepíčka P., Kolská Z., Švorčík V.: *Chem. Listy* 112, 10 (2018).
- Siegel J., Řezníčková A., Chaloupka A., Slepíčka P., Švorčík V.: *Radiat. Eff. Defects Solids* 163, 779 (2008).
- Slepíčka P., Neděla O., Siegel J., Krajcar R., Kolská Z., Švorčík V.: *Express Polym. Lett.* 8, (2014).
- Sotiriou G. A., Pratsinis S. E.: *Curr. Opin. Chem. Eng.* 1, 3 (2011).
- Slepíčka P., Siegel J., Lyutakov O., Kasálková N. S., Kolská Z., Bačáková L., Švorčík V.: *Biotechnol. Adv.* 36, 839 (2018).
- Neděla O., Slepíčka P., Švorčík V.: *Materials* 10, 1115 (2017).
- Kolářová K., Samec D., Kvítek O., Řezníčková A., Rimpelová S., Švorčík V.: *JPN J. Appl. Phys.* 56, 06GG09 (2017).
- Žáková P., Kasálková N. S., Slepíčka P., Kolská Z., Karpíšková J., Stibor I., Švorčík V.: *Appl. Surf. Sci.*

- 422, 809 (2017).
40. Kvítek O., Fajstavr D., Řezníčková A., Kolská Z., Slepíčka P., Švorčík V.: *Thin Solid Films* 616, 188 (2016).
  41. Kaimlová M., Nemogová I., Kolářová K., Slepíčka P., Švorčík V., Siegel J.: *Appl. Surf. Sci.* 473, 516 (2019).
  42. Yeung T., Georges P. C., Flanagan L. A., Marg B., Ortiz M., Funaki M., Zahir N., Ming W. Y., Weaver V., Janmey P. A.: *Cell Motil. Cytoskeleton* 60, 24 (2005).
  43. Choy K. L.: *Prog. Mater. Sci.* 48, 57 (2003).
  44. Safi I.: *Surf. Coat. Technol.* 127, 203 (2000).
  45. Sigmund P.: *Phys. Rev.* 184, 383 (1969).
  46. Couchman P. R., Jesser W. A.: *Nature* 269, 481 (1977).
  47. Leitner J.: *Chem. Listy* 105, 174 (2011).
  48. Stacey F. D., Irvine R. D.: *Aust. J. Phys.* 30, 631 (1977).
  49. Qi W. H., Wang M. P., Zhou M., Hu W. Y.: *J. Phys. D* 38, 1429 (2005).
  50. Nanda K. K.: *Eur. J. Phys.* 19, 471 (1998).
  51. Qi W. H.: *Solid State Commun.* 137, 536 (2006).
  52. Jiang Q., Shi F. G.: *Mater. Lett.* 37, 79 (1998).
  53. Buffat P., Borel J. P.: *Phys. Rev. A* 13, 2287 (1976).
  54. Barybin A., Shapovalov V.: *J. Appl. Phys.* 109, (2011).
  55. Qi W. H., Wang M. P., Liu Q. H.: *J. Mater. Sci.* 40, 2737 (2005).
  56. Xie D., Wang M. P., Qi W. H.: *J. Phys.: Condens. Matter* 16, L401 (2004).
  57. Siegel J., Heitz J., Řezníčková A., Švorčík V.: *Appl. Surf. Sci.* 264, 443 (2013).
  58. Görtler A., Strowitzki C.: *Laser Tech. J.* 2, 46 (2005).
  59. Obenschain S., Lehmborg R., Kehne D., Hegeler F., Wolford M., Sethian J., Weaver J., Karasik M.: *Appl. Opt.* 54, F103 (2015).
  60. Fajstavr D., Slepíčka P., Švorčík V.: *Appl. Surf. Sci.* 465, 919 (2019).
  61. Li J. W., Li G. Q., Hu Y. L., Zhang C. C., Li X. H., Chu J. R., Huang W. H.: *Opt. Laser Technol.* 71, 85 (2015).
  62. Bonse J., Hohm S., Kirner S. V., Rosenfeld A., Kruger J.: *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.* 23, 9000615 (2017).
  63. Toosi S. F., Moradi S., Hatzikiriakos S. G.: *Rev. Adhes. Adhes.* 5, 55 (2017).
  64. Greene J. E.: *J. Vac. Sci. Technol., A* 35, 050601 (2017).
  65. Garbacz H., Wiercinski P., Adamczyk-Cieslak B., Mizera J., Kurzydłowski K. J.: *J. Microsc.* 237, 475 (2010).
  66. Belardini A., Larciprete M. C., Centini M., Fazio E., Sibilica C., Bertolotti M., Toma A., Chiappe D., de Mongeot F. B.: *Opt. Express* 17, 3603 (2009).
- M. Kaimlová, V. Švorčík, and J. Siegel**  
(*Department of Solid State Engineering, University of Chemistry and Technology, Prague*): **Nanostructured Silver in Biological Applications**
- Biologically active metals, especially silver, are able to form nanostructured coatings of biocompatible polymers with the objective to enhance the functionality of polymeric material. This review refers to three types of strongly antibacterially active silver nanostructures (nanolayers, nanoislands and nanowires) suitable for biological applications, such as coatings which can prevent nosocomial infections. The mechanism of antibacterial effects of nanostructured Ag and its advantages, as compared with conventional antibiotics, are described. Subsequently, selected techniques for the preparation of these antibacterial coatings of biocompatible polymers are discussed. An emphasis is put on the possibility to increase the antibacterial activity and biocompatibility of the material by modifying the surface morphology of original polymer.
- Keywords: silver, nanostructures, polymers, antibacterial effects, biological applications
- Acknowledgements*  
Financial support from GACR project no. 17-10907S is gratefully acknowledged.