DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-1-27-31

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НАНОЧАСТИЦ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ

П. А. Руденко[1,2,*], В. Б. Руденко[1], А. А. Руденко[3], О. Н. Хохлова[1,4], Д. И. Ржевский[1,4], В. А. Казаков[1,4], В. А. Паликов[1], С. В. Позябин[2], И. А. Дьяченко[1,4]

В статье описаны физико-химические свойства и механизмы действия диоксида кремния. Вследствие широкого спектра терапевтического действия диоксида кремния (снижение эндогенной интоксикации, нормализация кишечного микробиоценоза, уменьшение системной воспалительной реакции, активация детоксикационной функции) использование аэросила как матрицы при производстве лекарственных средств для лечения и профилактики хирургической инфекции является интересным направлением для научных исследований. Использование сорбционных матриц при моделировании новых препаратов средств для комплексного лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей, по нашему мнению, является эволюционно обоснованным подходом, что требует дальнейшего изучения с целью определения показаний к широкому применению в хирургической практике.

Ключевые слова: диоксид кремния; сорбент; пробиотик; хирургическая инфекция; кошки.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение гнойно-воспалительных процессов до настоящего времени остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем в хирургии. За последние десятилетия регистрируется увеличение количества гнойно-воспалительных заболеваний и послеоперационных инфекционных осложнений у хирургических больных [23, 25, 29, 30]. Несмотря на внедрение современных методов лечения, создание новых поколений антибактериальных лекарственных средств (ЛС), применение в терапевтических схемах значительного арсенала ЛС с антимикробным, некролитическим, обезболивающим, стимулирующим и сорбционным эффектами, постоянное совершенствования методов асептики и антисептики, количество случаев осложнений хирургической инфекции не только не уменьшается, а наоборот, увеличивается. Это обусловливает поиск новых, более эффективных методов борьбы с гнойно-воспалительными процессами мягких тканей [22]. Использование сорбентов как аппликационных материалов в лечении ран и гнойных поражений мягких тканей известно с давних времен. Еще несколько тысячелетий назад в Египте использовали “сажу со стен над очагами”. Древесный уголь и пепел сожженных костей в те далекие времена накладывали на раны для их очистки и стимуляции заживления. В казацкой медицине известно применение пепла, речного ила и отжимки листьев для лечения ран. Со временем данные методы были забыты [20, 24].

Сорбенты как лекарственные средства

В последнее время наблюдается ускоренное развитие высоких технологий с использованием наночастиц некоторых химических веществ в различных областях научной и хозяйственной деятельности. Это связано с тем, что нанотехнологии предоставляют уникальную возможность осуществлять манипуляции с веществом на уровне одного или нескольких нанометров, что фактически предопределяет управление физическими, химическими и биологическими процессами на атомарном и молекулярном уровнях. Большая площадь активной поверхности, образуемая наночастицами, при их сверхмалых размерах, определяет ряд важных физико-химических свойств [5, 6, 9, 16]. На протяжении последних 20 – 30 лет были разработаны методики синтеза многочисленных адсорбентов, изучена их структура, адсорбционные и биомедицинские свойства, показана их эффективность при различных заболеваниях. Налажено промышленное производство ряда медицинских сорбентов для выведения токсических веществ и микроорганизмов из желудочно-кишечном тракта (энтеросорбция), для детоксикации крови (гемосорбция), а также для лечения ран, ожогов, обморожений, трофических язв и другое (аппликационная сорбция). В настоящее время сорбционные ЛС само-

[1] ФГБУН Филиал Института биоорганической химии имени М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Россия, 142290, Московская область, г. Пущино, Проспект науки, д. 6.
[2] ФГБОУ ВО Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА имени К. И. Скрябина, Россия, 109472, Москва, ул. Академика Скрябина, 23.
[3] ФГБОУ ВО Московский государственный университет пищевых производств, Россия, 125080, Москва, Волоколамское шоссе, 11.
[4] ФГБУН Пущинский научный центр РАН, Россия, 142290, Московская область, г. Пущино, Проспект науки, д. 3.
[*] e-mail: pavelrudenko76@yandex.ru

Рис. 1. Терапевтическое действие диоксида кремния при хирургической инфекции

стоятельно или в комплексе с дополнительными методами лечения используют почти во всех областях медицины — хирургии, терапии, онкологии, кардиологии, пульмонологии, при инфекционных заболеваниях [1, 4, 7, 8, 14, 18, 20, 23, 24, 28, 31]. В животноводстве кремнийсодержащие минералы применяют для укрепления костного скелета животных [6].

Суть аппликационной сорбции заключается в отделении токсических метаболитов, микробных клеток и бактериальных токсинов из ран и гнойных полостей при прямом контакте сорбента с их поверхностью. При использовании сорбентов из раны сорбируются химически и биологически активные вещества, которые содержатся в большом количестве в раневом экссудате и зоне перифокального воспаления. Кроме этого, сорбционные препараты, имеющие выраженные гидрофильные свойства, обеспечивают эвакуацию экссудата из раны, подсушивают раневую поверхность, а также снимают отек поврежденных тканей [1, 19, 20, 25]. В. М. Грязнов и соавт. [1] показали, что сорбция микроорганизмов, токсинов, продуктов распада некротизированных тканей обеспечивает их связывание, локализацию в ране, уменьшает всасывание и облегчает их последующую элиминацию из раневого дефекта.

Рядом преимуществ перед другими сорбентами обладает гидрофильный кремнийсодержащий сорбент диоксид кремния (SiO2): низкая токсичность, отсутствие разрушения гистологических структур внутренних органов, он не всасывается через слизистые оболочки и, конечно, его дешевизна. Во многом широкое применение диоксида кремния определяется возможностью задания специфических свойств путем модификации структурного построения этого соединения. Химическая модификация поверхности диоксида кремния позволяет получать частицы, имеющих практически идеальную сферическую форму и чрезвычайно разнообразную поверхность — от 50 до 380 м^2 на 1 г вещества. Такие уникальные свойства объясняют достаточно широкие возможности использования этих материалов в биомедицине и биотехнологии [5, 9].

Диоксид кремния — высокодисперсный коллоидный кремнезем, характеризуется высокими гидрофильными свойствами, осмотической активностью, способностью связывать большое количество воды, адсорбировать белки, обладает антитоксическим, антибактериальным, антипротеиназным и противовоспалительным действием. Кроме этого, он обладает высоким иммуностимулирующим и антиаллергическим эффектами [21, 25, 31]. Так, С. В. Сандер и соавт. [8] показали эффективность применения диоксида кремния при аппликационной и сорбционной детоксикации в лечении гнойных ран. Адсорбент ограничивал избыточный протеолиз, ускорял отторжение некротических тканей, адсорбировал микроорганизмы, продукты их жизнедеятельности и некротического распада, что меняло динамику раневого процесса и позволило снизить сроки лечения больных до 30 %. Г. По данным [4], максимальная сорбционная способность диоксида кремния соответствует $3 \cdot 10^9$ микробных тел на 1 г сорбента. Концентрации сорбента 3,3 – 13,3 мг/мл позволяет адсорбировать микроорганизмы независимо от их видовой принадлежности. Использование концентрации диоксида кремния 6,6 мг/мл обеспечивает 100 % адсорбцию кишечной палочки. Абсолютная сорбция протея, псевдомонад, стафилококка осуществляется в дозе 13,3 мг/мл при концентрации 10^5 микробных тел в 1 мл. Он характеризуется сорбционной способностью, которая превышает все известные возможности полной очистки гнойно-воспалительного очага от различных групп микроорганизмов при концентрации 13,3 мг/мл.

Кремний, наряду с кислородом, углеродом, азотом, водородом, фосфором и кальцием, относится к числу жизненно важных элементов. Значительное количест-

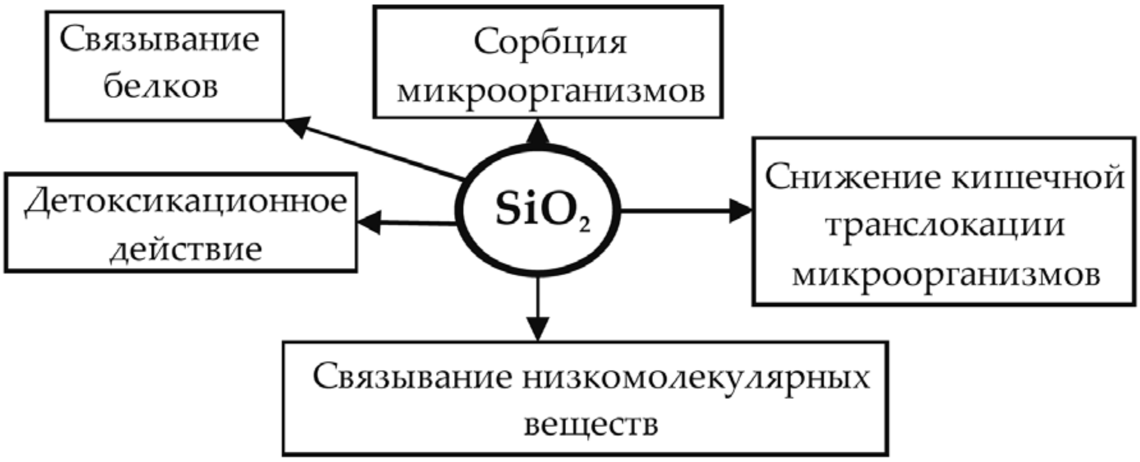

Рис. 2. Терапевтическое действие диоксида кремния в качестве энтеросорбента

во кремния содержится в волосах, ногтях, коже, щитовидной железе, надпочечниках и гипофизе. Кожа обязана кремнию в какой-то мере упругостью, волосы — блеском, зубы — твердостью, а кости — крепостью. Кремний принимает участие в процессах формирования соединительной ткани в организме, которая выполняет опорную и защитную функцию. Кроме этого кремний принимает участие в построении и функционировании кровеносных сосудов, он входит в состав эластина [3, 5, 11].

Механизмы терапевтического действия диоксида кремния в гнойной хирургии приведены на рис. 1.

К основным свойствам диоксида кремния относится высокая гидрофильная активность. Учитывая, что гнойный экссудат на 90 % состоит из воды, а также то, что в воспаленных и травмированных тканях развивается отек с последующим нарушением трофики, это свойство сорбента имеет большое значение. Кроме того, диоксид кремния обладает высокой осмотической активностью, т.е. способностью направлять ток жидкости из стенок гнойного очага в полость, обеспечивая тем самым детоксикацию раны и организма в целом [8].

Известно, что раневой гнойный экссудат содержит большое количество белка. Белковую природу имеет также большинство микробных токсинов, таких как 7α, 7β, 7δ, 7ε токсины, 7ζ-гемолизины, токсин стафилококков, экзотоксины A и S, цитотоксин, гемолизин (фосфолипаза С) и протеазы синегнойной палочки. Также из белкового субстрата состоят фимбрии протея и синегнойной палочки, обеспечивающие адгезию к раневой поверхности. Диоксид кремния является уникальным веществом среди сорбентов по белковосвязывающим свойствам (из раствора лиофилизированной плазмы он способен связать до 655 мг/г, а коллоидный раствор — до 1150 мг/г белка) [4, 25].

Необходимо отметить, что диоксид кремния обладает способностью к сорбции микроорганизмов. При этом он активно сорбирует представителей как грамположительной, так и грамотрицательной микрофлоры до 10^{10} КОЕ/г., что позволяет избежать селекции устойчивых штаммов. Существенно то, что частицы сорбента привязывают к своей поверхности сразу несколько микроорганизмов и вследствие такого агглютинирующего действия образуют довольно крупные конгломераты, которые легко удаляются при проведении хирургической обработки раны. Кроме этого, в составе таких конгломератов осложняется проникновение микрофлоры в окружающие ткани. За счет связывания сорбентом в ране гемоглобина и предотвращения его распада создается определенный дефицит железа, необходимого для роста микроорганизмов, что ограничивает реализацию их патогенных свойств. Существуют данные по повышению чувствительности раневой микробиоты к антибиотикам и антисептикам после их контакта с диоксидом кремния. Это явление обусловлено взаимодействием сорбента с R-плазмидами микрофлоры, которые являются ведущими факторами переноса антибиотикорезистентности [24, 25].

Диоксид кремния, стимулируя фибринолитическую активность содержимого раневой поверхности, способен уменьшать адгезию марлевой повязки. Это уменьшает травмирование тканей во время перевязки, что способствует улучшению результатов лечения. Диоксид кремния является также эффективным гемостатическим средством за счет стимуляции мононуклеарных фагоцитов, моноцитов и нейтрофилов в очаге поражения. При этом возникает выброс из этих клеток тромбопластических факторов, активирующих тромбоциты, что способствует формированию сгустков фибрина, а также ускоряют процессы первой фазы свертывания крови [7, 8].

Механизмы терапевтического действия диоксида кремния в качестве энтеросорбента представлены на рис. 2.

Одним из главных механизмов действия диоксида кремния в качестве энтеросорбента является его влияние на условно патогенную и патогенную микрофлору кишечника. К прямому действию необходимо отнести связывание бактерий с последующей их элиминацией из организма с калом; к непрямому — создание неблагоприятных условий для жизнедеятельности микроорганизмов (концентрация бактерий на сорбенте создает для них локальный дефицит питательных веществ; концентрированная на диоксиде кремния микробиота увеличивает антигенное действие, тем самым усиливая иммунный ответ организма, связывание гемоглобина оставляет их без необходимого железа и т.д.). Введение сорбента внутрь значительно снижает транслокацию минорной микрофлоры из кишечника во внутреннюю среду организма, тем самым препятствуя генерализации инфекционного процесса [4, 7, 23].

Диоксид кремния также обладает способностью связывать вещества белковой природы, а именно микробных экзо- и эндотоксинов, антигенов и аллергенов, токсинов и продуктов гидролиза эндогенного происхождения. Сорбент при пероральном применении также связывает низкомолекулярные вещества, такие как олигопептиды со средней и низкой молекулярной массой, продукты гниения белков, холестерин, желчные кислоты, билирубин и др. Необходимо отметить, что у диоксида кремния при энтеросорбции наблюдается определенное дезинтоксикационное действие, которое проявляется в снижении уровня МСМ и продуктов ПОЛ в биологических жидкостях организма, нормализации иммунобиологической реактивности, увеличении устойчивости к гипоксии, а также снижение интенсивности воспалительных процессов различной локализации [6, 24].

Сорбенты для иммобилизации лекарственных средств

Новым перспективным направлением является разработка и использование сорбентов для иммобилизации на них различных ЛС. Иммобилизация различных ЛС на сорбенте позволяет получить эффективные фармакологические вещества, имеющие широкий спектр действий. Эти свойства реализуются по мере высвобождения иммобилизованных на нем веществ [12, 15, 23, 25, 27, 31]. Так, есть данные [4], об экспериментальном и теоретически обоснованном применении зверобоя продырявленного, иммобилизированного на аэросиле, при лечении гнойных ран у крупного рогатого скота. Полученный фитосорбент положительно влиял на течение раневого процесса, способствовал быстрому заживлению ран и нормализовал факторы естественной резистентности организма.

Однако возможные механизмы взаимодействия наночастиц с биологическими объектами остаются до конца невыясненными. Развитие нанотехнологий происходит фактически на фоне отсутствии практических знаний о влиянии наночастиц на здоровье как животных, так и человека. Отдельными исследователями получены данные о том, что ингаляционное поступление наночастиц высокодисперсных кремнеземов в организм работающих в условиях их производства, представляет опасность для здоровья [2, 10, 13, 17, 22, 29]. Другие ученые утверждают, что ингалированные частицы кремнезема в дыхательные пути активизируют фагоцитоз, вследствие чего резидентные макрофаги выделяют активные радикалы кислорода, что действует как дополнительная иммуностимуляция [8].

Таким образом, вследствие широкого спектра действия диоксида кремния (снижение эндогенной интоксикации, нормализация кишечного микробиоценоза, уменьшение системной воспалительной реакции, активация детоксикационной функции) использование аэросила как матрицы при производстве ЛС для лечения и профилактики хирургической инфекции патогенетически обосновано и является интересным направлением для научных изысканий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование сорбционных матриц при моделировании новых ЛС для комплексного лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей, по нашему мнению, является эволюционно обоснованным подходом, что требует дальнейшего изучения с целью определения показаний к широкому применению в хирургической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Н. Грязнов, Е. Ф. Чередников, А. Б. Черных, *Методические рекомендации: изд-во Воронежского ун-та*, 88 (1990).
2. М. Н. Диденко, В. А. Стежка, *Биотехнология*, **2**(1), 80 – 86 (2009).
3. П. Матковский, Р. Яруллин, *Chem. Journ.*, 36 – 40 (2011).
4. Г. К. Палий, А. А. Чеснокова, *Труды конф. “Кремнеземы в медицине и биологии”*, 206 – 212 (1993).
5. Ю. А. Полковникова, *Вестник ВГУ*, **4**, 124 – 129 (2017).
6. Д. Потапов, С. Мурадов, В. Сивашенко и др., *Наноматериалы*, **3**(33), 32 – 36 (2012).
7. М. И. Рабинович, Р. Р. Дамиков, *Ветеринария*, **3**, 53 – 57 (2000).
8. С. В. Сандер, О. И. Бондарчук, А. А. Пентюк, *Клин. хирургия*, **1**, 22 – 23 (1992).
9. С. Г. Седунов, М. П. Ступникова, О. М. Демидов и др., *Молекуляр. технол.*, **5**, 263 – 275 (2011).
10. C. Dai, Y. Huang, Y. Zhou, *Zhongguo. Fei. Ai. Za. Zhi.*, **17**(10), 760 – 764 (2014).
11. P. H. Dalpino, C. E. Francischone, A. Ishikiriama, et al., *Am. J. Dent.*, **15**(6), 389 – 394 (2002).
12. A. V. Gandhi, P. Thipsay, B. Kirthivasan, et al., *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **18**(8), 140 – 150 (2017).
13. Y. R. Kim, S. U. Lee, E. J. Lee, et al., *Int. J. Nanomed.*, **2**, 67 – 78 (2014).
14. Y. Li, N. Xu, W. Zhu, et al., *ACS Appl. Mater. Interfac.*, **10**(27), 974 – 984 (2018).
15. S. Li, D. Zhang, S. Sheng, H. Sun, *Int. J. Nanomed.*, **12**, 5993 – 6003 (2017).
16. J. Lin, Q. Cai, Y. Tang, Y. Xu, et al., *Int. J. Pharm.*, **536**(1), 272 – 282 (2018).
17. S. Murugadoss, D. Lison, L. Godderis, et al., *Arch. Toxicol.*, **91**(9), 2967 – 3010 (2017).
18. A. Ostrowski, D. Nordmeyer, A. Boreham, et al., *Nanomedicine*, **10**(7), 571 – 581 (2014).

19. F. Öri, R. Dietrich, C. Ganz, et al., *J. Craniomaxillofac. Surg.*, **45**(1), 99 – 107 (2017).
20. S. Quignard, T. Coradin, J. J. Powell, et al., *Colloid. Surf. B. Biointerfac.*, **155**, 530 – 537 (2017).
21. P. A. Rudenko, A. N. Murashev, *Russ. J. Biopharm.*, **9**(3), 49 – 54 (2017).
22. P. A. Rudenko, A. N. Murashev, *Russ. J. Biopharm.*, **9**(6), 40 – 45 (2017).
23. P. A. Rudenko, V. B. Rudenko, A. A. Rudenko, et al., *Res. J. Pharm., Biol. and Chem. Sci.*, **10**(1), 1734 – 1739 (2019).
24. P. Rudenko, Yu. Vatnikov, S. Engashev, et al., *J. Adv. Vet. Anim. Res.*, **8**(2), 210 – 217 (2021).
25. P. Rudenko, Yu. Vatnikov, E. Kulikov, et al., *System. Rev. Pharm.*, **11**(4), 275 – 287 (2020).
26. P. Rudenko, Yu. Vatnikov, N. Sachivkina, et al., *Pathogens*, **10**(6), 667 (2021).
27. M. N. Seleem, P. Munusamy, A. Ranjan, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **53**(10), 270 – 274 (2009).
28. S. Twetman, C. Stecksen-Blicks, *Int. J. Paediatr. Dent.*, **18**(1), 3 – 10 (2008).
29. Yu. Vatnikov, I. Donnik, E. Kulikov, et al., *Intern. J. Pharm. Res.*, **12**(S. 2), 1481 – 1492 (2020).
30. Yu. Vatnikov, S. Shabunin, A. Karamyan, et al., *Intern. J. Pharm. Res.*, **12**(S. 1), 723 – 730 (2020).
31. Yu. Vatnikov, S. Shabunin, E. Kulikov, et al., *Intern. J. Pharm. Res.*, **12**(4), 1108 – 1117 (2020).

Поступила 12.03.19

PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES AND MECHANISMS OF THERAPEUTIC ACTION OF SILICON DIOXIDE NANOPARTICLES

P. A. Rudenko[1,2,*], **V. B. Rudenko**[1], **A. A. Rudenko**[3], **O. N. Khohlova**[1,4], **D. I. Rzhevskii**[1,4], **V. A. Kazakov**[1,4], **V. A. Palikov**[1], **S. V. Pozyabin**[2], **and I. A. D'yachenko**[1,4]

[1] Pushchino Branch of Shemyakin – Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Prospekt Nauki 6, Pushchino, Moscow oblast, 142290 Russia

[2] K. I. Skryabin Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology, ul. Akademika Skryabina 23, Moscow, 109472 Russia

[3] Moscow State University of Food Production (MSUFP), Volokolamskoye shosse 11, Moscow, 125080 Russia

[4] Pushchino Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Prospekt Nauki 3, Pushchino, Moscow oblast, 142290, Russia

* e-mail: pavelrudenko76@yandex.ru

The article describes physicochemical properties and mechanisms of biological activity of silicon dioxide. Due to a wide range of therapeutic action of silicon dioxide (reduction of endogenous intoxication, normalization of intestinal microbiocenosis, reduction of systemic inflammatory reaction, activation of detoxification function), the use of aerosil matrix in the manufacture of pharmaceuticals for the treatment and prevention of surgical infection is an interesting area for scientific research. It is suggested that the use of silicon dioxide based sorption matrices in the modeling of new pharmacological agents for the complex treatment of pyoinflammatory processes in soft tissues is an evolutionarily justified approach, which requires further study in order to determine indications for their widespread use in surgical practice.

Keywords: silicon dioxide; sorbent; probiotics; surgical infection; cats.