



НАНОДИСПЕРСНЫЙ ДИОКСИД КРЕМНИЯ: ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ И ВЕТЕРИНАРИИ

В.Потапов, д.т.н., С.Мурадов, к.б.н., В.Сивашенко, С.Розатых / vadim-P@inbox.ru

В 70–90 годы прошлого века аморфный кремнезем и кремнийорганические соединения применялись наряду с активированным углем, в основном, как сорбенты для выведения токсинов из желудочно-кишечного тракта. Несмотря на сравнительно высокую стоимость кремнийсодержащих сорбентов по сравнению с углеродными наблюдается рост их использования. Это связано со сравнительно низким негативным влиянием кремнийорганических гелей и ультрадисперсного кремнезема на кишечник.

Традиционно в медицине используются цеолиты [1, 2]. Для увеличения их активности необходимо повышение степени измельчения. Сначала цеолиты измельчались только механически, однако в последние годы ведется их трибомеханическое, ультразвуковое и кавитационное диспергирование [2–5]. Токсическое воздействие цеолитсодержащих комплексов зависит от примесей, формы и размера частиц, причем у высокодисперсных цеолитов при аппликациях, аэрозольном и пероральном введении значительной токсичности не выявлено.

Из кремниевых соединений в медицине и ветеринарии в качестве сорбентов применяются минеральные и синтетические кремнеземы, монтмориллонит, полиметил-, полидиметилсилоксаны, композиции пирогенного аморфного ультрадисперсного кремнезема с полиметилсилоксаном. Наиболее распространенная группа сорбентов биомедицинского применения – аморфные высокодисперсные нанокремнеземы. В отличие от кристаллического кремния, их растворимость на 2–3 порядка выше. Они, как и частицы цеолита размером менее нескольких нанометров, не вызывают силикоза легких.

Вследствие сравнительно высокой растворимости аморфного кремнезема (до 200 мг/дм³) [6] его фагоцитируемые частицы, вызывая иммуностимулирующий эффект, не создают гиперфагоцитарной реакции и перенапряжения иммунитета человека и животных [7]. В том числе и по этой причине частицы ультрадисперсного кремнезема практически не повреждают эпителий кишечника [8].

После фагоцитоза ингалированных частичек кремнезема резидентные макрофаги в дыхательных путях и альвеолах выделяют активные радикалы кислорода, причем наблюдалось прямое взаимодействие таких частичек с альвеолярными клетками, что может расширить понимание иммуностимуляции. Активация макрофагов и последующая инициация внутриклеточного сигнального пути вместе с поликлональной активацией Т-лимфоцитов человека, которые наблюдались *in vitro*, позволили выдвинуть гипотезу, что частички кремнезема действуют как суперантигены [9, 10].

Использование аморфного кремнезема в виде геля практически не отличается от применяемых в качестве сорбента силантранов. Аморфные нанокремнеземы недорогие по сравнению с остальными сорбентами, исключая цеолиты и активированный уголь. Однако появились публикации о наличии у ряда цеолитов негативного (цитотоксического, мутагенного, канцерогенного) влияния на организм. Переработка же цеолитов до субмолекулярных размеров сильно повышает их себестоимость. Вместе с тем имеются работы по применению аморфных кремнеземов в медицине и ветеринарии, а также в пищевой промышленности и кормопроизводстве [11].

В животноводстве кремнийсодержащие минералы и добавки применялись для укрепления костяка животных и птиц [12]. Исследования кремния на млекопитающих, рыбе и птице



показали, что его использование в активной форме (аморфный кремнезем) позволило увеличить вес животных и качество продукции. Доказано положительное влияние кремнийби-органических пористых сорбентов для профилактики акушерской патологии у коров. В частности, эффективность препаратов на основе пирогенного аморфного кремнезема "Полисорб ВП" и "Экосил" подтверждена при изучении продуктивности коров на Южном Урале. Выявлена также терапевтическая эффективность препарата "Полисорб ВП" при диспепсии телят [13].

ПОЛУЧЕНИЕ НДК И ЕГО ХАРАКТЕРИСТИКИ

ООО НПФ "Наносилика" освоено получение НДК (нанодисперсных кремнезёмов) из гидротермальных растворов. Продуктами являются нанопорошки, концентрированные водные золи и гели кремнезема. Создание стабильных водных зольей включает нуклеацию и поликонденсацию ортокремниевой кислоты с образованием наночастиц кремнезема и мембранное их концентрирование. После этого золи подвергаются криохимической сублимационной сушке в вакууме с использованием жидкого азота (-196°C). Нанопорошки за счет малой подвижности частиц в криогранулах имеют минимальные размеры агрегатов и высокую удельную поверхность. Удаётся получать порошки с варьируемым диаметром пор. Их производство характеризуется сравнительно низкими энергозатратами. Из зольей получают еще один продукт – гель. Использование гидротермальных растворов в качестве исходного сырья существенно снижает себестоимость водных зольей, причем освоенные ресурсы гидротермальных месторождений Южной Камчатки на базе действующих геотермальных электрических станций могут обеспечить производство до 3000 т в год готовой продукции.

Слабоагрегированный нанодисперсный кремнезем выделялся из природных гидротермальных растворов по двухстадийной схеме. Сначала в растворах проводилась поликонденсация ортокремниевой кислоты с образованием наночастиц кремнезема, затем мембранным концентрированием получались водные золи с содержанием 10–55 масс.% SiO₂. На второй стадии в установке криохимической сушки в жидком азоте из зольей получались криогранулы, содержащие наночастицы кремнезема. Вакуумной сублимацией удалялся твердый растворитель, и криогранулы переводились в слабоагрегированные порошки.

Сканирующей электронной микроскопией, рентгенофазовым анализом, термогравиметрией и низкотемпературной адсорбцией азота изучены характеристики выделенных порошков: размер частиц, диаметр, площадь поверхности, объем пор (табл.1).

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИСПЫТАНИЙ

Испытания НДК проводились без нарушения производственного процесса на сельхозпредпри-

Таблица 1. Порошок НДК

Характеристика	Параметр
Насыпная плотность, г/см ³	0,2
Концентрация примеси, масс. %	Суммарно Ca, Al, Fe – не более 0,6
TiO ₂	<0,01
Доля влаги, масс. %	1,5
Доля крупных частиц, масс. %	0,05
Размер частиц, нм	10–100
Коэффициент отражения света поверхностью, %	95–98
Средний диаметр пор, нм	10
БЭТ-площадь, м ² /г	До 500
Пористость	0,8–1,1 см ³ /г
Концентрация поверхностных гидроксильных групп при 200°C, ОН/нм ²	4,9
Концентрация внутренних силанольных групп при 200°C, ОН/нм ²	3,39
Способность к поглощению органических жидкостей, г/100 г SiO ₂ силанольных групп при 200°C, ОН/нм ²	150–210

ятиях Южной Камчатки с 2004 по 2010 год. Проведены две серии ветеринарных опытов на сельхозпредприятии "Пионерское" на птице кросса Лоунбраун (*Gallus gallus domesticus*) и свиньях (*Sus scrofa domesticus*), породой напоминающих крупную белую. В кормах хозяйства



на протяжении ряда лет обнаруживались микотоксины (афлатоксин В1 $53,0 \pm 0,3$ мкг/кг при предельно допустимом уровне 25 мкг/кг). Группы животных формировались с учетом возраста, пола, живой массы, клинического состояния, уровня продуктивности. Особое внимание уделялось отрицательному воздействию препарата на живые организмы. Выявлено влияние НДК на простейшие и высшие растения, в том числе зараженные грибами, и на лабораторных кроликов и мышей, включая зараженных энтеробактериями.

Исследования проводились по следующим направлениям:

- влияние кремнезема на рост, развитие и воспроизводительные функции;
- доза кремнезема в рационе, положительно влияющая на рост и развитие молодняка, его воспроизводительные функции, конверсию корма;
- влияние кремнезема на физиологический статус;
- экономическая эффективность введения кремнезема в рацион молодняка и свиноматок.

ИСПЫТАНИЯ НА ТОКСИЧНОСТЬ

Санитарно-микробиологическая оценка препарата проводилась по ГОСТ 13496.7-97, ГОСТ Р 52337 - 2005, а ускоренное определение токсичности продуктов животноводства и кормов - согласно МУ13-7-2/2156. Биотестирование кормов осуществлялось на инфузориях [*Paramecium caudatum* et *Stylonychia mytilus*]. Испытания на высших животных проводились в два этапа: по острой и по хронической

токсичности. Токсичность биопробы изучалась на лабораторных мышах и цыплятах по методике № 13-5-02/0795 от 26.06.2003 г. Хроническая токсичность НДК исследовалась на белых нелинейных мышах и поросятах. Ставилось несколько опытов продолжительностью от 30 до 210 суток.

Группы разделялись по принципу аналогов. Имелась контрольная группа, получавшая рацион, проверенный на токсичность на простейших и на острую токсичность на мышах и цыплятах. НДК в 10%-ном геле вводились ежедневно перорально в дозах: 100 и 250 мг/кг, 0,5 и 1 г/кг.

В первом эксперименте были сформированы 4 группы по 20 животных. В течение эксперимента взвешивание проводилось на 1, 3, 5, 7, 9, 11, 14 сутки от начала введения НДК, далее контроль велся через каждые семь дней вплоть до 35 суток. После этого производилось вскрытие животных и птицы.

Во втором опыте НДК давалось в течение 182 суток. Наблюдения проводились до 210 суток включительно через каждые семь суток.

Токсичность НДК оценивалась по биохимическим, гематологическим, морфологическим показателям внутренних органов и их массовым коэффициентам [13]. Проводилось также макро- и микроскопическое исследование кишечника.

ИСПЫТАНИЯ НА ПТИЦЕ

На птице испытывалась добавка НДК, полученная из гидротермальных растворов. Изучалось ее влияние на перевариваемость, использование питательных веществ, укрепление костяка, возможность

Таблица 2. Схема опытов на цыплятах

Характеристика	Параметр	
	Группа	Особенности кормления
Влияние НДК на остеосинтез, продуктивность, перевариваемость и использование питательных веществ	Контрольная (K_1)	Основной рацион без микотоксинов с параметрами питательности, соответствующими нормам ВНИТИП (OP_1)
	1,1 Опытная	OP_1 с НДК в количестве 0,5 кг/т
	1,2 Опытная	OP_1 с препаратом геля нанодисперсного кремнезема водой в количестве 100–200 мг/дм ³
	1,3 Опытная	OP_1 с НДК в количестве 2,5 кг/т
Для снижения негативного влияния содержащихся в комбикорме токсических плесневых грибов использование в рационах НДК в количестве 2,5 кг/т	Контрольная (K_2)	Основной рацион с параметрами питательности, соответствующими рекомендуемым нормам сводом смеси микотоксинов (OP_{2M})
	2,2 Опытная	OP_{2M} с препаратом нанодисперсного кремнезема в количестве (0,25%) 2,5 кг/т



профилактики и снижения токсикозов, улучшение продуктивности и ее стимуляция (табл.2).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ ОЦЕНИВАЛИСЬ ПО СЛЕДУЮЩИМ ХАРАКТЕРИСТИКАМ:

Зоотехническим:

- сохранность поголовья (ежедневный учет в выяснение причин падежа);
- живая масса в суточном, трех- и пятинедельном возрасте;
- среднесуточный расчетный прирост в конце выращивания;
- среднесуточное потребление корма (ежедневный учет по группам);
- затраты корма на одну голову и на 1 кг прироста живой массы цыплят (в конце выращивания).

Физиолого-биохимическим:

- массовая доля костяка;
- динамометрическая прочность костей на излом;
- перевариваемость и использование питательных веществ комбикорма;
- общий азот корма (ГОСТ 13496.4-93) и помета – метод Къельдаля;
- сырой протеин в корме (ГОСТ Р 5417-99 (МСО 5983) и в помете – расчетный способ (N×6.25);
- сырой жир – метод Сокслета (ГОСТ 13496.15-97);
- сырая клетчатка корма (ГОСТ Р 52839-2007) и помета (метод кислотно-щелочного гидролиза по Генненбергу – Штоману);
- микотоксины в корме и помете (метод твердофазного конкурентного ИФА – наборы RIDASCREEN, метод ВЭЖХ, хроматограф "Хромос ЖХ-301");

- жирорастворимые витамины А, Д и Е (микроролонная нормально-фазная жидкостная хроматография изопропанол-ацетонитрил-вода 52-42-8% с УФ-детекцией (328 нм);
- водорастворимые витамины В1 и В2 (метод ВЭЖХ);
- аминокислоты (свободные) плазмы крови (метод ОФ ВЭЖХ);
- общепатологические показатели (биуретовый метод – белок в плазме крови);
- метод Симакова – нуклеиновые кислоты (ДНК+РНК) в печени;
- глюкозооксидазный метод – глюкоза плазмы крови;
- метод Илька – общий холестерин плазмы крови;
- метод Антонова-пировиноградная кислота в печени;
- неспецифическая резистентность (лизоцим плазмы крови – турбидиметрический метод);
- бактерицидная активность плазмы крови – (метод Смирновой и Кузьминой);

Биометрическая обработка полученного цифрового материала проводилась методом вариационной статистики. Испытания на свиньях дали следующие результаты (табл.3).

У поросят оценивалось физиологическое состояние, показатели крови, сохранность, вес. Зоотехнические показатели учитывались так же, как и у птицы. Исследования при кишечной инфекции проводились по Методическим указаниям по бактериальной диагностике смешанной кишечной инфекции молодняка животных, вызываемых патогенными энтеробактериями [13].

Таблица 3. Схема опытов на свиньях

Характеристика	Параметр	
	Группа	Особенности кормления
Влияние НДК на здоровье приплода при даче супоросным маткам	Контрольная (К ₁) ♀	Основной рацион (ОР _к)
	Опытная О _{1,1} ♀	ОР _к с добавкой НДК в корм 10–20%-ного геля кремнезема в дозе 40±10 г/кг корма – 0,2±0,1 г SiO ₂ /кг живой массы
Влияние НДК на прирост поросят в возрасте до 2 мес.	Контрольная (К _{2,1})	Стартовые корма (СК)
	Опытная (О _{2,1})	Свиноматкам еще 1–1,5 мес. продолжали давать НДК в дозе 0,02–0,07 г/кг живой массы, а подсосным пороссятам с 10 дня по 0,2–0,3 г/кг живой массы + СК
Влияние НДК на течение болезней органов пищеварения при переводе поросят от свиноматок в возрасте около 2 мес.	К _{3,1}	Основной рацион (ОР _п)
	К _{3,2} -О _{3,2}	ОР _п + НДК в дозе 1–3 г/кг живой массы (3 кг 10%-ного геля/на 11 кг корма)
	Опытная	+НДК в дозе 0,05–0,3 г/кг живой массы + неделя после перевода



РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НДК В ВЕТЕРИНАРНОЙ ПРАКТИКЕ

При введении НДК оральным путем в дозе 0,005-0,01 г/кг живой массы (поросята, цыплята, телята) получены приращения показателей:

- живая масса новорожденных и подсосных поросят за счет нормализации минерального обмена у свиноматок возросла на 20-40%;
- при введении НДК свиноматкам в первый и заключительный период беременности выявлена тенденция к росту сохранности поросят на 3,4%; влияние кремнезема при введении в средний период беременности не выявлено;
- средняя масса при переводе поросят из-под получавших кремнезем свиноматок на 9% выше, чем в контрольной группе;
- прирост массы поросят за четыре месяца на 29,4% выше, чем в контрольной группе;
- кость поросят после 120 дней введения в корм кремнезема выдерживает на 17% большую нагрузку на излом, чем в контрольной группе;
- введение кремнезема в два раза повышает усвояемость кальция у свиноматок;
- через два месяца кормления с добавкой кремнезема у поросят по сравнению с контрольной группой нормализовалось кальций-фосфорное отношение, увеличился уровень кобальта, повысился показатель фосфора в крови в полтора раза;
- сохранность молодняка увеличилась на 20% по сравнению с контрольной группой, при диарее и скармливании кремнезема в дозе 0,01 г/кг и сочетанном его применении с антибиотиками падеж поросят снизился в четыре раза;
- при выпойке молоком, содержащем кремнезем (50 мг/л), наблюдается замедление падения гемоглобина в постнатальный период развития поросят и телят;
- масса кости на 45 день дачи кремнезема увеличивается у цыплят на 1,5% при одинаковом живом весе с контрольной группой;
- в крови цыплят и у свиней наблюдается достоверное увеличение до 25% больших форм лимфоцитов, что свидетельствует о возрастании общей резистентности.

Литература

1. **Elmore AR**; Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of aluminum silicate, calcium silicate, magnesium aluminum silicate, magnesium silicate, magnesium trisilicate, sodium magnesium silicate, zirconium silicate, attapulgite, bentonite, Fuller's earth, hectorite, kaolin, lithium magnesium silicate, lithium magnesium sodium silicate, montmorillonite, pyrophyllite, and zeolite // *Int. J. Of Toxicology*. 2003. № 22. P. 37-102. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12851164>
2. **Colic M., Pavelic K.** Molecular mechanisms of anticancer activity of natural dietetic products. – *J. Mol. Med.*, 2000, v.78, №6, p.333-336.
3. **Colic M., Pavelic K.** Cellular mechanisms of immunomodulatory activities of silicate materials. – *J. Of tumor marker oncology.*, 2002, №17, p.63-68.
4. **Herceg Z., Lelas V., Brncic M., Tripalo B., Jezek D.** Fine milling and micronization of organic and inorganic materials under dynamic conditions. – *Powder technology.*, 2004, v.139, №2, p.111-117.
5. **Голохваст К.С., Паничев А.М., Гульков А.Н.** и др. Антиоксидантные и иммуномодулирующие свойства природных цеолитов. – *Тихоокеанский медицинский журнал*, 2009, №3, с.68-70.
6. **Айлер Р.К.** Коллоидная химия кремнезема и силикатов. / Пер. с англ. – М.: Госстройиздат, 1959.
7. **Голохваст К.С.** Оценка физиологического состояния некоторых элементов системы местного иммунитета нижних дыхательных путей (экспериментальное исследование). Автореф. дис. на соиск. учен. степ. к.б.н. – Благовещенск, 2006.
8. **Пентюк А.А., Луцюк Н.Б.** Токсикологические исследования силикса. // *Химия и клиническое применение диоксида кремния.* / Под ред. А.А.Чуйко. – Київ: Наукова Думка, 2003.
9. **Ivkovic S., Deutsch U., Silberbach A.** et al. Dietary supplementation with the tribomechanically activated zeolite clinoptilolite in immunodeficiency: effects on the immune system. – *Adv. Ther.*, 2004, №21(2), p.135-147.
10. **Ivkovic S., Baranek T., Bendzko P., Schulz J.** TMAZ nanoparticles as potential drugs influencing the cellular signal transduction pathways. – *Nanotech.*, 2005, v.1, Chapter 2: *Medical Applications.*, p.85-88.
11. **Сыч Л., Погорелый В., Барвинченко В.** и др. – Пищевая и перерабатывающая промышленность, 1998, №3, с.29.
12. **Vail J. G.**, see Chapter 2, Ref. 1, Vol. 2, p. 597; *Jersey Bull Dairy World*, 55, 1642, 1652 (1936), *Rural New Yorker*, 96, 284 (1937).
13. Кремнеземы в медицине и в биологии. Сб. науч. трудов./ Под ред. А.А. Чуйко. – Киев-Ставрополь, 1993, с.89-168.