

1 – Институт биохимической технологии и нанотехнологии «Российского университета дружбы народов», 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10/2

1 – Institute of Biochemical Technology and Nanotechnology Peoples' Friendship University of Russia, 10/2, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: stanyar@yandex.ru
Тел.: 8 (499) 936 86 25

НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА: ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНСКИХ ЦЕЛЯХ

И.Е. Станишевская¹, А.М. Стойнова¹, А.И. Марахова¹,
Я.М. Станишевский^{1*}

Резюме. В настоящее время нанотехнологии оказывают существенное воздействие на развитие медицины. Наночастицы серебра – один из наиболее изученных объектов нанотехнологии. В статье рассмотрены наиболее распространенные способы получения наночастиц серебра, их использование в новых разработках для применения в медицинских целях.

Ключевые слова: наночастицы серебра, нанотехнологии в медицине, антибактериальное, антисептическое действие.

SILVER NANOPARTICLES: PREPARATION AND USE FOR MEDICAL PURPOSES

I.E. Stanishevskaya¹, A.M. Stoinova¹, A.I. Marakhova¹, Ya.M. Stanishevskiy^{1*}

Abstract. Currently nanotechnologies have a significant impact on the development of medicine. Silver nanoparticles is one of the most widely studied objects nanotechnology. The methods of preparation of silver nanoparticles. Examples of the use of silver nanoparticles in medicine and pharmacy.

Keywords: silver nanoparticles, nanotechnology in medicine, antibacterial, antiseptic, medical effects.

ВВЕДЕНИЕ

Устройства и структуры нанометровых размеров известны давно, еще греческий философ Демокрит для описания самой малой частицы вещества впервые использовал термин «атом». В 1959 г. американский физик Р.Ф. Фейнман впервые озвучил возможность создания веществ новым способом – «атомной укладкой», сам термин «нанотехнология» (nanotechnology) был впервые предложен в 1974 г. профессором Токийского университета Н. Танигучи (Norio Taniguchi) для обозначения процессов управления свойствами материалов на нанометровом уровне [1–3].

В настоящее время разработано большое количество методов получения наночастиц, позволяющих весьма точно регулировать размеры частиц, их форму и строение. На начальном этапе развития нанотехнологии особое внимание уделялось методам получения наночастиц серебра, и, в частности, широкое распространение и применение получило коллоидное наносеребро. Фармакологические свойства коллоидного серебра известны со второй половины XIX века, когда немецкий ученый Б. Креде совместно с химиками предложил препараты, содержащие серебро в неионизированном состоянии – в виде коллоидных частиц металлического серебра (препарат колларгол) и золя окиси серебра (препарат протаргол) [4]. Современные препараты серебра имеют широкий антибактериальный и антимикотический

спектр действия, а наночастицы коллоидного серебра обладают более выраженным бактерицидным действием.

В статье рассмотрены наиболее распространенные способы получения наночастиц серебра, их использование в новых разработках для применения в медицинских целях.

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА

По принципу воздействия методы получения наночастиц можно разделить на две большие группы: диспергационные методы, или методы получения наночастиц путем измельчения обычного макрообразца (конденсация при сверхнизких температурах, варианты химического, фотохимического и радиационного восстановления, лазерное испарение), и конденсационные методы, или методы получения наночастиц из отдельных атомов (варианты механохимического дробления, конденсация из газовой фазы, плазмохимические методы и др.) [5].

К первой группе методов относится получение наночастиц серебра методом химического восстановления в растворах, при котором наночастицы серебра в водных растворах получают путем восстановления ионов серебра с помощью глюкозы, аскорбиновой кислоты, гидразина, боргидрида натрия и других восстановителей. Реакцию восстановления проводят в различ-

ных условиях. Например, в [6] восстановление глюкозой проводили при нагревании до 60 °С, а в качестве катализатора используют гидроксид натрия, в результате были получены частицы размером 10–20 нм, $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$.

При радиационном облучении в растворе могут образовываться не только электроны, но и радикалы. С целью инактивации радикалов используют гасители радикалов, например спирты. Применение радиационного восстановления описано в работе [7]. Для получения коллоидного раствора наночастиц серебра авторами предложен способ, включающий растворение в воде нитрата серебра и полимера-стабилизатора – карбоксиметилхитина, барботирование инертного газа через слой раствора и гамма-облучение раствора дозой 2–12 кГр с восстановлением ионов серебра в наночастицы серебра. Процесс формирования наночастиц серебра состоит в генерировании сольватированных электронов в растворителе (воде) при действии гамма-облучения и последующем их взаимодействии с ионами серебра в растворе. Присутствие в подобных системах полимера-стабилизатора предотвращает нежелательную агрегацию и увеличение размера образующихся наночастиц серебра. В работе [8] авторами предложен упрощенный способ получения наночастиц серебра, включающий предварительное смешение 4% раствора нитрата серебра в этиловом спирте с 1% раствором гидроксида натрия в этиловом спирте с образованием оксида серебра, получение аммиачного раствора оксида серебра в этиловом спирте путем пропускания газобразного аммиака до полного растворения осадка, восстановление серебра из аммиачного раствора оксида серебра в этиловом спирте под воздействием акустической кавитации в течение 5–15 мин в присутствии этиленгликоля, диэтиленгликоля или глицерина, взятых в качестве органического растворителя. В 2015 г. запатентован способ получения наночастиц серебра без применения реагента-восстановителя, а методом экспонирования сереброборатного стекла при естественном солнечном свете или при рентгеновском облучении с образованием поверхностной пленки из наночастиц серебра и обеспечением высокого выхода продукта [9]. В работе [10] предложен способ получения наночастиц серебра в водной среде, включающий растворение стабилизаторов в дистиллированной воде, помещение в полученный раствор анода, выполненного в виде серебряной пластины, и катода – пластины из нержавеющей стали, электрохимическое растворение анода при пропускании через раствор стабилизированного постоянного тока.

К конденсационным методам относится способ получения изолированных наночастиц и нанопорошков методом осаждения из коллоидных растворов, который заключается в прерывании химической ре-

акции между компонентами раствора, например, скачкообразным увеличением pH раствора в определенный момент времени, после чего система переходит из жидкого коллоидного состояния в дисперсное твердое состояние [11]. При получении антимикробных полимерных водорастворимых пленочных покрытий с наноразмерными структурами из серебра наночастицы серебра требуемого размера получают смешиванием водных растворов нитрата серебра и L-цистеина в мольном соотношении 1,25–2,00. Совмещение наночастиц серебра с поливиниловым спиртом проводится в 10–12% по массе водном растворе поливинилового спирта при температуре 85–90 °С и объемном соотношении смешиваемых растворов 1:1 с получением супрамолекулярного полимера [12, 13]. В 2016 г. выдан патент РФ на изобретение «Способ получения нанокристаллического порошка сульфида серебра» [14]. Авторами предложен на основе конденсационного метода простой способ получения однофазных беспримесных нанокристаллических порошков сульфида серебра с узким распределением частиц по размеру в заранее указанном диапазоне от 20 до 500 нм. Проводят осаждение из водного раствора смеси нитрата серебра и сульфида натрия в присутствии цитрата натрия при температуре 20–35 °С в течение 5–60 мин, в водном растворе исходные компоненты взяты в соотношении нитрат серебра : сульфид натрия : цитрат натрия = 1:(0,5÷10):(0,1÷2).

В последние годы возрос интерес к биосинтезу наночастиц серебра. В ГосНИИгенетика получают наночастицы сульфида серебра микроскопическими грибами [15]. При биосинтезе наночастиц бактериями используют штаммы рода *Rhodococcus*, *Pseudomonas*, *Fusarium*; отмечено, что бактерии действуют как химический восстановитель, собирая из ионов серебра сферические наночастицы и продолжая размножаться [16, 17]. В патенте на изобретение [18] предложен способ получения композиции, содержащей коллоидное наносеребро. Он включает инкубирование пробиотических бактерий, выбранных из видов *Lactobacillus fermentum*, с водным раствором, содержащим не менее 4 мМ нитрата серебра. Композицию, содержащую коллоидное наносеребро, получают контактированием указанных бактерий при 5–45 °С с водным раствором, содержащим смесь нитрата серебра, аммиака и/или соль аммония, а также гидроксид щелочного металла.

Один из новых способов получения наночастиц металлов заключается в высокотемпературном наоимпринтинге на металлическую фольгу, в результате которого образуется отпечаток, содержащий наночастицы металлов с минимальной толщиной слоя 350 нм [19].

Наночастицы серебра вне зависимости от способа получения исследуют современными методами:

методом рентгеновской дифракции (XRD), методом трансмиссионной электронной микроскопии (TEM), просвечивающей электронной микроскопией, методом энергодисперсионного анализа, спектрофотометрическими методами [6, 7, 13, 20, 21].

ПРИМЕНЕНИЕ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦЕВТИКЕ

Наночастицы серебра находят широкое применение в медицине для лечения и диагностики различных заболеваний: например, для лечения дерматитов инфекционного происхождения разработана мазь на основе наносеребра, для лечения анемий – капсулы наножелеза, нанодисперсный кремнезем (силикс) – для лечения отравлений, липофламин – для лечения инфаркта миокарда. Наносеребро используется для ингибирования вирусов ВИЧ и герпеса, как антимикробный и антибактериальный компонент в композициях, в иммунохимических методах исследования и для изучения биологических эффектов [22–26]. Коллоидное наносеребро входит в состав лечебно-косметических средств для защиты кожи от солнечных ожогов [27].

В настоящее время квантовые точки сульфидов, в том числе сульфида серебра, начинают применять в качестве флуоресцентных меток в биологии и медицине. Возбужденный сигнал многократно превосходит по яркости используемые в настоящее время органические красители. Это делает сульфиды перспективными материалами для распознавания биологических объектов и применения в медицинской диагностике и биотехнологии [14].

Коллоидный раствор наночастиц нульвалентного металлического серебра входит в состав гелеобразного наноструктурированного композитного имплантата для быстрого заполнения зоны дефекта дистракционного регенерата трубчатых костей [28]. Также в хирургии, в частности для лечения ран, ожогов, повреждений, в качестве минимально травматичных, биосовместимых и биорастворимых антимикробных повязок для поврежденной кожи могут быть использованы пленки с наноструктурированным серебром, антибактериальные повязки, в состав которых в качестве диспергирующих агентов входят полиэтиленгликоль, глицерин и наночастицы серебра [12]. Пленочный материал, включающий коллоидный раствор наночастиц серебра [7], характеризуется высокой бактерицидной активностью, особенно по отношению к штаммам *Salmonella typhimurium* и *Staphylococcus aureus*, позволяет поддерживать поступление в область раны кислорода, необходимого для заживления, ускорить процессы регенерации и эпителизации, исключить травмирующую процедуру снятия пленки за счет биодеградации материала вплоть до полного его разложения на заживляемой поверхности. Исследователи предлагают ряд раневых покры-

тий на основе тканых и нетканых материалов природного или синтетического происхождения, содержащие наночастицы серебра [29, 30].

Разработаны также антиинфекционные пластыри с наносеребром для использования при лечении грыжи. Экспериментальные исследования показали, что при применении таких пластырей отпадает необходимость принимать большое количество антибиотиков для борьбы с инфекцией при лечении грыжи [31].

В последнее время всё более широкое распространение наночастицы серебра получают в области онкологии. Например, состав лекарственного средства для лечения рака легких включает следующие компоненты: порошок сферических наночастиц серебра диаметром 1–5 нм, фармацевтический диспергатор карбопол, триэтаноламин, глюкозу, чистую воду в качестве разбавителя. Результаты экспериментов показывают, что состав противораковых препаратов из наносеребра может полностью ингибировать пролиферацию клетки A549 человеческого немелкоклеточного рака легких и привести к смерти всех клеток [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время нанотехнологии оказывают существенное воздействие на развитие медицины: создаются новые ферменты, антитела, плазмиды, всё шире используются модификации биологических молекул и наночастиц металлов для создания на их основе новых материалов и устройств с целью ранней диагностики, прогностики и лечения социально значимых заболеваний человека.

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 серебра на живые организмы и создавать новые, усовершенствованные методы их получения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. Кобаяси. Введение в нанотехнологию. – М.: Бинном. Лаборатория знаний, 2008. 134 с.
2. М. Рыбалкина. Нанотехнологии для всех. Большое в малом. – М.: Nanotechnology News Network, 2005. 444 с.
3. В.Ю. Тимошенко. Фундаментальные основы нанотехнологий. URL: <http://www.nano.msu.ru/education/courses/basics/materials> (дата обращения 18.01.2016).
4. Z. Wanzhong. Synthesis of silver nanoparticles – Effects of concerned parameters in water/oil microemulsion // State Key Laboratory of Material

- Processing and Die & Mould Technology. 2007. P. 17–21.
5. С.М. Комаров. Камера – obsкура для нанотехнолога // Химия и жизнь. 2007. № 3. С. 32–36.
 6. Л.Н. Кузьмина. Получение наночастиц серебра методом химического восстановления // Журнал Российского химического общества им. Д.И. Менделеева. 2007. Т. XXX, № 8. С. 7–12.
 7. Патент РФ № 2474471. Коллоидный раствор наночастиц серебра, металл-полимерный нанокompозитный пленочный материал, способы их получения, бактерицидный состав на основе коллоидного раствора и бактерицидная пленка из металл-полимерного материала / В.А. Александрова, Л.Н. Широкова. – Оpubл. 10.02.2013; бюлл. № 4.
 8. Патент РФ № 2448810. Способы получения наночастиц серебра / Р.Н. Галихметов, А.Г. Мустафин. – Оpubл. 27.04.2012.
 9. Патент РФ № 2547982. Способ получения наночастиц / Г.А. Сычева. – Оpubл. 10.04.2015.
 10. Патент РФ № 2390344. Способ получения наночастиц серебра в водной среде / Г.Н. Крейцберг и др. – Оpubл. 27.05.2010. Бюлл. 15
 11. А.И. Гусев. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии. – М.: Физматлит, 2007. 416 с.
 12. Патент РФ № 2542280. Способ получения пленок с наноструктурным серебром / О.А. Баранова, П.М. Пахомов. – Оpubл. 20.02.2015. Бюлл. 5.
 13. Патент РФ № 2562390. Способ получения наночастиц серебра / О.А. Баранова, П.М. Пахомов, С.Д. Хижняк. – Оpubл. 20.08.2014. Бюлл. № 23.
 14. Патент РФ № 2572421. Способ получения нанокристаллического порошка сульфида серебра / С.И. Садовников, А.А. Ремпель. – Оpubл. 10.01.2016. Бюлл. № 1.
 15. Т. Воейкова, И. Крестьянова, Л. Сахибгараева и др. Биосинтез наночастиц сульфида серебра микроскопическими грибами // Актуальная биотехнология. 2015. № 3(14). С. 51–51.
 16. P. Mulvaney, Th. Linnert, A. Henglein. Surface Chemistry of Colloidal Silver in Aqueous Solution: Observations on Chemisorption and Reactivity // The Journal of Physical Chemistry. 1991. V. 95. № 20. P. 36–36.
 17. Ю.А. Крутиков, А.А. Кудринский, А.Ю. Олейник, Г.В. Лисичкин. Синтез и свойства наночастиц серебра: достижения и перспективы // Успехи химии. 2008. Т. 77. № 3. С. 242–269.
 18. Патент РФ № 2460797. Способ получения композиции, содержащей коллоидные наносеребро или нанозолото / В. де Виндт, Т. Веркаутерен, В. Вестра-те. – Оpubл. 10.09.2012. Бюлл. № 25.
 19. H. Mekar. Formation of metal nanostructures by high-temperature imprinting // Microsystem Technologies. 2014. P. 1103–1109.
 20. В.Ю. Жилкина Nanophox как инновационный прибор для работы по анализу лекарственных субстанций с наночастицами // Сборник трудов VIII Всероссийской школы-семинара студентов, аспирантов и молодых ученых по направлению «Диагностика наноматериалов и наноструктур». Рязань. 2015. Т. 3. С. 259–262.
 21. А.И. Марахова, Я.М. Станишевский и др. Фарма-ция будущего: нанолечения и методы их анализа // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2015. № 1(10). С. 72–78.
 22. М.Г. Григорьев, Л.Н. Бабич. Использование наночастиц серебра против социально значимых заболеваний // Молодой ученый. 2015. № 9. С. 396–401.
 23. Л.С. Сосенкова, Е.М. Егорова. Наночастицы серебра малого размера для исследований биологических эффектов // Журнал физической химии. 2011. Т. 85. № 2. С. 1–10.
 24. М.В. Самсонова. Наномедицина: современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, вопросы безопасности // Пульмонология. 2008. № 5. С. 5–13.
 25. F.A. Mohammed, L. Chen, P. Kalaichelvan. Inactivation of microbial infectiousness by silver nanoparticles-coated condom: a new approach to inhibit HIV- and HSV-transmitted infection // Int. J. Nanomedicine. 2012. № 7. P. 5007–5018.
 26. Patent CN № 104415090. Production method of nano-silver antibacterial agent / S. Qixiang. – Publ. 18.03.2015.
 27. Патент РФ № 2460797. Лечебно-косметическое средство для защиты кожи от солнечных ожогов / В.А. Теплов. – Оpubл. 20.02.2013. Бюлл. № 5.
 28. Патент РФ № 2495638. Способ стимуляции дистракционного замедленно созревающего регенерата трубчатых костей / С.П. Миронов, Г.А. Кесян и др. – Оpubл. 20.10.2013. Бюлл. № 29.
 29. Патент РФ № 2314834. Раневое покрытие / С.В. Дробыш, А.А. Волков. – Оpubл. 20.01.2008. Бюлл. № 2.
 30. Patent CN № 103785857. Nano-silver used for antimicrobial dressing and preparation method thereof / L. Wei, X. Chanchan. – Publ. 14.05.2014.
 31. Patent CN № 103893830. Nano-silver anti-infection hernia repair patch and preparation method thereof / L. Wenbo. – Publ. 02.07.2014.
 32. Patent CN № 103933067. Nano-silver anti-cancer composition for treating lung cancer as well as preparation method and application thereof / L. Jinjun, S. Weiyi, L. Qiangbay. – Publ. 23.07.2014.