

BULLETIN OF NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ISSN 1991-3494

Volume 4, Number 362 (2016), 36 – 43

BIOLOGICAL ACTIVITY OF NANOSULFUR

A. I. Ilin¹, R. A. Islamov^{1*}, M. M. Burkibayev²,
A. N. Sabitov¹, A. S. Kurmanbekov¹

¹Scientific Center for Anti-Infectious Drugs, Almaty, Kazakhstan,

²al-Farabi Kazakh National university, Almaty, Kazakhstan.

*E-mail: renatislamov@gmail.com

Key words: sulfur, nanoparticle, nanomaterial, microorganisms, biology activity.

Abstract. Current criteria for selecting biologically active substances based on size, the spatial structure, the ability to form hydrogen bonds of the molecules and solubility, are not suitable for objects having a size of 1 to 100 nm. In this case objects with dimensions - nanoparticles – are characterized by high biological activity. The most popular in the scientific work and practical application are carbon, metal, salts and organic nanoparticles. At the same time, these traditional and well-known substances like sulfur are sufficiently narrow application. The most common in agriculture and medicine used besieged colloidal sulfur particles with an irregular structure. With certain similarities with oxygen, sulfur participates in many biochemical reactions, including the regulation of cell physiology. Therefore, in addition to antimicrobial activity, sulfur and its compounds may be considered as candidates for bioactive substances that regulate cellular processes. Knowing the dependence of the properties of nanoparticles on their size, may regulate the biological activity of nanosulfur.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НАНОСЕРЫ

А. И. Ильин¹, Р. А. Исламов¹, М. М. Буркитбаев², А. Н. Сабитов¹, А. С. Курманбеков¹

¹АО «Научный центр противоинфекционных препаратов», Алматы, Казахстан,

²РГП «Казахский национальный университет им. аль-Фараби», Алматы, Казахстан

Ключевые слова: сера, наночастица, наноматериал, микроорганизмы, биологическая активность.

Аннотация. Существующие критерии отбора биологически активных веществ, основанные на размере, пространственном строении, способности образовывать водородные связи и растворимости молекул, не подходят для объектов, имеющих размеры от 1 до 100 нм. При этом объекты с такими размерами – наночастицы – характеризуются высокой биологической активностью. Наибольшую популярность в научных работах и практическом применении имеют углеродные, металлические, соли и органические наночастицы. В то же время такие традиционные и широко известные вещества, как сера, имеют достаточно узкое применение. Чаще всего в сельском хозяйстве и медицине применяют осаждённую коллоидную серу с нерегулярной структурой частиц. Имея определённые сходства с кислородом, сера участвует во многих биохимических реакциях, включая регуляцию физиологии клетки. Поэтому, помимо противомикробной активности, сера и ее соединения могут рассматриваться как кандидаты в биологически активные вещества, регулирующие клеточные процессы. Зная зависимость свойств наночастиц от их размеров, возможно, регулировать биологическую активность наносеры.

Введение. Традиционно считается, что перспективными биологически активными веществами являются химические соединения, имеющие определенную структуру, молекулярную массу и свойства. Отмечается, что относительная молекулярная масса должна быть менее 500, за исключением вакцин, сывороток и т.п., но все же её минимальный предел не определён. Для обладания биологической активностью молекула должна иметь определённое стерическое строение, некоторое средство и геометрическое соответствие рецептору [1]. В настоящее время структурный критерий пригодности искомого соединения в качестве биологически активного соединения сформулирован в виде правила «пяти Липински». Такие вещества должны иметь менее пяти доноров водородной связи, молекулярный вес менее 500, вычисленный коэффициент липофильности на границе раздела вода-октанол менее пяти и суммарно не более десяти акцепторов водородной связи. Вещества, удовлетворяющие двум и более условиям, могут быть приняты для дальнейших исследований [2]. Однако было показано, что химические элементы (углерод, кремний, некоторые металлы) и образуемые ими крупные структуры размерами от 1 до 100 нм обладают рядом уникальных свойств и не соответствуют критерию пригодности, но при этом проявляют биологическую активность [3]. Таким образом, критерии отбора биологически активных веществ существенно расширяются, и, например, углерод в виде нанотрубок, фуллеренов, графена широко изучается. Однако наночастицы других неметаллов, например, серы, исследуются гораздо реже [4], несмотря на то, что опыт использования коллоидной серы в медицинской практике имеет глубокую историю. В настоящее время сера разрешена к применению в ЕС, США, России и других странах как пестицид фунгицидного и акарицидного действия [5]. Препараты серы в виде мазей и коллоидных растворов вошли в состав Фармакопеи США USP 32 [6].

В медицинской и сельскохозяйственной практике используют осаждённую коллоидную или кристаллическую серу с частицами 20–40 и 0,25–1,25 мкм соответственно [7]. Показано, что именно в такой форме сера хорошо абсорбируется [8, 9].

Структура и компоновка атомов или молекул в кристалле оказывает влияние на биологическую активность фармацевтических субстанций. Более 70 % лекарственных веществ существуют более чем в одном полиморфном состоянии [10]. Серы также не является исключением. Например, ромбическая сера (α -серы) при температуре выше 95,6 °C переходит в моноклинную форму серы (β -серы), а при снижении температуры снова переходит в ромбическую серу [11]. Помимо полиморфизма кристаллов, размеры частиц также влияют на свойства вещества. Показано, что от размера частиц серы, селена, цинка, меди, титана зависит их биологическая доступность, активность и токсичность, причём не во всех случаях эта зависимость однозначная [12–21].

Широкая антимикробная активность показана для наночастиц серы. Степень эффективности наночастиц зависит от полиморфизма, размеров и формы. Относительно низкая токсичность элементарной серы для клеток млекопитающих делает весьма перспективными наночастицы серы для получения на их основе противоинфекционных препаратов [22, 23].

В этой связи изучение биологической активности наночастиц серы имеет научно-практическое значение для получения эффективных, безопасных и стабильных препаратов для медицины и ветеринарии.

Сера в живых организмах. Сера относится к макроэлементам и, наряду с другими биогенными элементами, такими как углерод, фосфор, кислород и азот – способна образовывать сопряженные π -связи, что определило ее значительную роль в ходе биохимической эволюции. В докислородную эру микроорганизмы в качестве донора электронов использовали сероводород с образованием ключевого интермедиата – элементарной серы или сульфатов. В настоящее время прокариоты, способные восстанавливать соединения серы, объединены в группу серо- и тиобактерий. В них сера может накапливаться внутри клеток в виде цикло-октасеры (S_8) или полисульфидов (S_n^{2-}) [24, 25].

В эукариотах сера существует преимущественно в виде органических соединений – аминокислот цистеина и метионина, глутатиона, ацетил-коэнзима А, S-аденозилметионина, таурина и биотина, у растений – включая вещества вторичного метаболизма [26]. Например, в некоторых растениях изотиоцианаты находятся в виде соединений с углеводами и образуют S-гликозиды. Эти соединения серы растения используют в качестве химической защиты от травоядных животных [27]. Кроме того, роль тиоцианатов существенна в развитии эндемического зоба. Иододефицит возникает путём ингибирования Na/I-насоса, поскольку анион тиоцианата имеет схожую форму и заряд с иодидом [28]. В железах некоторых животных семейства скунсовых (Mephitidae) образуется секрет, содержащий 1-бутилмеркаптан, который используется для отпугивания хищников [29].

Несмотря на широкое распространение и разнообразие серосодержащих веществ, роль неорганических соединений серы в организме растений и животных недостаточно изучена. Есть экспериментальные данные об участии эндогенных сероводорода и диоксида серы в меж- и внутриклеточной сигнализации, эректильной дисфункции (вазоактивность), при патогенезе инфаркта миокарда, в качестве хронотропных и инотропных агентов [30-33]. Элементарная сера может накапливаться в высших растениях, выступая в роли фитоалексинов [34].

Сера и железо образуют эволюционно древние убиквитарные неорганические простетические группы Fe-S кластеры, входящие в состав железосодержащих ферментов. Как было отмечено, в эпоху восстановительной атмосферы с большой насыщенностью сероводородом и железом образующиеся соединения Fe-S оказались способны получать, отдавать, переносить или накапливать электроны. Эта способность оказалась весьма полезна при включении Fe-S в состав белков электротранспортных цепей древних организмов. Несмотря на простой состав, кластеры существуют в виде двух структурных типов ромба [2Fe-2S] и тиокубана [4Fe-4S] и образуются в процессе весьма сложных биохимических реакций [35, 36].

Таким образом, следует отметить ключевую роль серы и её органических соединений в защите растений от фитопатогенов, регуляции некоторых физиологических процессов в организме животных, в образовании металло-серных кластеров в период добиологической эволюции материи. Последнее, по-видимому, указывает на возможность металло-серными кластерами осуществлять гетерогенный катализ, что стало прототипом электротранспортных цепей в клетках.

Биологическая активность и токсичность элементарной серы. Элементарная сера относительно химически инертна и не растворима в воде. Под действием кислорода воздуха сера медленно окисляется до диоксида серы. Биологическая активность серы проявляется в различной степени окисления: S^{2-} , S^0 , $S_2O_3^{2+}$, SO_3^{2+} . Живые организмы способны метаболизировать элементарную серу путем её окисления или восстановления [37]. Сера, как и кислород, входит в VI группу периодической системы химических элементов и имеет шесть электронов на внешней электронной оболочке. Определённая схожесть предполагает способность участия серы в биохимических циклах кислорода. Экспериментально было показано, что молекулярными мишениями воздействия элементарной серы являются компоненты дыхательной цепи, окислительно-восстановительные

ферменты дегидрогеназы и каталазы, аденилаткиназа митохондрий [38, 39]. Причём сера неконкурентно с кислородом взаимодействует с белками дыхательной цепи, а с ферментами на уровне дисульфидных связей или метало-комплексов.

Образование и превращение реактивных форм кислорода и реактивных форм серы имеют определенные сходства [40], поэтому сера может участвовать в окислительных процессах, вызванных, например радиацией. Так, было показано оральное применение очищенной серы в комбинации с лучевой терапии рака для уменьшения повреждения ДНК [41]. Кроме того, противоопухолевая активность серы изучалась на ксенотрансплантатах опухолевых клеток 22Rv1 и DU-145 рака простаты на СПФ-мышах BALB/c. Была показана ингибирующая активность в отношении андроген-независимых опухолей [42].

Сера, тиосульфаты и другие соединения эффективно подавляют гемолиз эритроцитов, индуцированный действием гидрида мышьяка (AsH_3). Механизм основан на защите сульфидильных групп мембранных белков [43].

Благодаря её фунгицидным свойствам она широко применяется в сельском хозяйстве и медицине. Фунгитоксический эффект зависит от концентрации серы. Высокие концентрации (более 10 мкМ) напрямую ингибируют дыхательную активность и снижают количество АТФ в спорах и конидиях грибов *Photopsis viticola* и *Neurospora crassa*. При концентрации серы от 1 до 3 мкМ ингибирования дыхания не происходит. Цитотоксический эффект, по-видимому, можно объяснить способностью серы окислять глутатион, сульфидильные группы белков и неконкурентно взаимодействовать с кислородом в дыхательной цепи [44].

Устойчивость грибков к сере также объясняется взаимодействием с глутатионом по реакции (1).



Восстановленная сера менее токсична для клеток, чем в элементарном состоянии. Транспорт серы через мембрану клетки происходит путем образования растворимых полисульфидов, образуемых по реакции (2).



Эта реакция может обеспечивать детоксикацию элементарной серы во внеклеточном пространстве [45].

Помимо фунгицидной активности, элементарная сера (растворённая в диметилсульфоксиде) подавляет рост многих бактерий, включая патогенных [46]. Так, в отношении микроорганизмов *Legionella spp.* и *Staphylococcus aureus* IAM1011 минимальная бактерицидная концентрация составляла 310 нг/мл [47].

Противомикробная активность зависит от размера наночастиц серы. Наночастицы серы с диапазоном размеров 80–100 нм в отношении бактерии *Pseudomonas aeruginosa* NCIM 2036 проявляли активность не ниже 150 мкг/мл, тогда как наночастицы размером 5–15 нм до 30 мкг/мл. Схожая картина была получена в эксперименте с грибами *Candida albicans* NCIM 3102, *C. albicans* NCIM 3466. Наночастицы размером 5–15 нм также задерживали рост двух грибков *Aspergillus flavus* NCIM 535 и *Aspergillus niger* 545 в концентрации от 1,5 мг/мл и выше [48].

Следует отметить, что некоторые хемотрофные *Beggiaatoas* и фототрофные *Allochromatium* бактерии накапливают частицы серы диаметром 250 нм без каких-либо серьезных последствий для клеток [49].

Цитотоксичность наночастиц серы изучалась на различных клеточных моделях. Так, цитотоксичность пегилированной наносеры изучали на линии клеток HepG2. Максимальная нетоксическая концентрация составила 94,1 мкг/мл. Для сравнения, минимальная ингибирующая концентрация, установленная на различных бактериях, составила 18,82 мкг/мл [50].

Достаточно хорошо изучены токсические свойства элементарной серы на моделях лабораторных животных. При однократном (остром) воздействии сера обладает низкой оральной токсичностью, не раздражает кожу, не вызывает сенсибилизацию (IV категория токсичности, ЛД50 более 5 г/кг). Однако раздражает глаза, характеризуется ингаляционной токсичностью (III категория токсичности, ЛД50 0,5–5 г/кг). Длительное действие также не вызывает серьезных повреждающих эффектов, включая отсутствие мутагенной (на микроорганизмах) и канцерогенной активности, эмбриотоксичности и тератогенного эффектов. Тем не менее, эпидемиологические

исследования (профпатология) показали, что длительное ингаляционное действие способствует развитию заболеваний дыхательных путей [51].

Заключение. Сера является биогенным элементом. Уже на раннем этапе эволюции жизни на Земле сера играла важную роль в биохимических процессах и в докислородную эру её соединения являлись донорами электронов. Благодаря уникальной электронной структуре атома серы образуются кластеры с металлами, преимущественно с железом. Эти Fe-S кластеры выступают в роли простетических групп эволюционно древних ферментов. Всё это определяет биологические свойства серы. Так, сера становится конкурентом кислорода в дыхательной цепи при попадании внутрь митохондрий. Различная проницаемость и чувствительность к сере у нормальных и трансформированных клеток проявляется в виде противоопухолевой активности. Наночастицы серы обладают противомикробной активностью. При энтеральном воздействии на организм животных сера малотоксична из-за низкой абсорбционной активности. От размера частиц серы зависит ее биологическая активность, что даёт возможность изменять свойства путём варьирования физических характеристик. Эти и другие свойства могут быть интересными и полезными для получения наноматериалов с новой биологической активностью.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Альберт А. Избирательная токсичность. – В 2-х томах. – Т. 1. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
- [2] Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2001. – Vol. 46, N 1-3. – P. 3-26.
- [3] Пул Ч., Оуэн Ф. Нанотехнологии. – М.: Техносфера, 2006. – 336 с.
- [4] Суздалев И.П. Нанотехнология: физикохимия нанокластеров,nanoструктур и наноматериалов. – М.: КомКнига, 2006. – 592 с.
- [5] Интернет-ресурс <http://rupest.ru/ppdb/sulphur.html>
- [6] United States Pharmacopeia / The United States Pharmacopeial Convention. – Washington, 2009. – 815 p.
- [7] European Pharmacopoeia. 6.2 6th Edition. – Strasbourg, 2008. – P. 2998.
- [8] Greengard H., Wolley J.R. Colloidal sulfur-polysulfide mixture. Absorption and oxidation after oral administration // J. Biol. Chem. – 1940. – Vol. 132. – P. 83-89.
- [9] Marvel J.R., Schlichting D.A., Denton C., Levy E.J., Cahn M.M. The Effect of a surfactant and of particle size on griseofulvin plasma levels // The Journal of Investigative Dermatology. – 1964. – Vol. 42. – P. 197-203.
- [10] Сарвиллина И.В., Каркищенок В.Н., Горшкова Ю.В. Междисциплинарные исследования в медицине. – М.: Техносфера, 2007. – 369 с.
- [11] Thiruvengadam E., Vellaisamy G. Polymorphism in pharmaceutical ingredients // World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2014. – Vol. 3, N 3. – P. 621-633.
- [12] Boyd E.S., Druschel G.K. Involvement of intermediate sulfur species in biological reduction of elemental sulfur under acidic, hydrothermal conditions // Appl. Environ. Microbiol. – 2013. – Vol. 79, N 6. – P. 2061-2068.
- [13] Choudhury S.R., Ghosh M., Mandal A., Chakravorty D., Pal M., Pradhan S., Goswami A. Surface-modified sulfur nanoparticles: an effective antifungal agent against Aspergillus niger and Fusarium oxysporum // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2011. – Vol. 90, N 2. – P. 733-743.
- [14] Sudarsan B., Pragati S.P., Chandrababu C.K. Anti-microbial studies using sulphur nano particles on dandruff causing Malassezia yeasts // Proceedings of the World Congress on Engineering. – 2015. – Vol. II.
- [15] Peng D., Zhang J., Liu Q., Taylor W. Size effect of elemental selenium nanoparticles (Nano-Se) at supranutritional levels on selenium accumulation and glutathione S-transferase activity // J. Inorg. Biochem. – 2007. – Vol. 101, N 10. – P. 1457-1463.
- [16] Chen Z. Acute toxicological effects of copper nanoparticles in vivo // Toxicology Letters. – 2006. – Vol. 163, N 2. – P. 109-120.
- [17] Heinlaan M., Ivask A., Blinov I., Dubourguier H.-Ch., Kahru A. Toxicity of nanosized and bulk ZnO, CuO and TiO₂ to bacteria *Vibrio fischeri* and crustaceans *Daphnia magna* and *Thamnocephalus platyurus* // Chemosphere. – 2008. – Vol. 71, N 7. – P. 1308-1316.
- [18] Wang B. Acute toxicity of nano- and micro-scale zinc powder in healthy adult mice // Toxicology Letters. – 2006. – Vol. 161, N 2. – P. 115-123.
- [19] Ostiguy C., Lapointe G., Trottier M., Menard L., Cloutier Y., Boutin M., Antoun M., Normand Ch. Health effects of nanoparticles. Studies and research projects. IRSST. – 2006. – P. 52.
- [20] Karlsson H.L., Gustafsson J., Cronholm P., Möller L. Size-dependent toxicity of metal oxide particles—a comparison between nano- and micrometer size // Toxicol. Lett. – 2009. – Vol. 188, N 2. – P. 112-118.
- [21] Jiang W., Mashayekhi H., Xing B. Bacterial toxicity comparison between nano- and micro-scaled oxide particles // Environ. Pollut. – 2009. – Vol. 157, N 5. – P. 1619-1625.
- [22] Schneider T., Baldauf A., Ba L.A., Jamier V., Khairan K., Sarakbi M.B., Reum N., Schneider M., Röseler A., Becker K., Burkholz T., Winyard P.G., Kelkel M., Diederich M., Jacob C. Selective antimicrobial activity associated with sulfur nanoparticles // J. Biomed. Nanotechnol. – 2011. – Vol. 7, N 3. – P. 395-405.

- [23] Roy S., Choudhury S.R., Mandal A., Ghosh M., Basu S., Chakravorty D., Goswami A. Investigation of antimicrobial physiology of orthorhombic and monoclinic nanoallotropes of sulfur at the interface of transcriptome and metabolome // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2013. – Vol. 97, N 13. – P. 5965-78.
- [24] Offre P., Spang A., Schleper Ch. Archaea in biogeochemical cycles // *Annu. Rev. Microbiol.* – 2013. – Vol. 67. – P. 437-57.
- [25] Berg J.S., Schwedt A., Kreutzmann A.C., Kuypers M.M., Milucka J. Polysulfides as intermediates in the oxidation of sulfide to sulfate by *Beggiatoa* spp. // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2014. – Vol. 80, N 2. – P. 629-636.
- [26] Колъман Я., Рём К.-Г. Наглядная биохимия. – М.: Мир, 2000. – 496 с.
- [27] Mithöfer A., Boland W. Plant defense against herbivores: chemical aspects // *Annu. Rev. Plant. Biol.* – 2012. – Vol. 63. – P. 431-450.
- [28] Contempré B., de Escobar G.M., Denef J.F., Dumont J.E., Many M.C. Thiocyanate induces cell necrosis and fibrosis in selenium- and iodine-deficient rat thyroids: a potential experimental model for myxedematous endemic cretinism in central Africa // *Endocrinology.* – 2004. – Vol. 145, N 2. – P. 994-1002.
- [29] The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th Edition. Editor M.J. O'Neil. Whitehouse Station. – NJ: Merck and Co., Inc., 2001. – 266 p.
- [30] Szabó C. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential // *Nature Reviews Drug Discovery.* – 2007. – Vol. 6. – P. 917-935.
- [31] d'Emmanuele di Villa Bianca R., Sorrentino R., Maffia P., Mirone V., Imbimbo C., Fusco F., De Palma R., Ignarro L.J., Cirino G. Hydrogen sulfide as a mediator of human corpus cavernosum smooth-muscle relaxation // *PNAS.* – 2009. – Vol. 106, N 11. – P. 4513-4518.
- [32] Zhang S., Du J., Jin H., Li W., Liang Y., Geng B., Li Sh., Zhang Ch., Tang Ch. Endogenous sulfur dioxide aggravates myocardial injury in isolated rat heart with ischemia and reperfusion // *Transplantation.* 2009. – Vol. 87, N 4. – P. 517-524.
- [33] Wang R. Physiological implications of hydrogen sulfide: a whiff exploration that blossomed // *Physiological Reviews.* – 2012. – Vol. 92, N 2. – P. 791-896.
- [34] Williams J.S., Hall Sh.A., Hawkesford M.J., Beale M.H., Cooper R.M. Elemental sulfur and thiol accumulation in tomato and defense against a fungal vascular pathogen // *Plant Physiology.* – 2002. – Vol. 128. – P. 150-159.
- [35] Johnson D.C., Dean D.R., Smith A.D., Johnson M.K. Structure, function, and formation of biological iron-sulfur clusters // *Annu. Rev. Biochem.* – 2005. – Vol. 74. – P. 247-281.
- [36] Raulfs E.C., O'Carroll I.P., Dos Santos P.C., Unciuleac M.-C., Dean D.R. In vivo iron–sulfur cluster formation // *PNAS.* – 2008. – Vol. 105, N 25. – P. 8591-8596.
- [37] Thomazo Ch., Pinti D.L., Busigny V., Ader M., Hashizume K., Philippot P. Biological activity and the Earth's surface evolution: Insights from carbon, sulfur, nitrogen and iron stable isotopes in the rock record // General palaeontology (Palaeobiochemistry). – 2009. – Vol. 8. – P. 665-678.
- [38] Četkauskaitė A., Pessala P., Södergren A. Elemental sulfur: Toxicity in vivo and in vitro to bacterial luciferase, in vitro yeast alcohol dehydrogenase, and bovine liver catalase // *Environmental Toxicology.* – 2004. – Vol. 19, N 4. – P. 372-386.
- [39] Dagis A.I., Vitkavichius K.T., Bal'chitunas G.A., Gendvilene V.I., Dzheia P.P., Toleikis A.I. Effects of elemental sulphur on the activity of adenylate kinase and performance of isolated rabbit heart // *Biulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny.* – 1990. – Vol. 110, N 10. – P. 377-379.
- [40] DeLeon E.R., Gao Y., Huang E., Arif M., Arora N., Divietro A., Patel S., Olson K.R. A case of mistaken identity: are reactive oxygen species actually reactive sulfide species? // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2016. – Vol. 310, N 7. – R549-560.
- [41] Parcell S. Sulfur in human nutrition and applications in medicine // *Altern. Med. Rev.* – 2002. – Vol. 7, N 1. – P. 22-44.
- [42] Duan F., Li Y., Chen L., Zhou X., Chen J., Chen H., Li R. Sulfur inhibits the growth of androgen-independent prostate cancer in vivo // *Oncol. Lett.* – 2015. – Vol. 9, N 1. – P. 437-441.
- [43] Rael L.T., Ayala-Fierro F., Carter D.E. The effects of sulfur, thiol, and thiol inhibitor compounds on arsine-induced toxicity in the human erythrocyte membrane // *Toxicol. Sci.* – 2000. – Vol. 55, N 2. – P. 468-477.
- [44] Beffa T. Inhibitory action of elemental sulphur (S^{\bullet}) on fungal spores // *Canadian Journal of Microbiology.* – 1993. – Vol. 39, N 8. – P. 731-735.
- [45] Sato I., Shimatani K., Fujita K., Abe T., Shimizu M., Fujii T., Hoshino T., Takaya N. Glutathione Reductase/Glutathione Is Responsible for Cytotoxic Elemental Sulfur Tolerance via Polysulfide Shuttle in Fungi // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286, N 23. – P. 20283-20291.
- [46] Choudhury S.R., Goswami A. Supramolecular reactive sulphur nanoparticles: a novel and efficient antimicrobial agent // *J. Appl. Microbiol.* – 2013. – Vol. 114, N 1. – P. 1-10. – doi: 10.1111/j.1365-2672.2012.05422.x
- [47] Inoue H., Kawano G., Nagasawa H., Sakuda Sh. Isolation of elemental sulfur as a self-growth-inhibiting substance produced by *Legionella pneumophila* // *Applied and environmental microbiology.* – 2002. – Vol. 68, N 10. – P. 4809-4811.
- [48] Deshpande A.S., Khomane R.B., Vaidya B.K., Joshi R.M., Harle A.S., Kulkarni B.D. Sulfur Nanoparticles Synthesis and Characterization from H₂S Gas, Using Novel Biodegradable Iron Chelates in W/O Microemulsion // *Nanoscale Res Lett.* – 2008. – Vol. 3. – P. 221-229.
- [49] Kleinjan W.E., de Keizer A., Janssen A.J.H. Biological produce Sulfur. In book: Elemental Sulfur and Sulfur-Rich Compounds I. Ed. Ralf Steudel. – Springer-Verlag: Berlin, 2003. – P. 167-188.
- [50] Choudhury S.R., Roy S., Goswami A., Basu S. Polyethylene glycol-stabilized sulphur nanoparticles: an effective antimicrobial agent against multidrug-resistant bacteria // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2012. – Vol. 67, N 5. – P. 1134-1137.
- [51] Sulfur: Reregistration Eligibility Document Facts. Pesticides and Toxic Substances / U.S. Environmental Protection Agency. – Washington: US EPA, 1991. – 4 p.

REFERENCES

- [1] Al'bert A. *Medicina*, **1989**, 400 (in Russ.).
[2] Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2001**, 46, 3-26.
[3] Pul Ch., Oujens F. *Tehnosfera*, **2006**, 336 (in Russ.).
[4] Suzdalev I.P. *KomKniga*, **2006**, 592 (in Russ.).
[5] Internet-resurs <http://rupest.ru/ppdb/sulphur.html>
[6] United States Pharmacopeia. *The United States Pharmacopeial Convention. – Washington*, **2009**, 815.
[7] European Pharmacopoeia. 6.2. 6th Edition. *Council of Europe. Stationery Office*, **2008**, 2998.
[8] Greengard H., Wolley J.R. *J. Biol. Chem.*, **1940**, 132, 83-89.
[9] Marvel J.R., Schlichting D.A., Denton C., Levy E.J., Cahn M.M. *The Journal of Investigative Dermatology*, **1964**, 42, 197-203.
[10] Sarvilina I.V., Karkishhenok V.N., Gorshkova Ju.V. *Tehnosfera*, **2007**, 369 (in Russ.).
[11] Thiruvengadam E., Vellaisamy G. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **2014**, 3, 621-633.
[12] Boyda E.S., Druschel G.K. *Appl. Environ. Microbiol.*, **2013**, 79, 2061-2068.
[13] Choudhury S.R., Ghosh M., Mandal A., Chakravorty D., Pal M., Pradhan S., Goswami A. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2011**, 90, 733-743.
[14] Sudarsan B., Pragati S.P., Chandrababu C.K. *Proceedings of the World Congress on Engineering*, **2015**, II.
[15] Peng D., Zhang J., Liu Q., Taylor W. *J. Inorg. Biochem.*, **2007**, 101, 1457-1463.
[16] Chen Z. *Toxicology Letters*, **2006**, 163, 109-120.
[17] Heinlaan M., Ivask A., Blinov I., Dubourguier H.-Ch., Kahru A. *Chemosphere*, **2008**, 71, 1308-1316.
[18] Wang B. *Toxicology Letters*, **2006**, 161, 115-123.
[19] Ostiguy C., Lapointe G., Trottier M., Menard L., Cloutier Y., Boutin M., Antoun M., Normand Ch. *IRSST*, **2006**, 52.
[20] Karlsson H.L., Gustafsson J., Cronholm P., Möller L. *Toxicol. Lett.*, **2009**, 188, 112-118.
[21] Jiang W., Mashayekhi H., Xing B. *Environ. Pollut.*, **2009**, 157, 1619-1625.
[22] Schneider T., Baldauf A., Ba L.A., Jamier V., Khairan K., Sarakbi M.B., Reum N., Schneider M., Röseler A., Becker K., Burkholz T., Winyard P.G., Kelkel M., Diederich M., Jacob C. *J. Biomed. Nanotechnol.*, **2011**, 7, 395-405.
[23] Roy S., Choudhury S.R., Mandal A., Ghosh M., Basu S., Chakravorty D., Goswami A. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2013**, 97, 5965-5978.
[24] Offre P., Spang A., Schleper Ch. *Annu. Rev. Microbiol.*, **2013**, 67, 437-457.
[25] Berg J.S., Schwedt A., Kreutzmann A.C., Kuypers M.M., Milucka J. *Appl. Environ. Microbiol.*, **2014**, 80, 629-636.
[26] Kol'man Ja., Rjom K.-G. *Mir*, **2000**, 496 (in Russ.).
[27] Mithöfer A., Boland W. *Annu. Rev. Plant. Biol.*, **2012**, 63, 431-450.
[28] Contempré B., de Escobar G.M., Denef J.F., Dumont J.E., Many M.C. *Endocrinology*, **2004**, 145, 994-1002.
[29] An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th Edition. Editor M.J. O'Neil. *The Merck Index*, **2001**, 266.
[30] Szabó C. *Nature Reviews Drug Discovery*, **2007**, 6, 917-935.
[31] d'Emmanuele di Villa Bianca R., Sorrentino R., Maffia P., Mironi V., Imbimbo C., Fusco F., De Palma R., Ignarro L.J., Cirino G. *PNAS*, **2009**, 106, 4513-4518.
[32] Zhang S., Du J., Jin H., Li W., Liang Y., Geng B., Li Sh., Zhang Ch., Tang Ch. *Transplantation*, **2009**, 87, 517-524.
[33] Wang R. *Physiological Reviews*, **2012**, 92, 791-896.
[34] Williams J.S., Hall Sh.A., Hawkesford M.J., Beale M.H., Cooper R.M. *Plant Physiology*, **2002**, 128, 150-159.
[35] Johnson D.C., Dean D.R., Smith A.D., Johnson M.K. *Annu. Rev. Biochem.*, **2005**, 74, 247-281.
[36] Raulfs E.C., O'Carroll I.P., Dos Santos P.C., Unciuleac M.-C., Dean D.R. *PNAS*, **2008**, 105, 8591-8596.
[37] Thomazo Ch., Pinti D.L., Busigny V., Ader M., Hashizume K., Philippot P. *General palaeontology (Palaeobiochemistry)*, **2009**, 8, 665-678.
[38] Četkauskaitė A., Pessala P., Södergren A. *Environmental Toxicology*, **2004**, 19, 372-386.
[39] Dagis A.I., Vitkiavichius K.T., Bal'chiunas G.A., Gendvilene V.I., Dzheia P.P., Toleikis A.I. *Bulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny*, **1990**, 110, 377-379 (in Russ.).
[40] DeLeon E.R., Gao Y., Huang E., Arif M., Arora N., Divietro A., Patel S., Olson K.R. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **2016**, 310, R549-560.
[41] Parcell S. *Altern. Med. Rev.*, **2002**, 7, 22-44.
[42] Duan F., Li Y., Chen L., Zhou X., Chen J., Chen H., Li R. *Oncol. Lett.*, **2015**, 9, 437-441.
[43] Rael L.T., Ayala-Fierro F., Carter D.E. *Toxicol. Sci.*, **2000**, 55, 468-477.
[44] Beffa T. *Canadian Journal of Microbiology*, **1993**, 39, 731-735.
[45] Sato I., Shimatani K., Fujita K., Abe T., Shimizu M., Fujii T., Hoshino T., Takaya N. *J. Biol. Chem.*, **2011**, 286, 20283-20291.
[46] Choudhury S.R., Goswami A. *J. Appl. Microbiol.*, **2013**, 114, 1-10. doi: 10.1111/j.1365-2672.2012.05422.x
[47] Inoue H., Kawano G., Nagasawa H., Sakuda Sh. *Applied and environmental microbiology*, **2002**, 68, 4809-4811.
[48] Deshpande A.S., Khomane R.B., Vaidya B.K., Joshi R.M., Harle A.S., Kulkarni B.D. *Nanoscale Res Lett*, **2008**, 3, 221-229.
[49] Kleinjan W.E., de Keizer A., Janssen A.J.H. In book: *Elemental Sulfur and Sulfur-Rich Compounds I*. Ed. Ralf Steudel. **2003**, 167-188.
[50] Choudhury S.R., Roy S., Goswami A., Basu S. *J. Antimicrob. Chemother.*, **2012**, 67, 1134-1137.
[51] Sulfur: Reregistration Eligibility Document Facts. Pesticides and Toxic Substances. *U.S. Environmental Protection Agency*. **1991**, 1-4.

НАНОКҮКІРТТІҚ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІ

А. И. Ильин¹, Р. А. Исламов¹, М. М. Буркитбаев², А. Н. Сабитов¹, А. С. Курманбеков¹

¹Инфекцияға қарсы препараттардың ғылыми орталығы, Алматы, Қазақстан,

²әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

Түйін сөз: күкірт, нанобөлшектер, наноматериал, микроорганизмдер, биологиялық белсенділік.

Аннотация. Мөлшерінің кеңістіктік құрылымы, молекулалардың ерігіштігі мен сутегі байланыстарының қалыптасуына қабілеті лігіне негізінде биологиялық белсенді заттар таңдаудың қолданыстағы критерийлері 1-ден 100 нм-ге дейінгі мөлшері бар объектілері үшін қолайлы емес. Сонымен бірге осындағы мөлшерлі нысандар – нанобөлшектер – жоғары биологиялық белсенділікпен сипатталады. Ғылыми жұмыстар мен тәжірибелік қолдануларда аса танымалдық көміртек, металл тұздары мен органикалық нанобөлшектер болып табылады. Сонымен қатар, осындағы дәстүрлі және кең белгілі күкірт сияқты заттар өте аз қолданылады. Көбінесе ауыл шаруашылығында және медицинада ең көп таралған біркелкі құрылымы бар коршауға коллоидтық күкірт бөлшектерін пайдаланылады. Оттегімен белгілі ұқсастығы бар, күкірт жасушалардың физиологиялық реттеуі, соның ішінде көптеген биологиялық реакцияларға қатысады. Соңдықтан, күкірт микробқа қарсы белсенділіктен өзге, оның қосылыстары жасушалы үрдісті реттеуші биологиялық белсенді заттар үшін кандидаттар ретінде қарастырылуы мүмкін. Олардың мөлшерлері бойынша нанобөлшектердің касиеттерінің тәуелділігін біле отырып, нанокүкірттің биологиялық белсенділігін реттеуі болады.

Поступила 21.06.2016 г.