

Орозматова Г.Т., Сыргакбек кызы Д., Сатывалдиев А.С., Жумалиева Н.О.

ЖЕЗДИН ЖАНА КҮМҮШТҮН НАНОКУКУМДӨРҮНҮН
БИОЛОГИЯЛЫК АКТИВДҮҮЛҮГҮ

Орозматова Г.Т., Сыргакбек кызы Д., Сатывалдиев А.С., Жумалиева Н.О.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НАНОЧАСТИЦ МЕДИ И СЕРЕБРА

G.T. Orozmatova, Syrgakbek kyzy D., A.S. Satyvaldiev, N.O. Zhumalieva

BIOLOGICAL ACTIVITY OF COPPER AND SILVER NANOPARTICLES

УДК: 542.06: 546.56+615.4

Адабияттардын анализи көрсөткөндөй жездин жана күмүштүн нанокүкүмдөрүнүн биологиялык активдүүлүгү алардын дисперстүүлүгүнөн жана стабилдүүлүгүнөн көз каранды. Бул болсо металлдардын монодисперстүү жана стабилдүү нанобөлүкчөлөрүн синтездөө ыкмаларын иштеп чыгуу боюнча изилдөөлөрдү улантуунун керектигин аныктайт.

Негизги сөздөр: нанобөлүкчөлөр, жез, күмүш, биологиялык активдүүлүк.

Анализ литературы показывает, что биологическая активность наночастиц меди и серебра зависит от их дисперсности и стабильности, а это определяет необходимость продолжения исследования по разработке методов синтеза монодисперсных и стабильных наночастиц металлов.

Ключевые слова: наночастицы, медь, серебро, биологическая активность.

Literature analysis shows that the biological activity of copper and silver nanoparticles depends on their dispersity and stability, and this determines the indigestibility of the continuation of the research on the development of methods for the synthesis of monodisperse and stable metal nanoparticles.

Key words: nanoparticles, copper, silver, biological activity.

Бактерицидные свойства некоторых металлов, в том числе серебра, известны с древнейших времен. Препараты серебра широко использовались в медицине и ветеринарии до 40 годов XX века. С появлением антибиотиков интерес к ним снизился, но применение антибиотиков связано следующими негативными моментами: появление антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов; негативное влияние на макроорганизм в целом; антибиотики не действуют на вирусы. Все это стимулирует поиск антибактериальных средств, отличающихся по механизму действия от антибиотиков и обладающих также противовирусной активностью. В этом плане перспективны нанодисперсные металлы, в частности наночастицы меди и серебра [1].

Синтез и прогнозирование свойств нанодисперсных металлов открывают широкие возможности для создания новых высокоэффективных препаратов с биологической активностью для применения в медицине и сельском хозяйстве. Наночастицы металлов проявляют ярко выраженную биологическую активность, в том числе бактериостатическое и бактерицидное действия [2].

Изучение антимикробных свойств наночастиц меди разной дисперсности и степени окисленности отражено в трудах А.С. Рахметовой [3]. Антибактериальное действие наночастиц меди изучали на тест-культурах грамотрицательных (*E. coli*) и грамположительных бактерий (*S. albus*). Установлено, что наночастицы меди проявляют более выраженное антибактериальное действие в отношении грамположительных бактериальных клеток *S. albus* (на 18-45% больше) по сравнению с грамотрицательными клетками *E. coli*.

Экспериментальное исследование, проведенное И.А. Мамоновой [4], показало, что антибактериальная активность нанопорошков меди в отношении клинических штаммов *S. epidermidis* колеблется в широких пределах. При действии низкой концентрации (0,01 мг/мл) наступала 70% гибель микроорганизмов. Воздействие взвеси нанопорошка с концентрациями 0,04; 0,05 и 0,06 мг/мл приводило к практически полной гибели микроорганизмов, количество погибших клеток соответственно достигало 94, 97 и 98%.

В работах И.В. Бабушкиной и соавт. [5] показана антибактериальная активность наночастиц меди в широком диапазоне концентраций от 0,001 до 1 мг/мл на клинические штаммы *S. aureus*. При кратковременном воздействии (30 мин.) наблюдается уменьшение количества микробных клеток *S. aureus* на 97-100% по сравнению с контролем.

T. Theivasanthi и M. Alagar [6] пришли к выводу, что наночастицы меди, синтезированные различными методами, показывают разную по степени выраженности антимикробную активность в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий.

В настоящее время рассматривается несколько механизмов, посредством которых медь оказывает антимикробное действие [7, 8]:

- ингибирование и нарушение синтеза белка и нуклеиновых кислот;
- снижение уровня восстановленных тиолов и глутатиона в клетках;
- изменение структурно-функциональных свойств и барьерных функций мембраны клетки.

Считают, что наночастицы металлов вызывают повреждение клеточных мембран, ингибируют транскрипцию ДНК, тем самым вызывая мутации или гибель клетки [9].

Наночастицы меди, с одной стороны, обладают слабой токсичностью, с другой стороны, проявляют высокий антимикробный эффект по отношению к

клеткам тест-культур Г+ и Г- микроорганизмов, что создает предпосылки для использования их в составе ранозаживляющих препаратов. Поэтому авторами [10] разработаны мягкие лекарственные формы с наночастицами меди и лабораторные технологические схемы их получения.

Серебро обладает более выраженным антимикробным эффектом, чем пенициллин и другие антибиотики, а также вызывает подобное действие на антибиотикоустойчивые штаммы бактерий [11].

Микробицидное действие серебра универсально, так как направлено на повреждение клеточных структур бактерии [12]. Поскольку клетки млекопитающих имеют мембрану совершенно другого типа (не содержащую пептидогликанов), то они более устойчивы к воздействию серебра, что указывает на перспективность использования данного металла в качестве антибактериального средства.

В работе N.V. Ayala-Nunez et al. [13] показано антибактериальное действие наночастиц серебра различных размеров (10, 30-40 и 100 нм) на метициллин-резистентные штаммы *S. aureus*. Авторами доказано, что чем меньше размер наночастиц, тем более выражена их антибактериальная активность.

В исследованиях S. Pal et al. [14] было проанализировано антибактериальное действие наночастиц серебра на штаммы *E. coli* в зависимости от формы наночастицы и показано, что наночастицы серебра с усеченной треугольной формой обладают более сильным бактерицидным эффектом по сравнению со сферической и палочковидной.

В отношении грамотрицательных (*E. coli*) и грамположительных (*S. aureus* и *B. subtilis*) микроорганизмов антибактериальный эффект возрастает с увеличением концентрации наночастиц серебра и времени их воздействия на исследуемый микроорганизм. Также показано, что более выраженный антимикробный эффект наблюдается в отношении грамотрицательных микроорганизмов [15].

Малафеева Э.В. и соавторы [16] изучали антибактериальную активность различных по концентрации коллоидных растворов наночастиц серебра (11 мг/л, 33 мг/л, 55 мг/л) на штаммы микроорганизмов, выделенных из экссудата гнойных ран и из отделяемого со слизистой носа. Растворы наночастиц серебра проявляли высокое антимикробное действие по отношению к грамотрицательной (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *M. morgani*, *P. aeruginosa*, *Serratia*, *Enterobacter*) и грамположительной микрофлоре (*S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. hyicus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*).

В работе Б.С. Кибрика [17] приведены результаты исследований по влиянию наночастиц серебра на *M. tuberculosis*. Показано, что наночастицы серебра в комбинации с противотуберкулезным химиопрепаратом изониазидом, обеспечили подавление роста микобактерий в 76,4% случаев.

Данные, полученные Е.М. Егоровой [18] на штаммах *E. coli* в водной среде, показывают, что при значительной начальной концентрации бактерий (3×10^8 кл/мл), при небольшом времени экспозиции

(30 мин.) обеспечивается высокий уровень инактивации (90-100%) в широком диапазоне разведений исходного водного раствора наночастиц серебра (до 75 раз). Действие наночастиц на отдельные штаммы *E. coli* сравнивалось с действием ионов Ag^+ в соответствующих концентрациях. Было показано, что динамика инактивации бактерий более интенсивна под действием наночастиц, чем ионов серебра.

Интерес к наночастицам серебра и препаратам на их основе, как агентам, обладающим высокой токсичностью по отношению к широкому спектру микроорганизмов в настоящее время усиливается [19]. Для данных препаратов биоцидное действие проявляется при весьма малых концентрациях по сравнению с применяемыми сейчас известными химическими биоцидами. При одновременном действии антибиотиков и наночастиц серебра часто отмечается синергетический эффект.

Было показано, что внутрь клетки способны проникать наночастицы серебра размером менее 10 нм [19]. Имеются данные, что в составе большинства доступных коммерческих препаратов только ~1% частиц имеют оптимальный размер, обеспечивающий максимальный антимикробный эффект. Зависимость антибактериальной активности от размера частиц серебра порождает проблему получения ансамблей НЧ одного размера.

Таким образом, перед учеными стоит задача – разработать методы синтеза монодисперсных наночастиц металлов определенного размера. Именно размер частиц играет ключевую роль в проявлении физико-химических и биологических свойств наноматериалов. Изменение размера вызывает появление новых, иногда нежелательных, свойств. Поэтому чрезвычайно важным является синтез однородных наноматериалов, в которых наночастицы одинаковой природы имеют одинаковый размер, что облегчает точное определение их физико-химических, терапевтических и токсикологических свойств. Создание однородных металлических наноматериалов является сложным процессом и требует внедрения новых технологий синтеза.

Наночастицы серебра, широко используемые для получения различных материалов с антисептическими свойствами, – один из наиболее изученных объектов нанотехнологии, но диапазон их применения еще не до конца изучен. Необходимо продолжать исследования влияния наночастиц меди и серебра на живые организмы и создавать новые, усовершенствованные методы их получения.

Литература:

1. Крутиков Ю.А., Кудринский А.А., Оленин А.Ю., Лисичкин Г.В. Синтез и свойства наночастиц серебра: достижения и перспективы // Успехи химии, 2008. - Т.77. - С. 242-269.
2. M. Valodkar et al. Synthesis and anti-bacterial activity of Cu, Ag and nanoparticles: A green approach//Materials Research Bulletin, 2011, 46. - P. 384-389.
3. Рахметова А.А. Изучение биологической активности наночастиц меди, различающихся по дисперсности и

- фазовому составу: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 14.04.02 / Рахметова Алла Александровна. - М., 2011. - 24 с.
4. Мамонова И.А. Действие наночастиц меди на клинические штаммы *Staphylococcus epidermidis* // Вестник новых медицинских технологий, 2011, т. XVIII, №1. - С. 27-28.
 5. Бабушкина И.В., Бородулин В.Б., Коршунов Г.В., Пучиньян Д.М. Изучение антибактериального действия наночастиц меди и железа на клинические штаммы *Staphylococcus aureus* // Саратовский научно-медицинский журнал, 2010. - Т.6. - №1. - С. 11-14.
 6. Theivasanthi T., Alagar M. Studies of Copper Nanoparticles Effects on Microorganisms // Scholars Research Library Annals of Biological Research, 2011, vol. 2 (3). - P. 368-373.
 7. Лебедев В.С., Володина Л.А., Дейнега Е.Ю., Федоров Ю.И. Структурные изменения поверхности бактерий *Escherichia coli* и медьиндуцированная проницаемость плазматической мембраны // Биофизика, 2005. - Т. 50. - №1. - С. 107-113.
 8. Palza H., Gutierrez S., Delgado K., Salazar O. et al. Toward tailor-made biocide materials based on poly(propylene) / copper nanoparticles // Macromolecular Rapid Communications, 2010, №31. - P. 563-567.
 9. Бычковский П.М., Кладиев А.А., Соломевич С.О., Щеголев С.Ю. Золотые наночастицы: синтез, свойства, биомедицинское применение // Российский биотерапевтический журнал, 2011. - Т. 10. - №3. - С. 37-46.
 10. Рахметова А.А., Алексеева Т.П., Богословская О.А., Жигач А.Н. и др. Регенерирующее действие мази с наночастицами меди // Материалы XVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - Москва, 2009. - С. 724.
 11. Szczepanowicz K., Stefańska J., Socha R.P., Warszyński P. Preparation of silver nanoparticles via chemical reduction and their antimicrobial activity // Physicochem. Probl. Miner. Process, 2010, №45. - P. 85-98.
 12. Taurozzi J.S., Arulb H., Bosack V.Z., Burbanc A.F. et al. Effect of filler incorporation route on the properties of polysulfone-silver nanocomposite membranes of different porosities // Journal of Membrane Science, 2008, vol. 325. - P. 58-68.
 13. Ayala-Núñez N.V., Lara H.H., Ixtepan L., Rodríguez C. Silver nanoparticles toxicity and bactericidal effect against methicillinresistant *Staphylococcus aureus*: Nanoscale does matter // Nanobiotechnology, 2009, №5. - P. 2-9.
 14. Pal S., Tak Y.K., Song J.M. Does the Antibacterial Activity of Silver Nanoparticles Depend on the Shape of the Nanoparticle? A Study of the Gram-Negative Bacterium *Escherichia coli* // Applied and Environmental Microbiology, 2007, v. 73, №6. - P. 1712-1720.
 15. Dror-Ehre A., Mamane H., Belenkova T., Markovich G., Adin A. Silver nanoparticles - E.coli colloidal interaction in water and their effect on E.coli survival // Journal of Colloid and Interface Science, 2009, № 339 (2). - P. 521-526.
 16. Малафеева Э.В., Хохлов А.А., Хохлов А.Л., Крейцберг Г.Н. и др. Антимикробная и токсикологическая характеристика антибактериальной мази с наночастицами серебра // Ремедиум, 2011, №4. - С. 96-97.
 17. Кибрик Б.С., Павлов А.В., Захаров А.В., Сосина О.Ю. Новые подходы к лечению больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием наночастиц серебра // Туберкулез и болезни легких, 2011. - №11. - С. 37-41.
 18. Егорова Е.М. Наночастицы металлов в растворах: биохимический синтез, свойства и применение: автореф. дис. ... докт. хим. наук: 03.01.06 / Егорова Елена Михайловна. - М., 2011. - 53 с.
 19. Ульберг З.Р., Подольская В.И., Войтенко Е.Ю., Грищенко Н.И., Якубенко Л.Н. Формирование и биологическая активность препаратов на основе микроорганизмов и коллоидного серебра // Коллоидный журнал, 2010, том 72, №1. - С. 70-77.

Рецензент: к.хим.н., профессор Сагындыков Ж.