

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

² Российский университет медицины

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Перспективы применения препаратов, содержащих наночастицы металлов, в акушерско-гинекологической практике

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1, 2}, М.Д. Васильева³

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, elsibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Васильева М.Д. Перспективы применения препаратов, содержащих наночастицы металлов, в акушерско-гинекологической практике. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (19): 78–81.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-19-78-81

Ученые всего мира давно пытаются найти лекарство от рака, универсальное средство против бактерий, к которому не будет вырабатываться резистентность. Одним из перспективных направлений лечения этих заболеваний представляется применение препаратов на основе наночастиц металлов. В статье проанализированы существующие методы использования наночастиц серебра и золота в медицинской практике.

Ключевые слова: наночастицы, нанозолото, наносеребро, таргетная терапия, антибиотики, гинекология и акушерство

Введение

Наночастицы – это частицы, размеры которых варьируются в пределах от 1 до 100 нм. Их можно рассматривать как промежуточные объекты между атомами и малыми кластерами, с одной стороны, и блочными материалами – с другой. Особенность наноразмерного состояния вещества состоит в существенном влиянии поверхностных свойств на физико-химические характеристики нанообъектов. Иными словами, свойства наночастиц зависят от их размеров. Это следствие того, что в наночастицах большая доля атомов находится на поверхности.

Наночастицы металлов представляют большой интерес для современной науки, технологии и медицины, поскольку по сути являются мостом между макроскопическими материалами и атомами. В настоящее время активно исследуются физико-химические свойства и характеристики наночастиц как благородных металлов (в частности, золота, серебра, платины), так и других недргоценных металлов (меди) [1].

Наночастицы можно получать физическими, химическими и биологическими методами. Чаще применяются физико-химические методы получения наночастиц металлов – радиационно-химический, фотохимический, химическое восстановление из раствора. В результате каждого из синтезов получают частицы, отличающиеся чистотой и размером. При химическом способе получения в качестве восстановительных агентов могут использоваться глюкоза, аскорбиновая кислота, гидразин, боргидрид натрия и др. [2]. Однако необходимо отметить, что применение химических

восстановителей неизбежно приводит к образованию побочных продуктов, а следовательно, к загрязнению коллоидов, очистка которых является трудоемкой задачей и в фармацевтической промышленности почти не используется. Подобного недостатка лишены радиационно-химический и фотохимический методы получения наночастиц в водных растворах, основанные на реакции восстановления ионов Ag^+ активными частицами, образующимися под действием излучения на раствор. Так, процессы формирования наночастиц серебра в водных растворах при радиационно-химическом восстановлении ионов серебра включают генерацию гидратированных электронов в воде и их последующие реакции с ионами металла, что в конечном счете приводит к образованию коллоидов. Однако коллоидные металлы агрегативно неустойчивы, поэтому для получения наночастиц необходимо использовать различные стабилизирующие агенты, среди которых широкое распространение получили полимеры [3]. Присутствие полимера-стабилизатора предотвращает укрупнение, агрегацию и седиментацию образующихся наночастиц серебра. В нанокompозитных материалах на основе серебра полимеры выполняют роль стабилизатора, образуя на поверхности наночастиц защитную оболочку. Широко распространены нанокompозиты на основе водорастворимых синтетических полимеров: поли-N-винилпирролидона, полиэтиленгликоля, поливинилового спирта, полиамидаминовых дендримеров, поливинилтриазолов. Чаще в медицинских целях используют полиакриловую кислоту или полиэтилимин, не токсичные для человека и биосовместимые [4].

В зависимости от металлической начинки препараты могут иметь различные сферы применения. Рассмотрим применение наночастиц серебра и наночастиц золота в медицине, в частности в акушерско-гинекологической практике.

Наночастицы серебра

С развитием науки и нанотехнологий ученые пытаются найти идеальный антибиотик, к которому не будет вырабатываться резистентность бактерий. В качестве перспективных лекарственных средств рассматриваются препараты на основе наночастиц серебра.

Наночастицы серебра могут применяться как компоненты высокоэффективных противогрибковых и антимикробных препаратов. Среди металлов серебро характеризуется наиболее сильным бактерицидным действием. Фармакологическая активность обусловлена тем, что серебро является кислотой Льюиса, то есть акцептором электронной пары, веществом, способным принимать электроны.

Подробнее антибактериальный эффект наносеребра можно описать так: наночастицы прикрепляются к клеточной стенке бактерии, нарушая ее функционирование, разрушают стенку и мембрану, проникая в клетку, где впоследствии связываются с фосфор- и серосодержащими молекулами. В результате нарушается жизнедеятельность клетки, что приводит к ее гибели. Благодаря такому механизму действия наночастицы серебра активны против широкого спектра микроорганизмов и грибов.

Ионы и наночастицы серебра характеризуются различными противомикробными эффектами – от бактерицидного (убивают микробы) до бактериостатического (препятствуют размножению микробов). Следует также отметить, что, несмотря на появление различных антибиотиков, использование наночастиц серебра остается актуальным, поскольку в отличие от антибиотиков они не вызывают формирования резистентности со стороны бактерий. Кроме того, наноразмерное серебро может использоваться в ничтожно малых концентрациях без потери антимикробных свойств и с минимальным токсичным воздействием на организм человека.

Наночастицы серебра проявляют высокую бактерицидную активность в отношении как аэробных и анаэробных микроорганизмов (в том числе устойчивых к антибиотикам), так и некоторых вирусов и грибов. Патогенная микрофлора намного более чувствительна к ионам и наночастицам серебра, чем непатогенная, поэтому препараты на основе Ag действуют избирательно, в большей степени уничтожая вредные микроорганизмы. Серебро в виде как наночастиц, так и ионов обладает более мощным антимикробным эффектом, чем пенициллин, биомицин и другие антибиотики, и оказывает губительное действие на антибиотикоустойчивые штаммы бактерий, в частности на *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*, представляющих особый интерес для клиницистов [5–7].

Нельзя не отметить важную иммуномодулирующую функцию серебра в качестве микроэлемента. Серебро

значительно повышает специфическую защиту организма, особенно на фоне ослабленного иммунитета [8]. Возможно также использование наночастиц как бицидных добавок – в виде модификатора для создания и производства разнообразных материалов, покрытий и других видов продукции с бактерицидными свойствами.

Благодаря высокой антибактериальной/антимикробной активности коллоидное серебро можно рассматривать как антисептик, способствующий профилактике развития послеоперационных инфекций [9, 10]. Проблема резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам многих классов приобретает все более угрожающий характер. Из-за этого ученые вынуждены искать новые лекарственные формы для профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний.

Обычно препараты, содержащие наночастицы серебра, применяются местно в виде мазей и кремов, например, для лечения ран и ожогов. Для более эффективного и быстрого заживления хирургических ран применяются специальные повязки, пропитанные наноконкретами серебра [11]. К преимуществам данного терапевтического материала относится возможность комбинировать одновременно несколько компонентов без потери свойств каждого из них.

Используя гемостатические препараты на основе наносеребра, можно улучшить исход хирургического лечения пациенток с патологией матки.

И.Ю. Ильина и Ю.Э. Доброхотова изучали воздействие наночастиц серебра в растворе серебряной соли полиакриловой кислоты после выполнения экцизии шейки матки. Согласно результатам исследования, при обработке послеоперационного поля этим гемостатическим препаратом значительно уменьшается вероятность кровоизлияния и улучшается состояние микрофлоры слизистой оболочки влагалища и шейки матки, что снижает риск послеоперационных осложнений и дальнейших рецидивов [12].

Полиакрилаты серебра успешно используются для эффективной остановки кровоизлияний при обработке хирургических и других ран, в том числе паренхиматозных органов. Приоритетная задача хирурга акушера-гинеколога – сохранить репродуктивную систему женщины, поэтому вопрос эффективного гемостаза актуален как никогда. Исследования показывают, что использование средств, в состав которых входят наночастицы серебра, вместе с баллонным вагинальным катетером позволяет избежать удаления матки и других органов репродукции. У рожениц и пациенток после миомэктомии препарат предотвращает диффузную кровоточивость и развитие гематом [13, 14]. Не исключены также снижение интeроперационных повреждений тканей яичников с сохранением овариального резерва и уменьшение вероятности образования рубца после операции кесарева сечения у пациенток с избыточной массой тела во избежание накладывания гемостатических швов [13, 15].

Разработан метод хирургического лечения девочек-подростков с полной асимметричной и поперечной перегородкой влагалища с нарушением оттока менструальной

крови с помощью резектоскопии. Метод предполагает применение раствора коллоидного серебра для уменьшения и предотвращения кровотечения, что ускоряет процесс послеоперационного восстановления и реабилитации с сохранением девственной плевы [16].

Таким образом, наночастицы серебра имеют широкий спектр применения в медицине в целом и в гинекологии в частности.

Наночастицы золота

Наночастицы золота имеют ограниченную сферу применения в отличие от наночастиц серебра. Вероятно, это связано с большей атомной массой, большим количеством энергетических уровней, что обуславливает специфические физико-химические свойства золота.

Химическая стабильность, низкая токсичность, разные методы синтеза и модификации наночастиц золота способствуют их применению в различных сферах медицины, таких как диагностика, адресная доставка лекарственных средств, фототермическая и фотодинамическая терапия. Высокое соотношение площади поверхности и объема наночастиц существенно облегчает возможность получения комплексных наноплатформ, которые в перспективе можно использовать сразу в нескольких терапевтических и диагностических направлениях. Уникальные электрические и оптические свойства, мощное радиосенсибилизирующее действие наночастиц золота, известное как локализованный поверхностный плазмонный резонанс, способствуют диагностике различных заболеваний.

Показано, что наночастицы золота, равно как и наночастицы оксида металла, характеризуются минимальным сопутствующим повреждением здоровых тканей, в силу чего являются потенциальными кандидатами на использование в качестве целевых средств доставки лекарств, флуоресцентных биологических агентов, а также в лечении онкологических заболеваний [17].

Благодаря модификации наночастицы золота обладают низкой иммуногенностью, но высокой биосовместимостью. Значит, такие частицы можно использовать в качестве носителя для транспортировки вакцин [18]. Показано, что нанозолото усиливает иммунный ответ *in vivo*, особенно в отношении инфекций, вызванных вирусными возбудителями (клещевой энцефалит, вирус иммунодефицита человека, гепатит В).

По регистрации сигнала нанокompозита золота, локализованного на поверхности электрода, можно электрохимически определить уровень специфического биологического маркера повреждения ткани миокарда (тропонина I) в плазме крови [3].

Наночастицы золота активно применяются в фототермальной терапии (избирательное уничтожение патогенных микроорганизмов при нагревании). Нанокompозиты активно поглощают излучение в ближнем инфракрасном диапазоне, для которого тело человека относительно прозрачно. Например, такой способ применяют для уничтожения внутриклеточных паразитов *Toxoplasma gondii*, вызывающих токсоплазмоз. В этих целях используют наночастицы

золота в комплексе с антителами. Иммуноглобулины позволяют нанозолоту селективно связываться с агентом-мишенью, а затем под воздействием лазерного инфракрасного излучения наночастицы нагреваются, что и приводит к гибели до 83% токсоплазм. Наночастицы золота начали применять в онкологии сравнительно недавно. Однако их свойства связывают с революционным прорывом в диагностике и лечении онкологических заболеваний [18].

Нанозолото используется в качестве маркера для диагностики и терапии онкологических заболеваний. Селективность действия наночастиц на опухолевые ткани может быть также связана с особенностями строения и роста опухолевых клеток. Такие клетки делятся быстро, в их оболочке образуются полости (эффект повышенной проницаемости и удерживания), что облегчает проникновение наночастиц непосредственно в клетку. Повышенная кислотность внутри опухолевой клетки также способствует адресной и своевременной доставке лекарственных средств внутрь пораженного органа. После связывания наночастиц с опухолевыми клетками пораженный орган облучают инфракрасным лазером малой мощности. Излучение лазера, как и в случае фототермальной терапии, поглощается наночастицами золота, которые в ответ генерируют ультразвуковые и тепловые волны. Возникает локальный нагрев, вызывающий адресное высвобождение лекарственных средств, заключенных в золотую капсулу [18].

Максимальный эффект в таргетной терапии рака обеспечивают звездообразные наночастицы золота размером около 25 нм. Высокая площадь поверхности таких частиц позволяет увеличить загрузку лекарственных средств, а их остроконечная форма способствует активному поглощению света, обеспечивая адресную выгрузку связанных терапевтических агентов. Биосовместимые наночастицы золота, модифицированные молекулами, способными селективно взаимодействовать с раковыми клетками, – идеальное средство для гипертермического лечения опухолей [18].

Перспективы применения наночастиц золота в акушерстве и гинекологии связаны с диагностикой и лечением онкологических заболеваний. Благодаря уникальным электрическим и оптическим свойствам, а также способности образовывать прочные комплексы с биомолекулами наночастицы золота активно используют при разработке биосенсоров. Существуют ДНК-биосенсоры на основе оксида графена, модифицированного наночастицами золота, для обнаружения ряда маркеров, в том числе белка на поверхности клеток рака молочной железы [19].

Заключение

В настоящее время активно развиваются био- и нанотехнологии. Появляются новые препараты, синтезированные на матрице наночастиц различных металлов с уникальными физическими и химическими свойствами. В перспективе возможны создание новых универсальных антибиотиков, разработка новых методов лечения онкологических заболеваний и транспортировки лекарственных средств. ❧

Литература

1. Мамучиева М.Б., Компанцев Д.В., Саградян Г.В. Современные аспекты использования наноматериалов в бальнеологии и медицине (обзор литературы). Актуальные проблемы медицины. 2017; 19 (268): 20–22.
2. Балоян Б.М., Колмаков А.Г., Алымов М.И. Наноматериалы. Классификация, особенности свойств, применение и технологии получения. М., 2007.
3. Mkrtchyan K.V., Pigareva V.A., Zezina E.A. Preparation of biocidal nanocomposites in X-ray irradiated interpolyelectrolyte complexes of polyacrylic acid and polyethylenimine with ag-ions. *Polymers*. 2022; 14 (20): 4417.
4. Климов Д.И., Зезина Е.А., Сыбачин А.В. Радиационно-химический синтез металлических наночастиц в полимерных покрытиях. Полимеры в стратегии научно-технического развития РФ. «Полимеры-2020». М., 2020; 300–300.
5. Григорьев М.Г., Бабич Л.Н. Использование наночастиц серебра против социально значимых заболеваний. Молодой ученый. 2015; 9: 396–401.
6. Габриелян Л.С., Трчунян А.А. Антибактериальные свойства наночастиц серебра и мембранотропные механизмы их действия. Журнал Белорусского государственного университета. Биология. 2020; 3: 64–71.
7. Бурмистров В.А., Богданчикова Н.Е., Гюсан А.О. Перспективы использования препаратов наноструктурированного серебра для борьбы с инфекционными заболеваниями, включая COVID-19. Сибирский научный медицинский журнал. 2021; 41 (5): 4–15.
8. Станишевская И.Е., Стойнова А.М., Марахова А.И. Наночастицы серебра: получение и применение в медицинских целях. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016; 1: 66–69.
9. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Кадыков В.А. Современные антисептические средства в обработке операционного поля. Вестник современной клинической медицины. 2020; 13 (3): 51–58.
10. Морозов А.М., Пельтихина О.В., Пичугова А.Н. Методы обработки операционного поля (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. 2020; 27 (2): 51–56.
11. Майорова А.В., Сысуев Б.Б., Ханалиева И.А. Современный ассортимент, свойства и перспективы совершенствования перевязочных средств для лечения ран. Фармация и фармакология. 2018; 6 (1): 4–32.
12. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Совершенствование методов хирургического лечения патологии шейки матки. РМЖ. Мать и дитя. 2022; 5 (3): 189–194.
13. Баринов С.В., Медяникова И.В., Тирская Ю.И. и др. Приращение плаценты в области рубца на матке после миомэктомии: комбинированный подход при оперативном родоразрешении. Российский вестник акушера-гинеколога. 2018; 2: 88–91.
14. Safin D.A., Romanov D.V. Using silver poly (acrylate) matrix (Haemoblock) in children with lymphatic malformations. *J. Ped. Surg. Case Rep*. 2019; 46: 101214.
15. Савельева И.В., Блауман С.И., Бухарова Е.А. К вопросу об улучшении исходов родов при оперативном родоразрешении беременных с ожирением и избыточной массой тела. Версии и контраверсии современной гинекологии и репродуктивной медицины. Омск, 2018; 36–40.
16. Батырова З.К., Чупрынин В.Д., Уварова Е.В. и др. Способ хирургического лечения при полной асимметричной и поперечной перегородке влагалища с нарушением оттока менструальной крови с помощью резектоскопии. Патент № RU 2778781 C1 Российская Федерация, МПК A61B 17/42.
17. Басалаева О.Г., Басалаев Ю.М. Медицинское применение нанотехнологий. Техника и технологии: пути инновационного развития. Курск, 2022; 50–54.
18. Guo J, Rahme K., He Y., et al. Gold nanoparticles enlighten the future of cancer theranostics. *Int. J. Nanomedicine*. 2017; 12: 6131–6152.
19. Kang S., Ahn S., Lee J., et al. Effects of gold nanoparticle-based vaccine size on lymph node delivery and cytotoxic T-lymphocyte responses. *J. Control. Release*. 2017; 256: 56–67.

Prospects for the Use of Preparations Containing Metal Nanoparticles in Obstetric and Gynecological Practice

Ye. V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2}, M.D. Vasilyeva³

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

² Russian University of Medicine

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yelena V. Sibirskaya, elsibirskaya@yandex.ru

Scientists around the world have been trying for a long time to find a cure for cancer, a universal remedy against bacteria, to which resistance will not be developed. One of the promising areas of treatment for these diseases is the use of drugs based on metal nanoparticles. The article analyzes the existing methods of using silver and gold nanoparticles in medical practice.

Keywords: nanoparticles, nanogold, nanosilver, targeted therapy, antibiotics, gynecology and obstetrics