



UDC 542.8:579.6

## PHYSICO-CHEMICAL AND BACTERICIDAL PROPERTIES OF COPPER-CONTAINING COMPOSITES BASED ON MALEINATE COMPLEXES $\text{Cu}^+$

Viktor F. Vargalyuk, Volodymyr A. Polonskyi\*, Tetyana V. Sklyar, Nadiia V. Stets, Oleksandr V. Laguta

Oles Honchar Dnipro National University, 72, Gagarin Ave., Dnipro 49010, Ukraine

Received 6 March 2023; accepted 11 May 2023; available online 25 July 2023

### Abstract

The results of the study of the effect of water and oxygen on copper-containing composites  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})] \cdot x\text{Cu}^0$  are presented in the paper. Composites were products of reduction of  $\text{Cu}^{2+}$ -ions by zinc in the presence of maleic acid ( $\text{H}_2\text{M}$ ). The effect of these composites' suspensions on bacteria strains of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* has been studied as well. It was found that the composites  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})] \cdot x\text{Cu}^0$  contain copper maleate complexes of two modifications: mononuclear  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]$  and binuclear  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]_2\text{Cu}^0$ .  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]$  complex is the soluble form as a result of its significantly higher hydrophilicity. This complex is also the main bioactive component, which is proved by the fact that the antibacterial effect of the composites on staphylococcus strains changes synchronously with the change of their solubility in the  $x$ -interval from 0 to 1. The absence of atomic copper  $\pi$ -complexes  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{M})(\text{H}_2\text{O})]$  in composites with  $x > 1$  leads to a sharp decrease in their bactericidal activity. Last fact confirms the conclusion about the nature of the bioactive substance and indicates that bioactive metal nanodispersion does not formed in composites concentrated by copper atoms. It was shown that the optimal composition of the copper-containing composite corresponds to the formula  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 0.5\text{Cu}^0$ . This substance has a sufficiently high level of bactericidal activity but it is highly resistant to the oxidation by atmospheric oxygen in combination with water unlike  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]$  complexes.

**Keywords:** copper-containing composite; bactericidal properties;  $\text{Cu}^+$  maleate complexes; staphylococcus strains.

## ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БАКТЕРИЦИДНІ ВЛАСТИВОСТІ МІДЬВМІСНИХ КОМПЗИТІВ НА ОСНОВІ МАЛЕЇНАТНИХ КОМПЛЕКСІВ $\text{Cu}^+$

Віктор Ф. Варгалюк, Володимир А. Полонський, Тетяна В. Скляр, Надія В. Стець, Олександр В. Лагута

Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, просп. Гагаріна, 72, Дніпро, 49010, Україна

### Анотація

У роботі представлені результати дослідження дії води та кисню на мідьвмісні композити  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})] \cdot x\text{Cu}^0$ , які отримували шляхом відновлення цинком йонів  $\text{Cu}^{2+}$  у присутності малеїнової кислоти ( $\text{H}_2\text{M}$ ), а також дії суспензій цих композитів на штами *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus epidermidis*. Виявлено, що до складу досліджених композитів  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})] \cdot x\text{Cu}^0$  входять малеїнатні комплекси міді двох модифікацій: моноядерної  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]$  і біядерної  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]_2\text{Cu}^0$ . За рахунок суттєво більшої гідрофільності, розчинною формою при обробці композитів водою є комплекс  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]$ . Він також є і основним біоактивним компонентом, на що вказує чітка синхронність зміни розчинності композитів в інтервалі  $x$  від 0 до 1 зі зміною їх антибактеріальної дії на штами стафілококу. Відсутність  $\pi$ -комплексів атомарної міді  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{M})(\text{H}_2\text{O})]$  в композитах з  $x > 1$  призводить до різкого зменшення їх бактерицидності. Це підтверджує висновок про природу біоактивної речовини, а також вказує на те, що в концентрованих за атомами міді композитах біоактивної нанодисперсії металу не виникає. Встановлено, що оптимальний склад мідьвмісного композиту відповідає формулі  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 0.5\text{Cu}^0$ . Ця речовина має достатньо високий рівень бактерицидності і, на відміну від комплексів  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]$ , – високу стійкість до дії атмосферного кисню у поєднанні з вологою.

**Ключові слова:** мідьвмісний композит, бактерицидні властивості, малеїнатні комплекси  $\text{Cu}^+$ , штами стафілококу.

\*Corresponding author: e-mail address: polva57@gmail.com

© 2023 Oles Honchar Dnipro National University;

doi: 10.15421/jchemtech.v31i2.275070

## Вступ

Неконтрольоване та, у багатьох випадках, необґрунтоване застосування антибіотиків населенням призвело до формування стійких до їхньої дії мікроорганізмів. Так, останнім часом *Staphylococcus aureus* став одним із провідних збудників післяопераційних гнійних ранових ускладнень у травматології та ортопедії, таких, як остеомієліт, абсцес, флегмона [1]. Це спонукає дослідників до пошуку нових антимікробних засобів, альтернативних антибіотикам.

Аналіз літературних джерел вказує на те, що основною групою речовин, які пропонуються у якості антимікробних препаратів, є комплекси йонів 3d-металів [2–12]. Як правило, це комплекси з органічними лігандами, до складу яких входять карбоксильні, нітроген- та сульфурвмісні функціональні групи, що забезпечують необхідну міцність донорно-акцепторних зв'язків з центральним атомом.

Останнім часом почали активно досліджувати питання використання нанодисперсій самих 3d-металів, виходячи з досвіду вдалого і давнього застосування колоїдного срібла [13–15]. Серед 3d-металів найбільшу хімічну інертність має мідь. Однак в нанодисперсному стані вона виявляє яскраво виражену біологічну активність, у тому числі бактеріостатичну та бактерицидну дію [16; 17].

Препарати міді, введені в організми тварин у вигляді наночастинок металу, мають пролонговану дію і меншу токсичність у порівнянні з її солями. Наночастинок міді стимулюють механізми регуляції мікроелементного складу та активність антиоксидантних ферментів. У роботі [18] біосумісність міді з організмом людини пояснюється тим, що Купрум є складовою частиною багатьох ферментів і відіграє важливу роль у клітинному диханні.

В наших попередніх дослідженнях [19] проводилось визначення бактерицидної дії мідних порошоків, отриманих у присутності акрилової кислоти, на клінічний штаб мікроорганізмів *Staphylococcus aureus*. Як з'ясувалось, суспензії досліджених порошоків

виявляють бактеріостатичний ефект за будь-яких концентрацій. Бактерицидний ефект проявляється за концентрацій від 2 мг/мл та вище за тривалості контакту 30 хв. У динамічних мікробіологічних дослідженнях бактерицидний ефект проявився більш виразно. Так, металорганічний порошок пригнічував життєдіяльність бактерій, починаючи з перших хвилин контакту, на порядок скорочуючи число життєздатних одиниць кожні 10 хв.

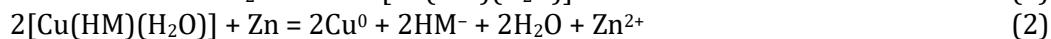
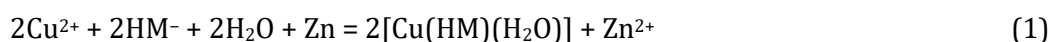
У подальшому ми отримали подібні мідьорганічні порошоків на основі малеїнатних комплексів  $\text{Cu}^+$ . Дослідження їх складу та структури показали [20; 21], що, в залежності від співвідношення вихідних реагентів ( $\text{Cu}^{2+}$  і цинку) та умов синтезу, вони можуть складатися або з комплексу йонів  $\text{Cu}^+$  з одностороннім малеїнат-йоном, або бути сумішшю цього комплексу з атомарною міддю. В останньому випадку продукт синтезу являє собою композитний матеріал.

Мета роботи – дослідження впливу компонентного складу мідьвмісних композитів на основі малеїнатних комплексів  $\text{Cu}^+$  на ефективність їх дії на штами *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus epidermidis*.

## Експериментальна частина

Синтез мідьвмісних композитів загального складу  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]_x\text{Cu}^0$  здійснювали шляхом хімічного відновлення йонів  $\text{Cu}^{2+}$  металевим цинком у присутності малеїнової кислоти. Методика синтезу детально описана в [21]. У якості порівняльного зразка використовували дисперсію міді, яку отримували за процедурою синтезу мідьвмісних композитів, але з розчину  $\text{CuSO}_4$  без малеїнової кислоти.

Загальний вміст міді у отриманих зразках визначали комплексонометричним методом [22]. Для розподілу цього показника на два його компоненти ( $\text{Cu}^+$  і  $\text{Cu}^0$ ) ми використали теоретичну залежність вмісту  $\text{Cu}^+$  і  $\text{Cu}^0$  від загальної кількості міді  $\text{Cu}$ , виходячи зі стехіометрії хімічних реакцій, які відбуваються під дією на розчин  $\text{CuSO}_4$  металевого цинку:



До досягнення мольного співвідношення реагентів  $\nu(\text{Cu}^{2+}) : \nu(\text{Zn}) = 2 : 1$  весь цинк витрачається тільки на реакцію (1) і тому в

отриманому продукті незалежно від його кількості, а значить – від кількості цинку, що прореагував, підтримується сталий відсоток Купруму (32.32 %), який відповідає хімічний

формулі комплексу  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]$ , встановленої в [21].

Після завершення реакції (1) наступні порції цинку витрачаються на реакцію (2), в результаті чого в продукті, що виділяється, зменшується кількість  $\text{Cu}^+$ , але адекватно з'являється та зростає кількість атомарної міді  $\text{Cu}^0$ .

$$\omega(\text{Cu}^+) = \{v(\text{Cu}^+)_0 \cdot M_r(\text{Cu})\} / \{v(\text{Cu}^+)_0 \cdot M_r([\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]) - v(\text{Cu}^+) \cdot M_r(\text{HM}^-, \text{H}_2\text{O})\} \quad (3)$$

$$\omega(\text{Cu}^0) = \{v(\text{Cu}^0) \cdot M_r(\text{Cu})\} / \{v(\text{Cu}^+)_0 \cdot M_r([\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]) - v(\text{Cu}^0) \cdot M_r(\text{HM}^-, \text{H}_2\text{O})\} \quad (4)$$

Тут,  $v(\text{Cu}^+)_0$  – вихідна кількість молів комплексу  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]$ , а значить – і йонів  $\text{Cu}^+$ ,  $M_r$  – атомні та молекулярні маси відповідних компонентів. Для спрощення можна прийняти,  $v(\text{Cu}^+)_0 = 1$ . Підставляючи залежність  $v(\text{Cu}^0) = f\{\omega(\text{Cu}^0)\}$  з рівняння (4) в рівняння (3), а також значення відповідних молекулярних мас, ми отримали кінцеву формулу розрахунку вмісту металевої міді за результатами експериментального визначення загальної кількості міді у зразку

$$\omega(\text{Cu}^0) = 1.4763(\omega(\text{Cu}) - 0.3232) \quad (5)$$

Зрозуміло, що це рівняння має фізичні обмеження змінних величин: дійсні значення  $\omega(\text{Cu}^0)$  знаходяться в інтервалі 0 – 1, а  $\omega(\text{Cu}^0)$  в інтервалі 0.3232–1.0000.

Для проведення досліджень властивостей мідьвмісних композитів нами було синтезовано 6 зразків, серед яких один являв собою тільки комплекс  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]$ , а другий – тільки дисперсію металевої міді. В останньому випадку цинком обробляли розчин купрум (II) сульфату за відсутності в

Виходячи з матеріального балансу реакції (2), справедливими є наступні рівняння для масових часток загальної кількості міді в кінцевому продукті  $\omega(\text{Cu})$  і у вигляді атомів  $\omega(\text{Cu}^0)$ :

ньому малеїнової кислоти. Результати хімічного аналізу зразків на загальний вміст в них міді та розрахунку по формулі (5) кількості атомарної міді наведені у табл. 1.

Оскільки до складу композиту входить дві різні за природою речовини: комплексна сіль і атоми металу, в залежності від співвідношення вмісту цих компонентів, повинні змінюватись його фізико-хімічні властивості і, як наслідок – біоактивність.

В принципі, діючою на мікроорганізми речовиною може бути як власне розчин комплексної солі, так і нерозчинна нанодисперсія міді.

Для виявлення вкладу гомогенної та гетерогенної складових бактерицидності мідьвмісних композитів ми виміряли розчинність у воді їх розчинного компонента – комплексної солі  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]$ . За нашими даними [21] ця сіль є досить гігроскопічною речовиною і навіть за високого вмісту у композиті атомарної міді (до 60 %) вона здатна адсорбувати багато води (до 5 %).

Table 1

The content of the main components in  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]x\text{Cu}^0$  composites in mass %

Таблиця 1

Вміст у композитах  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]x\text{Cu}^0$  основних компонентів у масових %

№ з/п	Вміст міді всього, $\omega(\text{Cu})$ , %	Вміст атомів міді, $\omega(\text{Cu}^0)$ , %	Вміст йонів $\text{Cu}^+$ , $\omega(\text{Cu}^+)$ , %	Вміст комплексної солі, $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]$ , %
1	31.9	0.0	31.9	98.8
2	36.1	5.5	30.6	94.5
3	42.1	14.5	27.6	85.5
4	49.3	25.1	24.2	74.9
5	56.6	35.9	20.7	64.1
6	95.1	95.1	0.0	0.0

Процедура вимірів розчинності комплексної солі включала декілька етапів. На першому готувався насичений розчин. Для цього наважку досліджуваного зразка масою 500 мг вносили у 25 мл деаерованої дистильованої води і в режимі періодичного перемішування витримували добу у герметичному бюксі за 20 °С.

Потім декантований розчин піддавали аерації, щоб окиснити  $\text{Cu}^+$  до  $\text{Cu}^{2+}$ . Контроль

повноти переходу  $\text{Cu}^+$  в  $\text{Cu}^{2+}$  здійснювали спектрофотометрично. З [23] відомо, що в діапазоні довжин хвиль 300–500 нм знаходиться полоса поглинання малеїнатного комплексу  $\text{Cu}^+$ . Вимірювання А,  $\lambda$ -залежності проводили за допомогою спектрофотометра СФ-46 (ЛОМО, Росія), з використанням скляних кювет ( $l = 30$  мм).

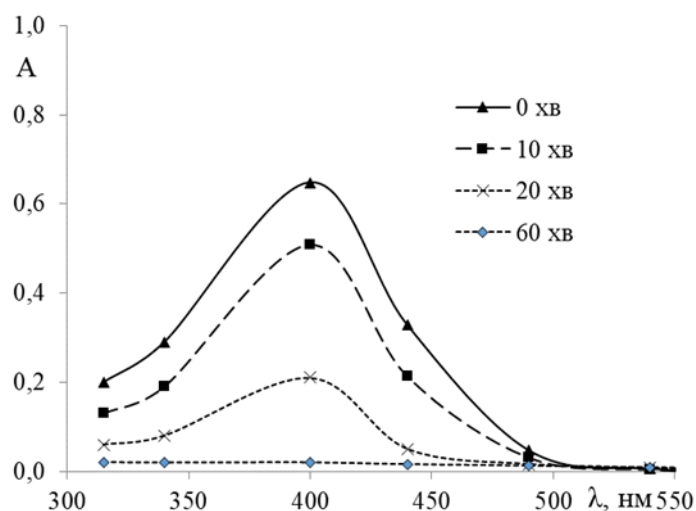


Fig. 1. Electronic spectra of a saturated solution of complexes  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]$  in water depending on its aeration time (minutes) 1 – 0, 2 – 10, 3 – 20, 4 – 60

Рис. 1. Електронні спектри насиченого розчину комплексів  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]$  у воді в залежності від часу його аерації (хвилин) 1 – 0, 2 – 10, 3 – 20, 4 – 60

Як видно з рис. 1, за інтенсивної барботажної аерації розчину, підкисленого сульфатною кислотою до рН 2, хвиля на А, λ - залежності поступово зменшується і через 60 хв. зникає взагалі, що свідчить про завершення

процесу окиснення йонів  $\text{Cu}^+$ . Далі проводили комплексометричне титрування розчину, за результатами якого визначали концентрації комплексу у воді.

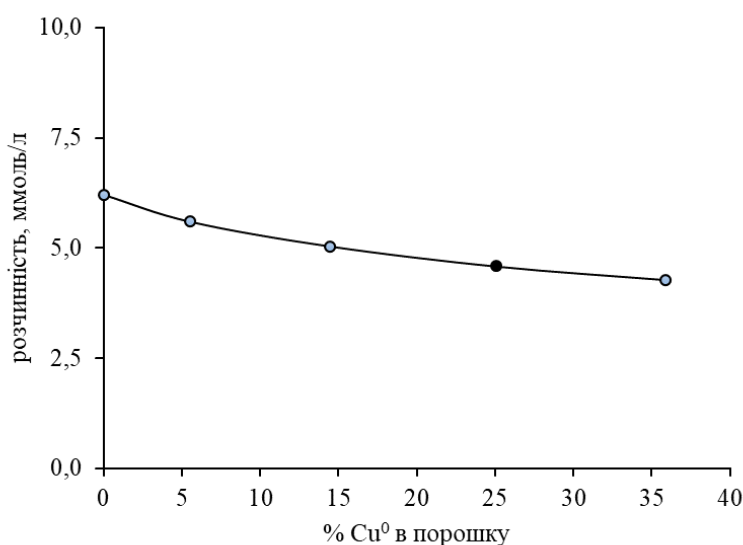
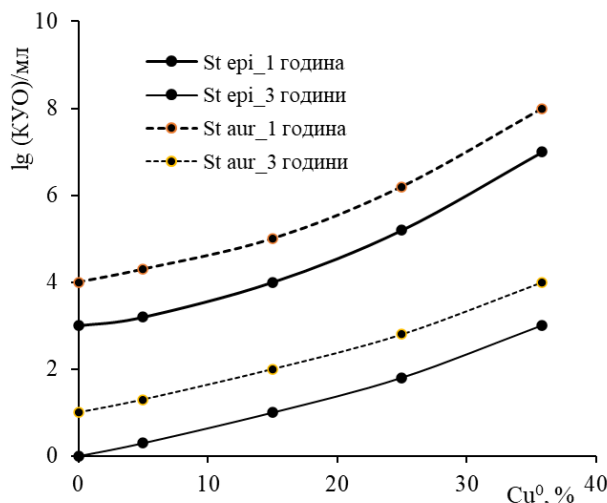


Fig. 2. Influence of atomic copper content in composites  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})] \cdot x\text{Cu}^0$  to the equilibrium concentration  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]$  in the water

Рис. 2. Вплив вмісту атомарної міді в композитах  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})] \cdot x\text{Cu}^0$  на рівноважну концентрацію  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]$  у воді

На рис. 2 представлена залежність рівноважних концентрацій малеїтатних комплексів  $\text{Cu}^+$  у воді, яка тривалий час контактувала з композитом. Спостерігається монотонне зменшення розчинності

комплексів зі збільшенням вмісту у композиті атомарної міді. Це попередньо вказує на те, що в композиті мідь не представлена окремою фазою, а є хімічно зв'язаною з комплексом.



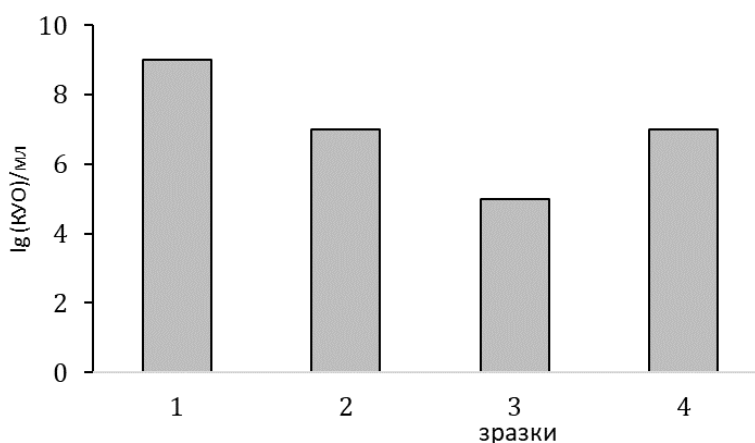
**Fig. 3. Dependence of the content of CFU/ml on the content in composites  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})] \cdot x\text{Cu}^0$  of atomic copper after tests on bacterial strains *St. aur.* (1, 2) and *St. epi.* (3, 4) for different exposure times: 1, 3 – 1 hour, 2, 4 – 3 hours**

**Рис. 3. Залежність вмісту КУО/мл від вмісту в композитах  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})] \cdot x\text{Cu}^0$  атомарної міді після випробувань на штаммах бактерій *St. aur.* (1, 2) і *St. epi.* (3, 4) для різного часу впливу: 1, 3 – 1 година, 2, 4 – 3 години**

Маючи відомості про склад водного розчину у присутності композиту і вміст у ньому нерозчинної металевої компоненти, ми провели дослідження дії цих речовин на два штами стафілококу: *Staphylococcus aureus* (*St. aur.*) і *Staphylococcus epidermidis* (*St. epi.*). Методики мікробіологічних експериментів наведені в роботі [19]. Результати проведених випробувань представлені на рис. 3.

Гістограма рис. 4 демонструє характер зміни вмісту КУО в зразках, оброблених композитом і еквівалентною по кількості металу мідною дисперсією, відносно контрольного зразка.

Різниця в ефективності дії наночастинок міді за даними [18] (№4 рис.4) і нашими даними (№3 рис.4) вірогідно обумовлена різним ступенем дисперсності використаних препаратів.



**Fig. 4. Histograms of the content of CFU/ml after tests on the bacterial strain *St. aur.* after one hour of exposure: 1 – control sample, 2 – action of composite suspension  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 0.5\text{Cu}^0$ , 3 – effect of metallic copper suspension in an amount equivalent to the amount of copper in the composite sample  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 0.5\text{Cu}^0$ , 4 – action of suspension of metallic copper from data [18]**

**Рис. 4. Гістограми вмісту КУО/мл після випробувань на штамі бактерій *St. aur.* через одну годину впливу: 1 – контрольний зразок, 2 – дія суспензії композиту  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 0.5\text{Cu}^0$ , 3 – дія суспензії металевої міді в кількості, еквівалентній кількості міді у зразку композиту  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 0.5\text{Cu}^0$ , 4 – дія суспензії металевої міді за даними [18]**

## Результати та їх обговорення

Якщо розглядати розчин комплексу  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]$  у якості діючої на мікроорганізми форми, то повинен бути зв'язок між концентрацією комплексу і інтенсивністю його дії. Для виявлення такого зв'язку ми нормували зміну КУО за

рівноважною концентрацією розчинного компоненту композитів:  $\Delta \lg(\text{КУО})/C$ , де  $\Delta \lg(\text{КУО})$  є різницею між  $\lg(\text{КУО})$  контрольної зразка і  $\lg(\text{КУО})$  для композиту з відповідним значенням  $x$ . Отримані результати зведені у табл. 2.

Table 2

**Influence of the concentration of an aqueous solution of maleate complexes  $\text{Cu}^+$  (C, M) and the ratio of copper components in composites ( $x = \omega(\text{Cu}^0)/\omega(\text{Cu}^+)$ ) to change the CFU content of the strains *St. aur.* and *St. epi.* relative to the control sample**

Таблиця 2

**Вплив концентрації водного розчину малеїнатних комплексів  $\text{Cu}^+$  (C, M) і співвідношення в композитах компонентів міді ( $x = \omega(\text{Cu}^0)/\omega(\text{Cu}^+)$ ) на зміну вмісту КУО штамів *St. aur.* і *St. epi.* відносно контрольного зразка**

C, M · 10 <sup>3</sup>	6.2	5.6	5.0	4.6	4.3
x	0.00	0.18	0.52	1.04	1.73
$\Delta \lg(\text{КУО}/\text{мл}), \text{St. a}$	5.0	4.7	4.0	2.8	1.0
$\{\Delta \lg(\text{КУО}/\text{мл})\}/C, \text{M}^{-1} \cdot 10^{-3} \text{St. a}$	0.81	0.84	0.80	0.61	0.23
$\Delta \lg(\text{КУО}/\text{мл}), \text{St. e}$	6.0	5.7	5.0	3.8	2.0
$\{\Delta \lg(\text{КУО})\}/C, \text{M}^{-1} \cdot 10^{-3} \text{St. e}$	0.97	1.02	0.96	0.83	0.47

Як видно з табл. 2, в інтервалі  $x$  від 0 до 1 спостерігається практично незмінне значення величини  $\{\Delta \lg(\text{КУО}/\text{мл})\}/C$  для обох штамів стафілококу. Цей факт можна вважати підтвердженням нашого припущення про те, що на мікрофлору стафілококу діють розчинені у воді молекули  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]$ , кількість яких зменшується пропорційно збільшенню кількості атомарної міді в композиті. Вочевидь, біядерна сполука  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{Cu}^0$  має, з одного боку, меншу порівняно з комплексом  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]$  розчинність у воді, а з другого – меншу антибактеріальну активність, оскільки за  $x > 1$  показник  $\{\Delta \lg(\text{КУО}/\text{мл})\}/C$  різко зменшується. Попередньо очікувалось, що за  $x > 1$  в композиті викристалізується помітна кількість нанодисперсної міді, яка принаймні адитивно посилить дію комплексу. Однак ми спостерігаємо прямо протилежну картину. З рис. 4 видно, що еквівалентна до вмісту у композиті кількість металевої міді має суттєво більшу бактерицидність порівняно з самим композитом. Тобто, в композитах з  $x > 1$  нанодисперсія металевої міді не утворюється і тому не спостерігається посилення їх бактерицидності. Навпаки, атомарна мідь блокує молекули комплексу, зменшуючи їх антимікробну дію. В принципі, в [24] обговорювалась можливість утворення міцних  $\pi$ -комплексів  $\text{Cu}^0$  з ненасиченими органічними кислотами, зокрема – з малеїновою кислотою.

Виходячи з цих міркувань, можна негативно оцінити перехід від комплексів  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]$  до композитів

$[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})] \cdot x\text{Cu}^0$ . Однак є ще один показник, який характеризує якість бактерицидного препарату у цілому – його стійкість до дії зовнішніх факторів (температура, волога, кисень та ін.).

Гігроскопічність комплексів  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]$  і їх схильність до окиснення потребуватиме особливих умов зберігання. Цього вдається уникнути за умови використання мідьвмісних композитів. Виявилось, що атомарна мідь у контакті з молекулами  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]$  створює таку редокс-систему, на яку кисень практично не діє. Так, у аерованому водному розчині, що контактує з порошком композиту  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 0.5\text{Cu}^0$ , навіть через місяць спектрофотометрично не фіксується помітного зменшення концентрації малеїнатних комплексів  $\text{Cu}^+$ . Позитивну роль відіграє і зменшення гігроскопічності композитів.

Крім цього, привабливою є можливість використання залежності  $\Delta \lg(\text{КУО})=f(x)$  для синтезу речовин з заданою антимікробною активністю.

## Висновки

Виявлено, що до складу досліджених композитів  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})] \cdot x\text{Cu}^0$  входять малеїнатні комплекси міді двох модифікацій: моноядерної  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]$  і біядерної  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{Cu}^0$ . За рахунок суттєво більшої гідрофільності, основною розчинною формою при обробці композитів водою є комплекс  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})]$ . Він також є і основним біоактивним компонентом, на що вказує чітка синхронність зміни розчинності композитів в

інтервалі  $x$  від 0 до 1 зі зміною їх антибактеріальної дії на штами стафілококу.

Відсутність  $\pi$ -комплексів атомарної міді  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{M})(\text{H}_2\text{O})]$  в композитах з  $x > 1$  призводить до різкого зменшення їх бактерицидності. Це підтверджує висновок про природу біоактивної речовини, а також вказує на те, що в концентрованих по атомам міді композитах біоактивної нанодисперсії металу не виникає.

Встановлено, що оптимальний склад мідьвмісного композиту відповідає формулі  $[\text{Cu}(\text{HM})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 0.5\text{Cu}^0$ .

Ця речовина має достатньо високий рівень бактерицидності і, на відміну від комплексів  $[\text{Cu}(\text{HM}(\text{H}_2\text{O}))]$  – високу стійкість до дії атмосферного кисню у поєднанні з вологою.

## References

- [1] Sabirova, E. V. Gordinskaya, N. A., Abramova, N. V., Nekaeva, E. S. (2010). [Antimicrobial Resistance of Nosocomial Staphylococci Isolated from Burn Center Patients in 2002–2008]. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 12(1), 77–81 (in Russian). <https://cmac-journal.ru/publication/2010/1/>.
- [2] Ameen, M., Gilani, S. R., Naseer, A., Shoukat, I., Ali, S. D. (2015). Synthesis, characterization and antibacterial activities of novel mixed ligands (azo anils and oxalate ion) copper(II) complexes. *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, 29(3), 399–406. <http://dx.doi.org/10.4314/bcse.v29i3.7>.
- [3] Qi, Y.-Y., Gan, Q., Liu, Y.-X., Xion, Y.-H., Mao, Z.-W., Le, X.-Y. (2018). Two new Cu(II) dipeptide complexes based on 5-methyl-2-(2'-pyridyl)benzimidazole as potential antimicrobial and anticancer drugs: Special exploration of their possible anticancer mechanism. *European Journal of Medicinal Chemistry*; 154: 220–232. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.05.023>.
- [4] Hossain, M. S., Zakaria, C. M., Kudrat-E-Zahan, M. (2018). Metal complexes as potential antimicrobial agent: a review. *American Journal of Heterocyclic Chemistry*, 4(1), 1. <http://dx.doi.org/10.11648/j.ajhc.20180401.11>.
- [5] Kasare, M. S., Dhavan, P. P., Jadhav, B. L., Pawar, S. D. (2019). In-vitro antibacterial activity of Ni(II), Cu(II), and Zn(II) complexes incorporating new azo-azomethine ligand possessing excellent antioxidant, anti-inflammatory activity and protective effect of free radicals against plasmid DNA. *Synthetic Communications*, 49(23), 3311–3323. <http://dx.doi.org/10.1080/00397911.2019.1663213>.
- [6] Al-Resayes, S. I., Shakir, M., Shahid, N., Azam, M., Khan, A. U. (2016). Synthesis, spectroscopic characterization and in vitro antimicrobial studies of Schiff base ligand, H<sub>2</sub>L derived from glyoxalic acid and 1, 8-diaminonaphthalene and its Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes. *Arabian Journal of Chemistry*, 9(3), 335–343. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/493942>.
- [7] Azam, M., Al-Resayes, S. I., Wabaidur, S. M., Altaf, M., Chaurasia, B., Alam, M., Shukla, S. N., Gaur, P., Albaqami, N. T. M., Islam, M. S., Park, S. (2018). Synthesis, Structural Characterization and Antimicrobial Activity of Cu(II) and Fe(III) Complexes Incorporating Azo-Azomethine Ligand. *Molecules*, 23(4), 813. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules22040650>.
- [8] Balakrishnan, S., Duraisamy, S., Kasi, M., Kandasamy, S., Sarkar, R., Kumarasamy, A. (2019). Syntheses, physicochemical characterization, antibacterial studies on potassium morpholine dithiocarbamate nickel (II), copper (II) metal complexes and their ligands. *Heliyon*, 5 (5). <http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01687>
- [9] Sridhar, G., Mohammed Bilal, I., Easwaramoorthy, D., Kutti Rani, S., Siva Kumar, B., Manohar, C. S. (2017). Synthesis, characterization and antimicrobial activities of copper, nickel, cobalt, chromium complexes derived from (Z)-4-Fluoro-N-(2, 7-dimethylhept-6-enylidene) benzenamine. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 28, 756–767. <http://dx.doi.org/10.21577/0103-5053.20160224>.
- [10] Nazirkar, B., Mandewale, M., Yamgar, R. (2019). Synthesis, characterization and antibacterial activity of Cu(II) and Zn(II) complexes of 5-aminobenzofuran-2-carboxylate Schiff base ligands. *Journal of Taibah University for Science*; 13(1), 440–449. <http://dx.doi.org/10.1080/16583655.2019.1592316>.
- [11] Selimović, E., Jeremić, S., Ličina, B., Soldatović, T. (2018). Kinetics, DFT study and antibacterial activity of zinc (II) and copper (II) terpyridine complexes. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 62(1), 1–18. <http://dx.doi.org/10.29356/jmcs.v62i1.576>.
- [12] Katugampala, S., Perera, I. C., Nanayakkara, C., Perera, T. (2018). Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of novel sulfonated coppertriazine complexes. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, Article ID 2530851, 7 <http://dx.doi.org/10.1155/2018/2530851>.
- [13] Aldabaldetrecu, M., Tamayo, L., Alarcon, R., Walter, M., Salas-Huenuleo, E., Kogan, M. J., Guerrero, J., Paez, M., Azócar, M. I. (2018). Stability of Antibacterial Silver Carboxylate Complexes against Staphylococcus epidermidis and Their Cytotoxic Effects. *Molecules*, 23(7), 1629. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules23071629>.
- [14] Irfan, M. I., Amjad, F., Abbas, A., Rehman, M. F., Kanwal, F., Saeed, M., Ullah, S., Lu, C. (2022). Novel Carboxylic Acid-Capped Silver Nanoparticles as Antimicrobial and Colorimetric Sensing Agents. *Molecules*, 27, 3363. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules27113363>.
- [15] Kalhapure, R. S., Akamanchi, K. G., Mocktar, C., Govender, T. (2014). Synthesis and Antibacterial Activity of Silver Nanoparticles Capped with a Carboxylic Acid-terminated Generation 1 Oleodendrimer. *Chemistry letters*, 43(7), 1110–1112. <http://dx.doi.org/10.1246/cl.140151>.
- [16] Wei, Y., Chen, S., Kowalczyk, B., Huda, S., Gray, T. P., Grzybowski, B. A. (2010). Synthesis of stable, low-density copper nanoparticles and nanorods and their antifungal and catalytic properties. *J. Phys. Chem.*, 114, 37, 15612–15616. <http://dx.doi.org/10.1021/jp1055683>.
- [17] Theivasanthi, T. Alagar, M. (2011). Studies of copper nanoparticles effects on microorganism. *Annals of Biological Research*, 2011, 2(3), 368–373.
- [18] Babushkina, I. V., Mamonova, I. A., Gladkova, E. V. (2014). [Etiological role of chronic osteomyelitis agents and copper nanoparticles influence of clinical

- Staphylococcus aureus strains]. *Vestn. Perm. Univer. Ser.: Biol.*, (2), 52–56. (in Russian).
- [19] Sirova, G. O., Makarov, V. O., Mishina, M. M., Avramenko, V. L., Lapshin, V. V., Makarov, V. V. (2019). [Copper – nanocopper: chemical and pharmaceutical aspect]. Kharkiv: Planet-Print (in Ukrainian).
- [20] Vargalyuk, V. F., Polonsky, V. A., Stets, O. S., Stets, N. V., Shchukin, A. I. (2014). [Microbiological properties of copper dispersion obtained by cathodic deposition in the presence of acrylic acid]. *Bulletin of Dnipropetrovsk University. Series Chemistry*, 22(2), 47–51. (in Ukrainian). <http://dx.doi.org/10.15421/081420>.
- [21] Vargalyuk, V. F., Polonsky, V. A., Osokin, Y. S., Skok, A. Y. (2020). [Influence of maleic acid on the composition and structure of organocopper dispersions obtained by chemical and electrochemical reduction of  $\text{Cu}^{2+}$ -ions]. *Journal of Chemistry and Technologies*, 28(3), 231–241. (in Russian). <http://dx.doi.org/10.15421/08202803>.
- [22] Vargalyuk, V. F., Polonsky, V. A., Osokin, Y. S., Lahuta, O. V. (2021). [Synthesis of copper composites containing maleic acid]. *Journal of Chemistry and Technologies*, 29(3), 400–409 (in English). <http://dx.doi.org/10.15421/jchemtech.v29i3.241965>.
- [23] Basel, Y. R., Shkumbatyuk, R. S., Voronich, O. G., Sukhareva, O. Yu., Maga, I. M. (2012). [Study guide for the course «Analytical chemistry». Part 2. Quantitative chemical analysis]. Uzhhorod: Shtef Private Enterprise publishing house (in Ukrainian). <https://www.uzhnu.edu.ua/en/infocentre/get/8957>.
- [24] Osokin, E. S., Vargalyuk, V. F., Polonsky, V. A. (2021). [Electrochemical synthesis of  $\text{Cu}^+$  complexes with maleic acid]. In *Electrochemistry today: achievements, problems and prospects*. Kyiv: MPBP Gordon (in Ukrainian). <http://dx.doi.org/10.33609/978-966-8398-64-3.01.2021.1-191>.
- [25] Vargalyuk, V. F., Osokin, Y. S., Polonsky, V. A. (2020). [Formation of  $\pi$ -complexes of copper atoms with acrylic, maleic and fumaric acids in an aqueous environment]. *Journal of Chemistry and Technologies*, 8(2), 153–160. (in Russian). <http://dx.doi.org/10.15421/082016>.