

НАНОСЕРЕБРО: ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

И.С. Чекман*, Б.А. Мовчан*, М.И. Загородный*, Ю.В. Гапонов,

Ю.А. Курапов, Л.А. Крушинская, М.В. Кардаш

/Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца*,
Научная лаборатория «Электронно-лучевая технология неорганических
материалов для медицины» Института электросварки им. Е.О. Патона
НАН Украины/

XXI столетие характеризуется активным развитием нанотехнологий и внедрением их результатов в различные отрасли деятельности человека, в частности — в медицину. Происходит поиск новых методов синтеза наноматериалов, их практического применения. При этом одними из приоритетных направлений являются наномедицина и нанофармакология, позволяющие влиять на молекулярный уровень организации живой ткани и осуществлять контроль над строением органов [4, 6, 11, 12, 15, 19].

Ученые мира занимаются созданием новых материалов из наночастиц таких металлов, как серебро, медь, кремний, цирконий, алюминий, магний, цинк, титан и др. Особый интерес представляют разработки препаратов из наносеребра [2, 3, 18, 24].

Свойства серебра. В земной коре содержится около сотысячной доли процента серебра. Основная его часть сосредоточена в минералах, где этот металл находится в комплексах с селеном, теллуром или галогенами. Основную часть добываемого в мире серебра получают в результате комплексной переработки полиметаллических руд, содержащих свинец, медь и цинк.

Чистое серебро — сравнительно мягкий и пластичный металл. По удельной плотности (10,5 г/см³) уступает лишь свинцу. По электропроводности же и теплопроводности серебро занимает одно из первых мест. Плавится при относительно низкой температуре (962°C), легко сплавляется со многими металлами; небольшие добавки меди к серебру делают последнее более твердым, пригодным для изготовления различных изделий.

На воздухе при 170°C серебро покрывается тонкой пленкой оксида (Ag₂O), а под действием озона образуются высшие оксиды — Ag₂O₂ и Ag₂O₃. Серебро легко растворяется в азотной и горячей концентрированной серной кислоте (3Ag+4HNO₃=3AgNO₃+NO+2H₂O; 2Ag+2H₂SO₄=Ag₂SO₄+SO₂+2H₂O.), а

также в концентрированных иодо- и бромоводородной кислотах, в присутствии же кислорода — и в хлороводородной (соляной) кислоте. Реакции способствует образование комплексных галогенидов серебра [7, 9, 10].

Влияние серебра на обмен веществ в организме. Микроэлементы-металлы в организме человека принимают участие в регуляции обмена веществ, функции некоторых ферментов, витаминов и гормонов. Суточный рацион в среднем должен содержать 88 мкг ионов серебра. Наиболее богаты серебром мозг, железы внутренней секреции, печень, почки и кости скелета. В зависимости от концентрации катионы этого металла могут как стимулировать, так и угнетать активность некоторых ферментов. Под влиянием солей серебра вдвое усиливается интенсивность окислительного фосфорилирования в митохондриях головного мозга, к тому же увеличивается содержание нуклеиновых кислот, что улучшает его функцию.

При инкубации в физиологическом растворе, содержащем 0,001 мкг катиона серебра, поглощение кислорода мозговой тканью возрастает на 24%, миокардом — на 20%, печенью — на 36%, почками — на 25%. При повышении концентрации ионов серебра до 0,01 мкг интенсивность поглощения кислорода клетками этих органов снижается. Это свидетельствует об участии катионов серебра в регуляции энергетического обмена.

Дозы серебра 50–250 мкг/л при длительном применении являются физиологическими и не оказывают вредного воздействия на организм. Патогистологические исследования

подопытных животных, которые получали с питьевой водой серебро в дозах, значительно превышающих предельно допустимые (20000–50000 мкг/л), показали, что при длительном введении в организм ионного серебра происходит накопление его в тканях организма.

Длительное употребление человеком питьевой воды, содержащей 50 мкг/л серебра (уровень ПДК), не оказывает отрицательного влияния на функции органов пищеварения, в том числе на антитоксическую функцию печени. Длительная работа с соединениями серебра может приводить к отложению серебра в коже и изменению ее окраски — аргирии («цвет загара»), которая является следствием фотохимического восстановления ионов серебра. При обследовании больных с явлениями аргирии не отмечено изменений в функциональном состоянии органов и систем, а также в биохимических процессах, происходящих в организме. Более того, у всех людей с признаками аргирии наблюдалась резистентность к большинству вирусных и бактериальных инфекций [7, 13, 16, 22, 26].

В последние годы в литературе появились сведения о том, что серебро является мощным иммуномодулятором, сравнимым со стероидными гормонами. В зависимости от дозы, серебро может как стимулировать, так и угнетать фагоцитоз. Под влиянием серебра повышается количество иммуноглобулинов классов А, М, G, увеличивается процентное содержание абсолютного количества Т-лимфоцитов.

Как свидетельствует анализ литературы, серебро рассматривается как микроэлемент, необходимый для нормального функционирования внутренних органов и систем, а также как средство, повышающее иммунитет и активно воздействующее на болезнетворные бактерии и вирусы [30–32].

Действие коллоидного серебра на микроорганизмы. Основоположником научного изучения механизма действия серебра на микроорганизмы является швейцарский ботаник Карл

Негели, который в 80-е годы XIX века установил, что ионы данного металла, взаимодействуя с клетками микроорганизмов, вызывают их гибель. С.С. Боткин, а затем А.П. Виноградов объяснили этот факт зависимостью биологических свойств микроэлементов от места, занимаемого ими в периодической системе Д.И. Менделеева [1].

Большой вклад в изучение антимикробных свойств серебряной воды, ее применения для обеззараживания питьевой воды и пищевых продуктов внес академик НАН Украины Л.А. Кульский. Во всех случаях при бактерицидном эффекте степень активности серебра тем больше, чем выше концентрация его ионов [9].

При выяснении противомикробных свойств ионизированного серебра установлено, что его бактерицидный эффект значительно выше, чем у карболовой кислоты, сулемы и хлорной извести. Спектр противомикробного действия серебра значительно шире многих антибиотиков и сульфаниламидов. Бактерицидный эффект проявляется при минимальных дозах [7].

Серебро обладает более выраженным антимикробным эффектом, чем пенициллин и другие антибиотики, а также вызывает подобное действие на антибиотикоустойчивые штаммы бактерий. На золотистый стафилококк, вульгарный протей, синегнойную и кишечную палочки ионы серебра оказывают различное противомикробное действие — от бактерицидного до бактериостатического [1, 14, 17].

Имеются данные, что чувствительность разных патогенных и непатогенных организмов к серебру неодинакова. Выявлено, что патогенная микрофлора намного более чувствительна к ионам серебра, чем непатогенная. Основываясь на этом факте, разработан способ лечения дисбактериоза различного происхождения раствором серебра (концентрация 500 мкг/л) методом полостного электрофореза с достижением стойкого терапевтического эффекта [20].

Ионы серебра обладают выраженной способностью инактивировать вирусы гриппа, некоторых энтеро- и аденовирусов, а также угнетать активность вируса СПИДа. При этом выявлено большое преимущество терапии коллоидным серебром по сравнению со стандартной [16].

Среди многочисленных теорий, объясняющих механизм действия серебра на микроорганизмы, наиболее распро-

страненной является адсорбционная, согласно которой клетка теряет жизнеспособность в результате взаимодействия электростатических сил, возникающих между клетками бактерий, имеющих отрицательный заряд, и положительно заряженными ионами серебра при адсорбции последних бактериальной клеткой [31, 32].

Имеются данные, свидетельствующие об образовании комплексов нуклеиновых кислот с тяжелыми металлами, вследствие чего нарушается стабильность ДНК и, соответственно, жизнеспособность бактерий [29]. Существует также мнение, что ионы серебра не оказывают прямого воздействия на ДНК клеток, а действуют косвенно, увеличивая количество внутриклеточных свободных радикалов, которые снижают концентрацию внутриклеточных активных соединений кислорода. Одной из причин широкого противомикробного действия ионов серебра является угнетение трансмембранного транспорта Na^+ и Ca^{++} [25].

Таким образом, механизм действия серебра на микробную клетку в свете современных данных заключается в том, что ионы серебра сорбируются клеточной оболочкой, которая выполняет защитную функцию. Клетка остается жизнеспособной, но при этом нарушаются некоторые ее функции, например, деление (бактериостатический эффект). Как только на поверхности микробной клетки сорбируется серебро, оно проникает внутрь клетки и ингибирует ферменты дыхательной цепи, а также разобщает процессы окисления и окислительного фосфорилирования в микробных клетках, в результате чего клетка гибнет [32].

Препараты серебра, применяемые в медицинской практике. Серебра нитрат (ляпис, AgNO_3) впервые получили врачи-алхимики голландец Ян-Баптист ван Гельмонт (1579–1644) и немец Франциск де ла Бое Сильвий (1614–1672) взаимодействием металла с азотной кислотой.

Колларгол (коллоидное серебро) — зеленовато- или синевато-черные чешуйки с металлическим блеском, в воде образуют коллоидный раствор. В 1902 г. немецкий химик Карл Пааль разработал способ защиты частичек серебра путем образования тончайшей оболочки из белка альбумина, который содержится в курином яйце. В этом случае частички не слипаются. Колларгол содержит до 70% серебра. Применяют его в виде 0,2–1,0% водного (кол-

лоидного) раствора для промывания гнойных ран и глаз при конъюнктивите, 1–2% раствором лечат воспаление мочевого пузыря, а 2–5% — гнойный насморк.

Протаргол — это серебросодержащее белковое соединение, коричнево-желтый или коричневый порошок без запаха, хорошо растворимый в воде. Содержание серебра в нем — 7,8–8,3%. Применяют для тех же целей, что и колларгол. Жидкую смесь, состоящую из 0,2 г протаргола, 5 мл глицерина и 15 мл воды, используют для орошения голосовых связок, а 1–3% раствор успешно лечит насморк и конъюнктивит [17].

Широкий спектр противомикробного действия серебра, отсутствие устойчивости к нему у большинства патогенных микроорганизмов, низкая токсичность, а также хорошая переносимость больными способствовали повышенному интересу медиков мира к препаратам этого металла. С открытием антибиотиков и сульфаниламидов этот интерес несколько снизился. Но в последнее время противомикробные свойства серебра вновь стали привлекать к себе внимание. Это связано с ростом аллергических осложнений антибактериальной терапии, токсическим действием антибиотиков на внутренние органы и подавлением иммунитета, возникновением грибкового поражения дыхательных путей и дисбактериоза после длительной антибактериальной терапии, а также появлением устойчивых штаммов возбудителей к используемым антибиотикам [8, 20, 25, 28, 30].

Нанопрепараты серебра. С появлением нанотехнологий ученые пришли к заключению о возможности внедрения в медицинскую практику препаратов наносеребра. Получение наночастиц в конце XX столетия позволило сделать препараты на основе наносеребра относительно безопасными для человека, а передовые нанотехнологические разработки нейтрализовали барьер высокой стоимости таких медикаментов и сделали их доступными для лечения различных заболеваний.

Наночастицы серебра благодаря малому размеру чрезвычайно активны и могут вызывать гибель бактерий, вирусов, грибов на больших поверхностях. Они имеют большую удельную поверхность, что увеличивает область контакта серебра с бактериями или вирусами, значительно повышая его бактерицидные свойства. Таким образом,

применение серебра в виде наночастиц позволяет в сотни раз снизить концентрацию металла при сохранении всех его бактерицидных свойств [5].

В исследовании немецких ученых продемонстрирована выраженная антибактериальная активность наночастиц серебра относительно микроорганизмов, стойких к антибиотикам (*S. epidermidis*, метицилинстойкий *S. epidermidis* и метицилинстойкий *S. aureus*) при добавлении в костный цемент [21].

Комплекс наносеребра с имидазол циклофосфаном имеет такую же противомикробную активность, как и 0,5% раствор серебра нитрата в отношении *S. aureus*, а также *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *A. niger* и *S. cerevisiae*. Острая токсичность (ЛД50) данного комплекса при внутривенном введении крысам составила 100 мг/кг [27].

Наносеребро реагирует с клеточной мембраной возбудителей инфекционных заболеваний, представляющей собой структуру из особых белков (пептидогликанов), блокируя их свойство передавать кислород внутрь клетки бактерии, что приводит к гибели микроорганизма. При этом действие серебра специфично не по инфекции (как у антибиотика), а по клеточной структуре. Это связано с тем, что клетки высших организмов имеют мембраны совершенно другого типа (не содержащую пептидогликанов). Поэтому частицы наносеребра не имеют точки приложения своего действия на клетки таких организмов, в том числе и человека [22, 29, 32].

В научной литературе появляются сообщения о необходимости более углубленного изучения токсикологических аспектов нанопрепаратов в том числе и наносеребра. D. Chen et al. изучали влияние нано- и микрочастиц серебра при имплантации их в мышцы спины крыс. Положительный биологический эффект при применении нано- и микрочастиц серебра был получен на 7-й и 14-й день наблюдения. На 30-й день наблюдения отметили воспалительный эффект при применении обоих препаратов серебра [23].

Вывод

В настоящее время значительно возрос интерес к применению препаратов серебра как универсального антимикробного и противогрибкового средства. С развитием нанотехнологий проводятся исследования наносеребра как альтернативы традиционным

препаратам этого металла (колларгол, протаргол, серебра нитрат). Нанотехнологии позволяют удешевить препараты на основе серебра и сделать их доступными для лечения многих инфекционных заболеваний. Актуальной остается проблема поиска стабилизаторов для препаратов наносеребра.

Литература

1. Березняков И.Г., Страшный В.В. Антибактериальные средства: стратегия клинического применения. — Харьков: Константа, 1997. — 200 С.
2. Богословская О.А., Глушенко Н.Н., Ольховская И.П. и др. Наночастицы меди — биофункциональные агенты для клеток про- и эукариотов//Тез. конф. «Нанорозмірні системи. Будова-властивості-технології». — К., 2007. — С. 413.
3. Володина Л.А., Ольховская И.П. К механизму токсического действия наночастиц меди на бактерии *Escherichia coli*//Тез. конф. «Нанорозмірні системи. Будова-властивості-технології». — К., 2007. — С. 441.
4. Горбик П.П., Чехун В.Ф., Шпак А.П. Физико-химические и медико-биологические аспекты создания полифункциональных нанокомпозиций и нанороботов//Тез. конф. «Нанорозмірні системи. Будова-властивості-технології». — К., 2007. — С. 422.
5. Гусев А.И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии. — М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. — 416 с.
6. Дубок В.А., Шинкарук А.В. Классификация биологических свойств неорганических биоматериалов как основа их усовершенствования и применения//Тез. конф. «Нанорозмірні системи. Будова-властивості-технології». — К., 2007. — С. 24.
7. Зак В.И., Попов В.Н. Микроэлементы в медицине. — М.: Просвещение, 1973. — 280 с.
8. Камраш Л.Н., Мальцева М.Г. Профилактика и лечение инфекционных осложнений тяжелых травм. — М.: Просвещение, 1977. — 225 с.
9. Кульский Л.А. Серебряная вода. — К.: Освита, 1977. — 176 с.
10. Максимов М.М. Очерк о серебре. — М.: Недра, 1981. — 120 с.
11. Мовчан Б.А. Электронно-лучевая нанотехнология и новые материалы в медицине — первые шаги//Вісн. фармакол. і фармації. — 2007. — №12. — С. 5-13.
12. Москаленко В.Ф., Розенфельд Л.Г., Мовчан Б.О., Чекман И.С. Нанотехнології, наномедицина, нанофармакологія: стан, перспективи наукових досліджень, впровадження в медичну практику//І нац. конгр. «Человек и лекарство — Украина». — К., 2008. — С. 167-168.
13. Овчинников Ю.Н. Биоорганическая химия. — М.: Просвещение, 1987. — 250 с.
14. Потапенко Н.Г., Славук О.С., Кульский Л.А. Кинетика подавления роста *Escherichia coli* серебром//Микробиол. — 1985. — №4. — С. 23-26.
15. Рамбиди Н.Г. Нанотехнологии и молекулярные компьютеры. — М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. — 256 с.
16. Риткер П. Действие коллоидного серебра на иммунитет//Бостон. Новости медицины. — 1999. — Т.4, №15. — С. 120-124.
17. Рушинская Н.Ф., Буссель Л.Г., Миразиров К.Д., Буссель А.Г. Лечение больных острым и хроническим тонзиллитом препаратами ионизированного серебра//Здоровье. — 1976. — №6. — С. 23-25.
18. Ткаченко М.Л., Жиякина Л.Е., Мошенский Ю.В. Лекарственные эвтектики как перспективные материалы для фармацевтической технологии//Тез. конф. «Нанорозмірні системи. Будова-властивості-технології». — К., 2007. — С. 440.
19. Чекман И.С., Ніцак О.В. Нанофармакологія: стан та перспективи наукових досліджень//Вісн. фармакол. та фармації. — 2007. — №11. — С. 7-10.
20. Яковлев С.В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций. — М.: Ньюдиамед, 1996. — 120 с.
21. Alt V., Bechert T., Steinrücke P. et al. An in vitro assessment of the antibacterial properties and cytotoxicity of nanoparticulate silver bone cement//Biomaterials. — 2004. — V.25, №18. — P. 4383-4391.
22. Braydich-Stolle L., Hussain S., Schlager J. Cytotoxicity of nanoparticles of silver in mammalian cells. — Toxicological Sciences, 2005. — 380 p.
23. Chen D., Xi T., Bai J. Biological effects induced by nanosilver particles: in vivo study//Biomed. Mater. — 2007. — V.3, №2. — P. S126-128.
24. Chen X., Schluessener H.J. Nanosilver: a nanoparticle in medical application//Toxicol. Lett. — 2008. — V.176, №1. — P. 1-12.
25. Dowson C. Influence of horizontal gene transfer (mosaic genes) on antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis*//Antibiotics Chemother. — 1998. — V.2, №2. — P. 13-15.
26. Hogstrand C., Wood C. The toxicity of silver//The 4th international conference proceedings: food, fate and effects of silver in the environment. — London, 1998. — P. 359-362.
27. Melaiye A., Sun Z., Hindi K. et al. Silver(I)-imidazole cyclophane gem-diol complexes encapsulated by electrospun terephthalic nanofibers: formation of nanosilver particles and antimicrobial activity//J. Am. Chem. Soc. — 2005. — V.127, №7. — P. 2285-2291.
28. Melhus A. Silver treatments the use of antibiotics. — N.Y., 2002. — 180 p.
29. Soni I., Salopek-Bondi B. Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on *E. coli* as a model for Gram-negative bacteria//J. Colloid Interface Sci. — 2004. — №27. — P. 70-82.
30. Stratchounski L.S., Stetsiouk O.U. Antibiotic resistance in Russia//Antibiotics Chemother. — 1997. — V.1, №4. — P. 8-9.
31. Williams J.D. Antibiotic resistance//Antibiotics Chemother. — 1998. — V.2, №4. — P. 15-16.
32. Woraz K. Antimicrobial property of silver//Toxicol. — 2001. — №12. — P. 89-93.