

Инновационное развитие нанотехнологии серебра и висмута для жизнедеятельности

Ю.И. Михайлов,
д.х.н., проф., академик МАН ВШ,
г. н. с., в. н. с.

СибУПК и ИХТТМ СО РАН, г. Новосибирск
В.И. Бакайтис,

д.т.н., проф., ректор, зав. каф. товар. и эксперт. товар.
СибУПК, г. Новосибирск,
Ю.М. Юхин,

д.х.н., проф., рук. гр., natural@sibupk.nsk.su,
ИХТТМ СО РАН, г. Новосибирск

Разработаны серебряные и висмутовые нанопрепараты для медицины, сельского хозяйства и жизнеобеспечения человека

The article takes up information about silver and bismuth nanopreparations for medicine, agricultural sector and for the development of life support of man.

Рассмотрим базовые понятия предлагаемой статьи.

Инновации – освоение новых научных разработок, перспективных для внедрения и пользующихся спросом потребителя. Это современное понятие пришло на смену научно – техническому прогрессу.

Здоровье человека, по некоторым статистическим оценкам зависит на 5-8 % от качества медицинской помощи, на 20% от генетики, на 55% от питания, качества и образа жизни, на 17-20% от непредвиденных обстоятельств. Таким образом, в разработке эффективных лекарственных препаратов и повышении качества продуктов питания растительного и животного происхождения заключается значительный резерв жизнеобеспечения человека.

Нанотехнологии стремительно врываются в современную жизнь, от объектов микромира размером 10^{-6} м к объектам наномира. Nano – это миллиардная доля чего-либо, так $1\text{ нм} = 10^{-9}\text{ м}$.

Переход в наноразмерное состояние сопровождается изменением фундаментальных свойств веществ, поэтому в последние годы резко повысился интерес к созданию новых нанотехнологий и наноматериалов, среди приоритетных направлений называют медицину и сельское хозяйство. В частности, интерес вызывает биологическая активность наночастиц металлов. Наночастицы занимают размерную нишу между простыми молекулами (атомами) и микрокристаллами (10^{-6} м). Количество атомов, например, в наночастицах серебра по разным оценкам составляет 1 нм (270), 2 нм (500).

Фотоэмиссионные спектры свидетельствуют, что уже при размерах $\sim 2\text{ нм}$ частицы серебра не обладают свойствами массивного металла. Различные области химии уже давно имеют дело с нанообъектами и существует серьёзный задел для достижений в создании наноразмерных материалов, в том числе, с антимикробной активностью.

Атомы на поверхности вследствие асимметричного взаимодействия отличаются от атомов в объёме. Но действие поверхностных сил проникает в объём на 5-6 атомных слоев, и в частицах нанометрового масштаба все атомы обладают свойствами поверхностных атомов. Это называют размерными эффектами в химии [1] В результате изменяются фундаментальные характеристики вещества [2].

Начиная от 100 нм с уменьшением размера частицы, вначале наблюдаются относительно слабые изменения свойств, пропорциональные увеличению соотношения поверхности к объёму. Но в диапазоне от 10 нм до 1 нм происходят кардинальные изменения свойств вещества. С учётом этого обстоятельства с нашим участием разработан новый подход к созданию наночастиц металлов [3].

Стремление наночастиц к агрегации является серьёзным препятствием для развития нанотехнологий. Для решения этой проблемы использовали природный минерал цеолит с размером пор 8-10 нм. Цеолит пропитывали растворами термочувствительных солей серебра и висмута. При нагревании происходило испарение растворителя, кристаллизация солей, затем их термическое разложение с формированием наночастиц металлов, стабилизированных порами, что препятствовало их слипанию. Такие частицы становились своеобразным депо, поставляющим активную форму в лечебных целях.

Биологическую активность образцов определяли с использованием тест – штаммов, которыми служили стандартные типовые культуры микроорганизмов, рекомендованных Госфармокопеей РФ для определения антимикробного действия препаратов:

- *Escherichia coli* ATCC 25922 (кишечная палочка);
- *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (золотистый стафилококк);
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (синегнойная бактерия);
- *B. mesentericus* (картофельная палочка).

Штаммы выращивали по стандартным методикам. Чашки Петри заполняли необходимым количеством питательного бульона с добавлением 0,1 % глюкозы, вводили одинаковые количества штаммов, затем в центр чашки Петри насыпали одинаковые количества препаратов в виде порошков на цеолитовой основе или коллоидного раствора субцитрата висмута. Для сравнения использовали препарат наночастиц серебра с содержанием 0,5% на цеолитной основе. Образец помещали в термостат при температуре 36°C , и спустя сутки определяли по интенсивности роста колоний антимикробную активность препаратов. Оказалось, что цеолитная матрица не оказывала антимикробного действия. В отношении кишечной палочки и золотистого стафилококка биологическая активность всех препаратов проявлялась на сравнимом уровне, но действие препаратов висмута на синегнойную бактерию и картофельную па-

лочки по своей эффективности намного превышало действие нанобиопрепарата серебра, а стоимость висмута в 20 раз ниже. При этом установлено, что биологическая активность наночастиц этих металлов значительно превосходит их антимикробное действие в ионной форме.

Серебро в медицине применяют с древних времен и всесторонне изучено [4]. Создано большое разнообразие медицинских препаратов главным образом на основе солей и металлического серебра. С применением серебросодержащего цеолита при участии авторов для медицины разработаны и успешно проверены в практике Областной клинической больницы г. Новосибирска (проф. Е.М. Блажитко):

- «Мазь «Гидропент» для лечения инфицированных ран» (Патент РФ № 22336652, опублик. Бюл. № 22, 10.08.2004).
- «Средство «Арголит» для лечения инфицированных ран» (Патент РФ № 20021352007/15, опублик. Бюл. № 3, 27.01.2005,
- «Способ лечения инфицированных ран» (Патент РФ № 2006126490, опублик. Бюл. № 36, 27.12.2006.)
- «Способ лечения воспалительных заболеваний ЛОР-органов» (Патент РФ № 2005123007/14, опублик. Бюл. № 28, 10.10.2007.

Применение серебра и висмута в медицине обсуждалось на трех научно-практических конференциях с международным участием, которые организовали и провели совместно СИБУПК и ИХТТМ СО РАН:

- «Новые химические системы и процессы в медицине», Новосибирск: СИБУПК, 2002. - 276с.
- «Серебро и висмут в медицине», Новосибирск: СИБУПК, 2005. – 316 с.
- «Нанотехнологии и наноматериалы для биологии и медицины», Новосибирск: СИБУПК, 2007. – Ч.1 – 248 с., Ч.2 – 204 с.

Мировое потребление висмута составляет около 16 тыс. тонн в год, из них на долю медицины приходится 30 %. До настоящего времени в России широко использовались висмутсодержащие лекарственные препараты типа «Де-Нол» (Нидерланды) [5].

Реальное применение в медицинской практике получил противоязвенный препарат на основе субстанции висмута (III) калия дицитрата [6], и сотрудниками ООО «Велфарм» г. Курган осуществлено промышленное производство разработанного в ИХТТМ СО РАН способа получения висмут трикалия дицитрата, лекарственной субстанции для отечественного противоязвенного средства, аналога препарата «Де-Нол» (Нидерланды), входящего согласно распоряжению Правительства РФ от 28.12.2016 № 2825-3 в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. Препарат успешно прошел процедуру сертификации [7], а в сентябре 2018г. Препарат «Витридинол» поступил в аптеки России.

Научные интересы авторов совместных разработок ИХТТМ СО РАН и СИБУПК в создании антимикробных нанопрепаратов серебра и висмута для медицины распространились на сельское хозяйство [8]. Была разработана программа работ по проекту, который возглавил академик РАН В.В. Болдырев. Исполнители проекта – ИХТТМ СО РАН, СИБУПК, шесть институтов Россельхозакадемии, Новосибирский государственный аграрный университет. Координаторы проекта Ю.И. Михайлов и Ю.М. Юхин, от АПК – к.т.н. В.А. Скрыбин.

Далее приведены некоторые результаты [9].

Проблема здорового питания человека прямо связана с зараженностью патогенной микрофлорой употребляемых сельскохозяйственных растений и животных.

Вредные микроорганизмы причиняют огромный ущерб растениеводству, снижая урожайность сельскохозяйственных культур в среднем на 30-35% при значительном ухудшении качества продукции.

Основное внимание было привлечено к зерну – одному из ключевых факторов продовольственной безопасности страны. Зараженность пищевого и фуражного зерна микотоксинами, их известно более 120 видов, представляет реальную опасность для здоровья человека, сельскохозяйственных животных и птицы, и наносят значительный экономический ущерб. Потери зерна от патогенных микроорганизмов достигают не менее 15 %.

Через семенной и посадочный материал передается около 75 % возбудителей грибной и более 88 % бактериальной природы.

Предпосевная обработка зерна нанопрепаратами серебра и висмута снизила пораженность семян в 2-3 раза, а урожай яровой пшеницы повысилась на 14 %. По оценкам на обработку 200 тыс. тонн посевного зерна потребуется 5 кг серебра или 6 кг висмута. Концентрации коллоидных растворов субцитрата висмута составляли 5,6 мг/л, серебра 5,0 мг/л, нормы расхода препаратов 11,0 л на 1 т семян. Достигнуто увеличение урожайности на 20 %. Обнаружено фунгицидное действие препаратов Ag и Bi, снижающих развитие в зерне корневых гнилей в 2-4 раза.

Нанопрепарат серебра на цеолитной основе при введении в состав муки и выпекаемого хлеба снижает общую обсемененность муки, содержание картофельной палочки на 44 %, увеличил срок хранения хлеба до 72 часов.

Известно, что серебро принимает участие в обменных и энергетических процессах организма человека. При изучении действия серебра на организм человека отмечено его стимулирующее действие на кроветворные органы, проявляющееся в исчезновении ранних форм нейтрофилов, увеличении количества лимфоцитов и моноцитов, эритроцитов и гемоглобина, замедление СОЭ. Появились данные о том, что серебро является мощным иммуностимулятором, сравнимым со стероидными гормонами. Установлено, что, в зависимости от дозы, серебро может как стимулировать, так и подавлять фагоцитоз. Поэтому в ежедневном рационе человека эссенциальная доза микроэлемента серебра должна достигать 0,088 мг. Однако по требованию Госфармокопии РФ адекватный уровень потребления серебра составляет 0,030 мг, а высшая суточная доза серебра – 0,070 мг. Стоит отметить, что токсичность соединений серебра зависит от его состояния. Так, многочисленными исследованиями доказано, что по сравнению с неорганическими соединениями серебра его коллоидные препараты гораздо менее токсичны. А минеральное серебро наноразмерного состояния безопасно и нетоксично для высокоорганизованных форм жизни, но известно своей токсичностью в отношении многих видов бактерий, паразитов, простейших и многих вирусов. Поэтому их используемые дозы для приема внутрь могут быть больше.

Таким образом, дефицит серебра в организме приводит к различным функциональным сбоям, поскольку серебро рассматривается как микроэлемент, необходимый для нормального функционирования внутренних органов и систем, обладающий иммуностимулирующими свойствами и активно воздействующий на болезнетворные бактерии и вирусы. Выполненный анализ состояния проблемы дефицита серебра в организме человека привел к идее разработки новой рецептуры хлеба путем введения в его состав серебряного нанобиокомпозиата в виде наночастиц серебра на поверхности цеолита в целях восполнения дефицита серебра в организме, коррекции минерального баланса

пищевого рациона и повышения сроков их сохранения за счет использования антимикробных свойств серебра. Были составлены три рецептуры хлеба профилактического назначения с содержанием серебра мг/100г хлеба соответственно 0,0012; 0,0023; 0,0035. Для получения серебряного нанобиокомпозита использовали ацетат серебра и биологически активную добавку (далее БАД) «Литовит – М», состоящую из цеолита без добавок, выпускаемую Новосибирским предприятием ЗАО НПФ «Новь». Цеолитная основа БАД «Литовит – М» представлена клиноптилолитом (80 %) и монтмориллонитом (20%). По содержанию солей тяжелых металлов (свинец, кадмий, мышьяк, ртуть), радиологическим и микробиологическим показателям БАД «Литовит – М» отвечает требованиям СанПин 2.3.2.1078 (п. 1.10.6; п. 1.10.6.1) и действующей нормативной документации. Экспериментальные образцы хлеба были подвергнуты органолептическому и физико-химическому анализу, которые позволили определить оптимальное соотношение компонентов, входящих в рецептуру, и оценить качество выпеченного хлеба. Органолептическая оценка качества выпеченных образцов хлеба с добавкой серебряного нанобиокомпозита показала ровную поверхность корки. Введение в рецептуру хлеба серебряного нанобиокомпозита придало цвету корок характерный беловатый цвет. Цвет мякиша хлеба профилактического назначения имели хорошую эластичность более развитую, узорчатую структуру пористого мякиша с порами средней величины. Образцы хлеба, содержащие серебра 0,0035 мг/100г хлеба, имели более плотный, не крошащийся мякиш.

Вкус и запах выпеченных образцов был свойственным пшеничному хлебу. Однако при разжевывании мякиша хлеба с наибольшим содержанием серебряного нанобиокомпозита ощущалось присутствие минеральной добавки. Таким образом, по органолептическим показателям выпеченные образцы показали следующую комплексную оценку качества: хлеб без добавки – 93,5 балла, содержащий серебра 0,0012 мг/100г хлеба – 91,5 балла, содержащий серебра 0,0023 мг/100г хлеба – 92,5 балла, содержащий серебра 0,0035 мг/100г хлеба – 87,3 балла.

Данные физико-химического анализа экспериментальных образцов хлеба показали, что введение в рецептуру серебряного нанобиокомпозита снижает, по сравнению с хлебом без добавки, объем хлеба на 21...27%. Пористость образцов хлеба с добавлением серебряного нанобиокомпозита, в отличие от образцов без добавки, снижается на 2,6...11%. Таким образом, объем образцов хлеба с добавлением нанобиокомпозита зависит от содержания в нем серебра, влияющего на белково-протеиновый комплекс муки. В образцах с серебряным нанобиокомпозитом отмечается небольшое повышение кислотности на 0,1...0,2 по сравнению с контрольным образцом, что связано с кислотностью цеолита, входящего в состав биокомпозита. Содержание влаги в образцах хлеба с добавкой, также зависит от содержания в биокомпозите цеолита и его сорбционных свойств. Однако значение физико-химических показателей всех образцов хлеба с серебряным нанобиокомпозитом соответствует требованиям ГОСТ Р 52462. Оценка качества опытных образцов хлеба с добавкой серебряного нанобиокомпозита и содержание серебра с среднесуточном потреблении хлеба (300 г) позволили определить оптимальную рецептуру хлеба с серебряным нанобиокомпозитом, содержащего 0,0023 мг серебра в 100г хлеба, который позволяет обогатить пищевой рацион человека такими биоэлементами, как серебро, кальций, железо, магний, марганец, калий и дополнительно ввести природный энтеросорбент – цеолит для коррекции минерального обмена и сорбции радионуклидов в организме человека.

После выпечки опытные образцы хлеба хранили в течение 96 часов в упаковке на стеллаже при свободном омывании воздухом при температуре 18-20° С и относительной влажности не более 7%. Через каждые 24 часа проводили сенсорный и физико-химический анализ экспериментальных образцов хлеба.

Данные сенсорной оценки органолептических показателей опытных образцов хлеба показали, что при хранении в течение 72 часов хлеба из пшеничной муки I сорта с добавлением серебряного нанобиокомпозита можно считать свежим, что позволяет увеличить срок его годности в 2 раза по сравнению с хлебом без добавки.

Результаты исследования физико-химических показателей качества опытных образцов хлеба при хранении показали, что к концу срока хранения объем образцов хлеба с добавлением серебряного нанобиокомпозита уменьшился на 1%, а у контрольного образца на 7%. Массовая доля влаги экспериментальных образцов с серебряным нанобиокомпозитом практически не изменились, а в контрольном образце снизилась на 7%. Кислотность мякиша исследуемых образцов с серебряным нанобиокомпозитом понизилась на 7-11%, а в контрольном образце кислотность мякиша повысилась на 7%. Пористость контрольного образца снизилась на 7%, а у экспериментального образцов на 1-4%. Таким образом, ионообменные и сорбционные свойства цеолита, входящего в состав нанобиокомпозита, способствует удержанию влаги в хлебе с добавкой, снижению кислотности и меньшему уплотнению его мякиша при хранении, что сказывается на снижении степени очерствения образцов хлеба с серебряным нанобиокомпозитом в процессе хранения. Также определяли степень черствения исследуемых образцов хлеба по структурно-механическим свойствам мякиша и его крошковатости. Исследование крошковатости экспериментальных образцов хлеба при хранении показало повышение её в конце срока хранения для контрольного образца на 1,6%, а для образцов с серебряным нанобиокомпозитом на 0,2-0,3%. Анализ общей деформации сжатия образцов хлеба показал снижение её в конце срока хранения на 45% для контрольного образца, а для образца с серебряным нанобиокомпозитом на 28-30%. полученные данные свидетельствуют о том, что серебряный нанобиокомпозит, вводимый в рецептуру хлеба, замедляет процесс ретроградации крахмала, влияет на соотношение свободной и связанной воды в тесте, что может быть связано с сорбционными и ионообменными свойствами цеолита, входящего в состав нанобиокомпозита. Это наше предположение требует дальнейших исследований в изучении специфики влияния серебряного нанобиокомпозита на изменение структуры и свойств мякиша хлеба.

На основании сведений о химическом составе используемого сырья и экспериментальных данных определена пищевая ценность хлеба профилактического назначения, обогащённого серебром и природным энтеросорбентом.

Полученные данные свидетельствуют о том, что 100 г хлеба, обогащённого серебряным нанобиокомпозитом, удовлетворяют суточную потребность в белке на 11%, в углеводах – на 14%, в витаминах группы В – на 10%, в витамине Е – на 13%. Кроме того, хлеб с серебряным нанобиокомпозитом позволяет обогащать пищевой рацион микроэлементом – серебром на 7% и корректировать минеральный баланс организма за счёт ионообменных свойств цеолита. На рецептуру хлеба с серебряным нанобиокомпозитом, разработаны и утверждены технические условия ТУ 9115-054-01597951-07 «Хлеб из пшеничной муки I сорта «Аргоцеол»».

Хлеб и хлебобулочные изделия для лечебно – профилактического питания, ассортимент которых в России явно недостаточен, привлекают повышенный интерес для жизнедеятельности человека. Следующим этапом развития исследований с нашим участием планируется создание рецептур изделий с введением субстанции висмута (III) калия дицитрата для придания продуктам питания противоязвенных свойств.

В наших сравнительных исследованиях установлено, что в отношении золотистого стафилококка, синегнойной бактерии, картофельной палочки в нанопрепаратах висмут сравним или даже превосходит серебро.

В сфере сельского хозяйства зерно – стратегический ресурс и один из ключевых факторов продовольственной безопасности. Это означает отсутствие токсического, канцерогенного, мутагенного и другого негативного воздействия на органы человека и животного. На долю желудочно-кишечных заболеваний приходится до 70 % причин гибели сельскохозяйственных животных и птицы.

Нанопрепараты серебра и висмута при выращивании подсосных поросят повышают их среднесуточные приросты на 35 % и увеличивают конверсию корма на 30 %, на 1 руб. затрат 10руб. прибыли. Валовая масса цыплят-бройлеров увеличивается на 7 %, утят на 12 %, перепелов на 9 % с экономией корма на 14 %, телят на 25-28 % с экономией корма на 19-27 % и получение на 1 руб. затрат прибыли на 6-7 руб.

Получение указанных результатов сопровождалось оформлением ряда патентов, в том числе [10] и [11]. Приведенные данные свидетельствуют, что для развития жизнеобеспечения человека через медицинские препараты и продукты питания растительного и животного происхождения в современном наномире у науки появились новые возможности.

Заключение

Реализованный в наших совместных с коллегами из медицины и АПК проект по созданию антимикробных нанопрепаратов серебра и висмута соответствует тематике XVIII международной научной конференции (CAD/CAM/PDM - 2018) в части управления этапами жизненного цикла промышленного продукта. На первом этапе физико-химических исследований установлены механизмы и кинетика термических превращений твердых соединений серебра и висмута и реализованы управление скоростью реакций и морфологией наночастиц этих металлов. На втором этапе осуществлена проверка безопасности этих продуктов и выполнены доклинические исследования. На третьем этапе - сертификации продуктов – продвижение жизненного цикла нанопрепаратов серебра, вследствие финансовых проблем, пока не удалось преодолеть. Однако успешный опыт с субстанцией трикалия субнитрата висмута в сотрудничестве с ООО «Велфарм» позволил преодолеть и четвертый этап – промышленное производство отечественного противоязвенного товара, который под названием «Витринидол» по программе импортозамещения в сентябре 2018 г. появился в аптеках России. В последние годы возрастает спрос на лекарственные растения как источник лечебных средств [12]. Однако достижения в области химического синтеза лекарственных препаратов сохраняют позиции этого направления научных исследований.

Литература

1. Уваров Н.Ф., Болдырев В.В. Размерные эффекты в химии гетерогенных систем // Успехи химии. – 2001. Т.70, вып. 4. – С. 307–329.
2. Михайлов Ю.И. Наноразмерное состояние вещества // Сборник трудов научно-практической конференции с международным участием «Нанотехнологии и наноматериалы для биологии и медицины». – Новосибирск: СибУПК, 2007. – С. 101–107.
3. Михайлов Ю.И., Юхин Ю.М., Уваров Н.Ф. Твердофазный синтез препаратов серебра и висмута для инновационных нанотехнологий // XXIV Конференция «Современная химическая физика», 20 сентября – 1 октября 2012., – Туапсе, сборник материалов.
4. Блажитко Е.М., Бурмистров В.А., Колесников А.П., Михайлов Ю.И., Родионов П.П. Серебро в медицине. – Новосибирск: Наука-Центр, 2004. – 256с.
5. Юхин Ю.М., Михайлов Ю.И. Химия висмутовых соединений и материалов. - Новосибирск: Издательство СО РАН, 2001. – 360 с.
6. Юхин Ю.М., Найдено Е.С., Карпова Е.М., Фрумин Л.Е., Савельева К.Р., Хлябич Г.Н., Шестаков В.Н. / Противоязвенный препарат на основе субстанции висмут (III) калия дицитрата // Бутлеровские сообщения. – 2014. – т.38, № 4. – с.87-93.
7. Гос. Реестр Лекарственных средств. Висмут (III) калия дицитрат. ФС001029-20215.
8. Михайлов Ю.И. Развитие нанотехнологий в агропромышленном комплексе России // Газета «Сибирская кооперация» (Новосибирск). –2008. – № 16 (52). – С. 10.
9. Скрябин В.А., Михайлов Ю.И., Юхин Ю.М., Орлова Е.А. Наноструктуры серебра и висмута в агропромышленном комплексе России // Сб. материалов XIII Всерос. научно-практ.конф. «Современные методы, средства и нормы в области оценки качества зерна и зернопродуктов», Краснодар. - 2016. – С. 34-39.
10. Патент РФ на изобретение № 2434530. Способ профилактики микотоксикоза птицы / Михайлов Ю.И., Скрябин В.А., Реймер В.А. и др. (РФ) – заявка 2009122774/13, 15.06.2009; опубл. 27.11.2011. Бюл. № 33.
11. Патент РФ на изобретение № 2226723. Препарат стимулирующего действия с фунгицидными антистрессовыми свойствами для предпосевной обработки семян и способ его применения / Скрябин В.А., Сухарева В.П., Орлова Е.А., Пискарев В.В., Юхин Ю.М., Михайлов Ю.И. (РФ) – заявка 2014118665/13, 07.05.2014; опубл. 20.07.2015 За-рег. в Гос. реестре изобр. РФ 18.06.2015.
12. Каталог лекарственных растений. – М.: Наука и кооперативное образование, 2004. – 216 с.