

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ НАНОСРІБЛА У ЛІКУВАННІ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ

Морозова А.І., Степаненко В.І., Короленко В.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: нанотехнології, наносрібло, дерматологія

У 1959 році відомий американський фізик Річард Фейнман запропонував оригінальну концепцію щодо можливості на атомному рівні керувати матерією. Запропонована концепція здавалася на той час фантастичною. Разом з тим вона привернула увагу вчених зі всього світу, що сприяло виникненню нових ідей у відповідному напрямку. Пізніше з'явився термін “нанотехнологія”, головна ідея якого полягає у створенні об'єктів або часток розміром у декілька нанометрів.

В медицині, цей напрям науки сприяв створенню нової, перспективної гілки фармакології – нанофармакології. Завдячуючи їй, значна кількість хімічних речовин, які у останні десятиліття з різних причин втратили свою популярність, повертаються для застосування в медичній практиці. Наочним прикладом цього є препарати срібла.

Фізико-хімічні властивості срібла. Срібло (лат. Argentum) – хімічний елемент І групи періодичної системи Менделєєва, атомний номер 47, атомна маса 107,8682, має білий колір, ковкий, пластичний, з питомою вагою 10,5 г/см³ та температурою плавлення 960,5°C. Срібло вважається одним з найбільш дефіцитних елементів. Середній вміст металу в земній корі 7·10⁻⁶% маси. Зустрічається переважно в середньо- і низькотемпературних гідротермальних родовищах, зрідка – в осадових породах (серед пісковиків, що містять вуглисту речовину) і розсипах. Срібло виявляє хімічні властивості, характерні для елементів І б підгрупи періодичної системи Менделєєва. У хімічних сполуках срібло, як правило, одновалентне, знаходиться в кінці електрохімічного ряду напруг, його нормальний електродний потенціал дорівнює 0,7978 в. При звичайній температурі Ag не взаємодіє з O₂, N₂ і H₂. Під дію вільних галогенів і сірки, на поверхні срібла, утворюється захисна плівка малорозчинних галогенідів і сульфідів Ag₂S (кристали сіро-чорного кольору). Розчинність Ag₂S у воді 2,48·10⁻³ моль/л (25 °C). Відомі аналогічні з'єднання – селенід Ag₂Se і теллурид Ag₂Te. Срібло розчиняється тільки у кислотах, що є окиснювачами (азотна кислота, гаряча концентрована сірчана кислота та інш.) Дією лугів на солі срібла, отримують гідрат закису, що легко відщеплює воду, утворюючи Ag₂O. Розчинність цієї речовини у воді – 0,0174 г/л. Суспензія Ag₂O володіє антисептичними властивостями [11].

Вплив срібла на організм людини. Срібло є важливим мікроелементом необхідним для нормальної життєдіяль-

ності організму людини. Воно забезпечує функціонування залоз внутрішньої секреції, мозку, печінки та інших органів. Срібло приймає участь у синтезі деяких ферментів, вітамінів та гормонів, і, залежно від концентрації, катіони срібла можуть як стимулювати, так і пригнічувати активність ферментів. Під впливом цього металу посилюється інтенсивність окисного фосфорилування в мітохондріях головного мозку, зростає вміст нуклеїнових кислот, що поліпшує функцію центральної нервової системи. Срібло впливає на регуляцію енергетичного обміну, свідченням цього є зниження інтенсивності поглинання кисню клітинами при підвищенні концентрації іонів срібла до 0,01 мкг. Доведена імуномодельюча дія срібла, а також його бактерицидна або бактеріоскопічна дія на ряд хвороботворних бактерій та вірусів. Разом з тим, срібло – це важкий метал, що у великих дозах, негативно впливає на організм людини. При введенні в організм 2,0 г цієї речовини виникають токсичні прояви, а 10,0 г є смертельною дозою. Тому, тривала робота зі сполуками срібла у виробничих умовах може спричинити відкладення цього матеріалу в шкірі та зміну її кольору (аргірія), що є наслідком фотохімічного відновлення іонів срібла, а доза 50-250 мкг/л у воді, при тривалому споживанні, негативно впливає на функції органів травлення, детоксикаційну функцію печінки [11].

Препарати срібла, що застосовуються в медичній практиці. Різнобічні терапевтичні властивості срібла є достатньо вивченими. Розроблено ряд препаратів на основі срібла, застосовуються в медичній практиці. Такими засобами є “Колларгол”, “Протаргол”, “Арговіт”, “Аргогель”, “Гідропент”, “Сільведерм”, ляпісний олівець. Більшість з них містять у своєму складі колоїдне срібло, деякі – нітрат срібла.

Колоїдне срібло – розчин (суспензія) мікроскопічних частинок срібла. Поняття “колоїдне срібло” включає в себе продукти, що у своєму складі містять різні концентрації іонного срібла та здатні утворювати колоїдний розчин. Такі препарати застосовують у вигляді мазей та розчинів для промивання гнійних ран, очей.

Нітрат срібла являє собою безбарвну, прозору речовину без запаху, у вигляді кристалів або паличок, що краще розчинна у воді, ніж у спирті – 1:0,6 та 1:30 відповідно. При взаємодії з органічними речовинами розкладається, утворюючи осад. Нітрат срібла має бактерицидні властивості. Застосовують зовнішньо, для лікування гострого

кон'юнктивіту, а також ерозій і тріщин на шкірі. Призначають нітрат срібла у вигляді водних розчинів, мазей, ляписних олівців. Ляписний олівець (*Stillius Argenti nitratis*, *Stillius Lapidis*) – тверда паличка конічної форми із заокругленою верхівкою, білого або білувато-сірого кольору, що містить 0,18 г срібла нітрату [11].

“Сільведерм” – локальний антисептик з широким спектром дії, що містить як активний компонент 1% сульфадіазину срібла. Бактерицидні властивості цього препарату обумовлені активністю іонів срібла, що виявляються в процесі дисоціації сульфадіазину срібла в рані. Крем “Сільведерм” застосовується для місцевого лікування поверхневих опіків II-IIIA ступеню [1].

Препарати срібла володіють широким антимікробним та антимікотичним спектром дії. Найбільш ефективними є засоби, що містять колоїдні (нанорозмірні) частинки срібла, оскільки вони мають більший потужний бактерицидний ефект, ніж іонне срібло. В зв'язку з цим актуальним на теперішній час є вивчення, розробка та подальше використання лікарських засобів, що містять наносрібло. До того ж, це також дозволить знизити токсичну дію срібла на клітинні структури організму зі збереженням високої антимікробної активності [2].

Фізико-хімічні властивості наносрібла. Завдяки проведеним науковим дослідженням було встановлено, що фізико-хімічні і біологічні властивості наночастинок срібла відрізняються від його макроаналогів. Наночастинки срібла характеризуються більшим хімічним потенціалом, питомою поверхнею, що обумовлює їх більш проникну та акумулюючу здатність, адсорбційну активність, і, як наслідок цих властивостей виявляють вищу антимікробну дію. Тобто вираженість протимікробного ефекту залежить від технологій синтезу наночастинок, хімічної природи стабілізатора, стабільності отриманих систем, їх розміру і форми, проникливості, виду мікроорганізму [6].

Виділяють фізичні, хімічні та біологічні методи отримання наносрібла. Фізичні методи полягають у подрібненні масивної речовини до частинок необхідних розмірів. Хімічні – основані на відновленні іонів металу до атомів у розчині, а біологічні дозволяють синтезувати частинки за допомогою мікроорганізмів. Наноречовини володіють великою питомою поверхневою енергією, тому є реакційно активними. Це призводить до більш активної взаємодії з іншими речовинами, руйнування, окислення [11]. В залежності від цього, під час синтезу обирають адекватні методи відновлення та стабілізації наночастинок. Під адекватним методом розуміють той, що є ефективним стабілізатором системи і водночас не знижує протимікробну дію самої речовини (наносрібла в даному випадку). Оскільки таке завдання є досить складним, було проведено ряд наукових досліджень щодо вивчення впливу стабілізуючих речовин на збереження протимікробної активності дослідних розчинів. Встановлено, що найбільш розповсюдженим і доступним методом отримання наночастинок є хімічний із застосуванням відновників тетраборгидрида натрія, цитрата натрія, глюкози. В якості стабілізатора використовують поверхнево-активну речовину додецилсульфат натрію (ДСН), полімер полівінілпірролідон (ПВП) та їх суміш. В результаті наукових досліджень виявлено підвищення про-

тимікробної активності при застосування ДСН та її значне зниження зі стабілізатором ПВП. Однак, найкращою стабілізуючою системою виявилася суміш ДСН та ПВП, в якій ПВП ефективно стабілізує утворену систему, а ДСН підсилює бактерицидний ефект наносрібла (окремо ДСН проти-мікробної активності не виявляє) [7].

Питання розміру наночастинок, на теперішній час є об'єктом наукових розмов та дискусій у сфері нанофармакології. Очевидним є той факт, що наноречовини повинні мати розміри нанометрів – 10^{-9} м, але тут же виникає питання щодо точних і оптимальних розмірів частинок, які виявляють максимально необхідну дію і при цьому є мінімально токсичними для організму людини в цілому. Однозначно відповісти на це питання поки що не вдається. Одні вчені вважають, що найбільшу біологічну активність мають ультраколоїдні системи, в яких наночастинки мають діаметр до 30 нм, іншим науковцям вдається отримати позитивні результати при використанні частинок розміром 8-12 нм [8]. Відповідні дані є дуже важливими, бо від цього залежить здатність і спосіб проникнення речовин у клітину. Доведено, що частинки наносрібла до 100 нм проникають до клітини шляхом фагоцитозу, викликаючи зростання ступеня генерації активних форм кисню та збільшення секреції фактора некрозу пухлини – б (ФНП – б), що, в свою чергу, призводить до пошкодження мембрани і апоптозу клітини. А наносрібло діаметром 0,35 нм здатне проникати у внутрішньоклітинний простір через плазматичну мембрану [4].

Нещодавно групою вчених з Південної Кореї були проведені дослідження щодо впливу наночастинок срібла різної форми на протимікробну активність до *E.coli*. Зокрема, вивчалися наночастинки сферичної, трикутної та паличкоподібної форми. Згідно результатів цих досліджень було встановлено наявність взаємозв'язку між формою наночастинок та їх дією. Найбільша протимікробна активність була виявлена у зразків трикутної форми [12].

Основними тест-мікроорганізмами для вивчення бактерицидної та фунгіцидної активності наносрібла є *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Bacillus subtilis*, *Shigella sonnei*, *Salmonella typhimurium*. Наночастинки срібла виявляють антимікробну активність до всіх вищезазначених мікроорганізмів [9].

Аналізуючи розглянуті фактори впливу наночастинок срібла на антимікробну активність до тест-мікроорганізмів, досліджувалась також їх токсичність на організм людини. Відповідні дослідження спрямовувались на визначення негативної дії наночастинок срібла при їх введенні в шлунок піддослідних тварин або при нанесенні на шкіру. Згідно результатів проведених досліджень токсичного впливу на тварин не було встановлено [8].

Застосування наносрібла в клінічній практиці. Високі лікувальні властивості наносрібла пояснюють науковий інтерес до цього металу. Велика кількість сучасних наукових робіт направлена на розробку, виготовлення та застосування препаратів наносрібла в клінічній практиці. На теперішній час здійснюється експериментальний випуск препарату “Аргодерм (гель)”. Цей препарат вміщує нанобіокомпозицію, що складається з 1% структурованого

срібла та 2% високомолекулярного натрію альгінату. Клінічні дослідження показали ефективність препарату в лікуванні інфекційних захворювань шкіри, слизових оболонок сечостатевого каналу, які супроводжуються гнійно-запальними проявами – піококковими і “діабетичними” виразками, поверхневою стрептодермією, мікробною екземою, баланопоститами та уретритами. Препарат був клінічно апробований та визнаний перспективним для подальшого використання в дерматології як лікувального засобу [2].

Серед інших прикладів використання наносрібла потрібно відзначити його застосування в лікуванні експериментального резистентного туберкульозу, а також як засіб комплексної підготовки хворих з трофічними виразками компресійного генезу до пластичної операції. В першому випадку наночастинки були отримані хімічним шляхом у присутності органічного стабілізатора. Дослідження проводились на білих мишах, штучно заражених туберкульозом. Отримані результати довели ефективність застосування подібних препаратів срібла у лікуванні резистентного туберкульозу легень [3]. В іншому випадку, була доведена ефективність застосування препарату на основі наночастинок срібла в матриці альгінату натрію з полісахаридів бурих морських водоростей при підготовці хворих з трофічними виразками компресійного генезу до реконструктивної операції. Препарат застосовувався місцево, один-два рази на добу методом зрошування або рихлої тампонади порожнин трофічної виразки марлевыми тампонами з розчином наносрібла [10].

Перспективи застосування наносрібла у дерматології.

Зростання кількості наукових публікацій, присвячених вивченню властивостей наносрібла, свідчить про актуальність подальшого вивчення властивостей та способів його застосування у медичній практиці. Проаналізувавши вже проведені дослідження в цій сфері, можна виділити два основні напрями для подальшого вивчення активності наночастинок срібла. Перший полягає у визначенні інших штамів мікроорганізмів, що можуть бути чутливими до дії досліджуваної речовини. Такими є, наприклад, збудники грибкових уражень шкіри – *Micospogium ferrugineum* (збудник мікроспорії), *Trichophyton rubrum* (збудник руброфітії), *Trichophyton violaceum* та *Trichophyton tonsurans* (збудник поверхневої трихофітії), та інші. Другий напрям являє собою виготовлення препаратів місцевого застосування, де основною діючою речовиною буде наносрібло. Оскільки такі препарати у вигляді гелів та кремів уже існують, цікавим є розробка нових форм лікарських засобів, що будуть ефективними у лікуванні захворювань шкіри. Звичайно, на цьому шляху можуть з’явитись нові напрями та ідеї для подальших досліджень, але безперечним є одне – наносрібло – перспективний засіб для застосування у дерматологічній практиці.

Рецензент: чл.-кор. НАПН України, д.мед.н., професор Коляденко В.Д.

ЛІТЕРАТУРА

1. Будкевич Л.И. Клиническо – лабораторная оценка эффективности местной терапии ожоговых ран у детей препаратом “Сильведерм” [Текст]/ Л.И. Будкевич,

Г.В. Мирзоян, С.С. Коренькова и др. // Детская хирургия. – 2005. – №6 – С. 47-50.

2. Глухенький Б.Т. Опыт клинического применения нового препарата “Аргодерм” (гель), содержащего наночастицы серебра в комплексном лечении при некоторых кожных заболеваниях и уретритах [Текст]/ Б.Т. Глухенький, В.И. Степаненко, Т.С. Коновалова и др. // Укр. журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2011 – №2. – С.98-101.

3. Захаров А.В. Эффективность лечения экспериментального туберкулеза с использованием наночастиц серебра [Текст] / А.В. Захаров, Б.С. Кибрин, А.В. Павлов // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №4 – С.151-152.

4. Зінченко Т.О. Взаємодія наночастинок срібла з плазматичною мембраною: квантово-хімічне моделювання [Текст]/ Т.О. Зінченко, О.П. Яворовський и др. // Довкілля та здоров’я – К. 2011. – №2. – С.39-43.

5. Михиенкова А.И. Наночастицы серебра: характеристика и стабильность антимикробного действия коллоидных растворов [Текст]/ А.И. Михиенкова, Ю.П. Муха и др. // Довкілля та здоров’я. – 2011. – №1. – С.55-59.

6. Сердюк А.М. Антимікробні та токсичні властивості наночастинок срібла у стабілізованих розчинах та у композиційній системі на основі високодисперсного кремнезему [Текст]/ А.М. Сердюк, В.Ф. Бабій и др. // Довкілля та здоров’я. – Київ. 2010. – №4. – С.3-8.

7. Сердюк А.М. Наночастицы серебра: характеристика и стабильность антимикробного действия композиции на основе высокодисперсного кремнезема [Текст]/ А.М. Сердюк, А.И. Михиенкова и др. // Довкілля та здоров’я. – 2011. – №3. – С.8-12.

8. Сердюк А.М. Антимікробная активность наночастиц серебра в стабилизированных растворах [Текст]/ А.М. Сердюк, А.И. Михиенкова и др. // Профилактическая медицина. – 2009. – №4. – С.12-16.

9. Сопова Е.А. Влияние нанопорошков серебра и диоксида кремния на развитие герпесвирусной инфекции in vitro [Текст]/ Е.А. Сопова, О.А. Баранов и др. // Гигиена и санитария. – 2010 – №4. – С.89-91.

10. Хащук А.В. Застосування препаратів на основі наносрібла у хворих з наслідками ускладненої травми хребта та трофічними виразками компресійного генезу [Текст]/ А.В. Хащук, О.А. Бураянов и др. // Вісник морської медицини. – 2011. – №2. – С.163-166.

11. Чекман І.С. Нанофармакологія : Підручник [Текст]/ І.С. Чекман – К., 2011. – С.232-239.

12. Червинец В.М. Антибактериальная активность наноструктурированного серебряного геля [Текст]/ В.М. Червинец, Ю.В. Бондаренко и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2011. – №4. – С. 88-92.

13. Hung-Li Liu Antibacterial properties of silver nanoparticles in three different sizes and their nanocomposites with a new waterborne polyurethane [Text] / Liu Hung-Li, A Dai Shenghong, Fu Keng-Yen et al. // Int J Nanomedicine. – 2010. – Vol. 5. – P. 1017-1028.

14. Pal S. Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle. A study of the Gram-negative bacterium *Escherichia coli* [Text]/ S. Pal, Y.K Tak., J.M. Song // Appl Environ Microbiol. – 2007. – Vol. 73. – P. 1712-1720.

**ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ
НАНОСЕРЕБРА В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ**

*Морозова А.И., Степаненко В.И., Короленко В.В.
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца
г. Киев, Украина*

Резюме. Статья посвящена изучению возможностей применения наносеребра в дерматологической практике. Показана перспективность его использования в лечении инфекционных заболеваний кожи.

Ключевые слова: нанотехнологии, наносеребро, дерматология.

**NANOSILVER: PROSPECTS FOR APPLICATION
IN DERMATOLOGICAL PRACTICE**

*A. Morozova, V. Stepanenko, V. Korolenko
National O.O. Bohomolets Medical University
Kyiv, Ukraine*

Summary. Article is devoted to the possibilities of nanosilver application in dermatological practice. There are prospects to use it in the treatment of infectious skin diseases.

Keywords: Nanotechnology, nanosilver, dermatology.