

УДК 15.281.9

## **ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ МЕТАЛЛОВ И ИХ СОЕДИНЕНИЙ**

**Степин С.Г., Дикусар Е.А., Журба В.А., Гласкович А.А.**

Витебский государственный медицинский университет г. Витебск,  
Институт физико-органической химии Национальной академии  
наук Беларуси г. Минск

Витебская государственная академия ветеринарной медицины,  
г. Витебск, Республика Беларусь

Металлы и их соединения используются в медицине с древнейших времен. Нитрат серебра использовали еще в XVII веке. В начале XX века начали использовать колларгол и протаргол. В настоящее время в медицине используются следующие серебросодержащие лекарственные средства, обладающие бактерицидной активностью: сиалор, повиаргол, аргакрил, сульфодиазинат серебра [1]. Медь является важным микроэлементом, регулирующим окислительно-восстановительные и нейроэндокринные процессы. Она входит в состав ферментов, участвующих в иммунных реакциях, перекисном окислении липидов, в формировании соединительной ткани и кроветворении. Соединения меди обладают вяжущим, бактериостатическим, антимикотическим действием [2].

Из соединений цинка применение находит оксид, который оказывает вяжущее, подсушивающее и дезинфицирующее действие при кожных заболеваниях [2]. Уникальным железосодержащим лекарственным средством является феракрил, сочетающий кровеостанавливающее действие с антибактериальным, регенерирующим и местноанестезирующим свойствами [3].

Производные бензимидазола обладают фунгицидной активностью, их медные производные могут являться перспективными антимикотическими лекарственными средствами [2].

Производные изоксазола используются для лечения заболеваний центральной нервной системы, как противоопухолевые агенты, анальгетики, анестетики, миорелаксанты, антибиотики. Производные изотиазола проявляют противовирусную, противораковую, антибиотическую активность, являются эффективными иммунодепрессантами, противовоспалительными и противотромбозными лекарственными средствами [4]. Перспективно получение металлосодержащих производных данных гетероциклов.

Современная медицина использует разнообразные средства для лечения ран. Одна из главных функций раневых повязок — защита раны от проникновения патогенной микрофлоры из окружающей среды. Традиционная ватно-марлевая повязка обеспечивает лишь надежную механическую защиту, но, поглощая раневое отделяемое, она становится благоприятной средой для развития патогенной микрофлоры. Очевидно, что для профилактики гнойно-воспалительных осложнений целесообразно проводить исследования по разработке новых лекарственных средств с антимикробным действием пригодных для изготовления бактерицидных бинтов.

Целью работы является синтез и исследование бактерицидной и фунгицидной активности потенциальных лекарственных средств содержащих серебро, медь, железо, цинк и получение на их основе бактерицидных бинтов.

#### Экспериментальная часть

Синтез полиакрилата серебра. Акриловая кислота очищена от ингибитора полимеризации перегонкой в вакууме. Т. кип. 52-53<sup>0</sup>С/21мм рт ст. Получение полиакриловой кислоты проводили полимеризацией в водном растворе в присутствии инициатора - персульфата аммония. Полиакрилат серебра получен кипячением раствора полиакриловой кислоты с оксидом серебра. Обработку бинтов проводили пропиткой раствором полиакрилата серебра или его суспензией и сушкой сушильном шкафу при 85<sup>0</sup>С.

Мелкодисперсное серебро получали пропиткой бинтов раствором нитрата серебра с восстановителем и фотолизом при

помощи видимого и УФ излучения с последующей сушкой бинтов на воздухе и в сушильном шкафу при 120<sup>0</sup>.

Синтез полиакрилата меди. Раствор полиакриловой кислоты кипятили с суспензией малахита. Обработку бинтов проводили тремя различными способами: пропитка бинтов суспензией полиакрилата меди с последующей сушкой на воздухе, пропитка бинтов водной суспензией полиакрилата меди после ультразвуковой обработки с последующей сушкой на воздухе, пропитка суспензией полиакрилата меди с последующей обработкой микроволновым излучением в течение 5 мин (мощность излучения 350 Вт).

Синтез оксида цинка. Оксид цинка получен осаждением из раствора сульфата цинка раствором аммиака или раствором цинката натрия, концентрация растворов 1 моль/л. Обработку бинтов проводили двумя способами. Способ 1. Бинты пропитывали раствором сульфата цинка с последующей обработкой стехиометрическим количеством раствора аммиака и сушкой в стерилизаторе при 130<sup>0</sup>С. Способ 2. Бинты пропитывали раствором сульфата цинка и обрабатывали раствором цинката натрия, сушили при 85<sup>0</sup>С и обрабатывали СВЧ излучением в течение 20 минут.

Синтез оксида железа (III). Гидроксид железа (III) получали осаждением из раствора нитрата железа (III), концентрация 0,5 моль/л, 8%-ным раствором аммиака. Бинты пропитывали суспензией гидроксида железа и высушивали при 160<sup>0</sup>С. Более удобным способом является осаждение гидроксида железа на поверхности бинтов. При приготовлении образца №6 бинты пропитывали раствором нитрата железа (III), высушивали на воздухе и осаждали гидроксид железа (III) раствором аммиака непосредственно на бинтах. Затем бинты сушили в сушильном шкафу при 160<sup>0</sup>С и подвергали воздействию СВЧ излучения. При термообработке происходит разложение гидроксида железа до соответствующего оксида.

Сложные эфиры диоксима1,1'-диацетилферроцена получены ацилированием диоксима1,1'-диацетилферроцена хлорангидридами кислот.

Соли ферроцендикарбоновых, 5-фенилизоксазол-3-карбоновой, 5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбоновой и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислот. Натриевые соли кислот синтезированы нейтрализацией кислот эквимольными количествами 0,1 молярного раствора гидроксида натрия. При добавлении к растворам натриевых солей кислот, растворов неорганических солей цинка, меди, железа и др., происходит их осаждение. Осадки отделяют фильтрованием, промывают водой и сушат на воздухе.

Комплексы солей меди с 2-[3-алкокси-4-(гидрокси, алкокси, ацилокси)фенил]-1*H*-бензимидазоламиполучены кипячением хлорида, сульфата или ацетата меди (II) с соответствующими бензимидазолами в метаноле [5].

Сушку бинтов проводили в воздушном стерилизаторе Витязь ГП-40-3 с программированным регулированием температуры. Облучение ультрафиолетовым светом осуществляли при помощи бактерицидной лампы ОББ-92У. Для микроволновой обработки использовали микроволновую печь LDMS-1724W.

#### Обсуждение результатов

Известные методики синтеза лекарственных средств на основе мелкодисперсного серебра и его соединений имеют ряд недостатков. Колларгол и протаргол имеют низкую стабильность и могут храниться непродолжительное время. Технология синтеза повияргола включает стадии взаимодействия нитрата серебра со спиртом в среде поливинилпирролидона, обработку пероксидом водорода и распылительную сушку. Продукт представляет смесь мелкодисперсного серебра и оксида серебра и может содержать примесь нитрат анионов. Аргакрил получают полимеризацией акриловой кислоты, очисткой полиакриловой кислоты ионнообменной хроматографией, взаимодействием полиакриловой кислоты с нитратом серебра и очисткой продукта при помощи диализа.

Предложенные нами потенциальные лекарственные средства получаются по более простой технологии по сравнению с известными. Мелкодисперсное серебро получено одностадийным фотокаталитическим синтезом, акрилаты серебра и меди получены кипячением водных растворов сшитой полиакриловой кислоты с

оксидами или карбонатами металлов и не требовали дополнительной очистки.

Мелкодисперсное серебро, полиакрилат серебра, полиакрилат меди и оксид цинка и оксид железа (III) проявили бактерицидную активность в отношении кишечной палочки *Escherichia coli*, сальмонеллы *Salmonella Enteritidis*, эпидермального стафилококка *Staphylococcus epidermidis*, сенной палочки *Bacillus subtilis*. Установлено, что СВЧ-обработка увеличивает бактерицидную активность образцов.

Обнаружена бактерицидная активность у солей изоксазолкарбоновых и триазолкарбоновых кислот.

Медные комплексы производных бензимидазола проявили чрезвычайно высокую фунгицидную активность против штаммов *Alternaria alternata*, *Aspergillus niger*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum*, *Monilia sp.*, *Mucor sp.*, *Penicillium lividum*.

Сложные эфиры диоксима 1,1<sup>1</sup>-диацетилферроцена проявили высокую фунгицидную активность, полностью ингибируя рост мицелия штаммов грибов *Alternaria alternate*, *Fusarium oxysporum*, *Mucor sp.*, *penicillium lividum*.

Ряд синтезированных соединений использованы для обработки бинтов с целью придания им бактерицидных свойств. Для придания бактерицидных свойств бинты можно пропитывать растворами или суспензиями синтезированных соединений. Бинты более высокого качества могут быть получены путем синтеза активных компонентов непосредственно на поверхности бинтов. Таким образом получены бинты обработанные мелкодисперсным серебром, оксидом цинка и оксидом железа.

Все испытанные образцы бинтов проявили бактерицидную активность в отношении кишечной палочки *Escherichia coli* А 20 КМИЭВ В-39А, наиболее высокая активность наблюдалась у бинтов, обработанных мелкодисперсным серебром.

Образцы оксида цинка, оксида железа и полиакрилата меди полученные пропиткой бинтов суспензиями данных соединений и сушкой на воздухе, оказались неэффективными в отношении сальмонеллы *Salmonella Enteritidis* КМИЭВ В-15. Однако эти же образцы подвергнутые воздействию СВЧ излучения проявили

достаточно высокую бактерицидную активность по отношению к вышеуказанной культуре, наиболее выраженная активность проявилась у бинтов обработанных мелкодисперсным серебром.

В отношении эпидермального стафилококка *Staphylococcus epidermidis* КМИЭВ В-149 эффективными оказались образцы бинтов обработанные мелкодисперсным серебром, полиакрилатом серебра, оксидом цинка после обработки СВЧ и полиакрилатом меди после обработки ультразвуком. Самым эффективным оказался образец мелкодисперсного серебра.

В отношении сенной палочки *Bacillus subtilis* КМИЭВ активными оказались бинты обработанные мелкодисперсным серебром, полиакрилатом серебра, полиакрилатом меди после обработки ультразвуком, оксидом железа после обработки ультразвуком и оксидом цинка после обработки ультразвуком. Наибольшую активность, как и в предыдущих случаях, проявил образец мелкодисперсного серебра. Следует отметить, что осаждение гидроксида цинка раствором цинката натрия с последующим разложением до оксида цинка при помощи СВЧ излучения увеличивает бактерицидную активность по сравнению с оксидом цинка, осажденным раствором аммиака.

Несмотря на то, что образцы бинтов на основе полиакрилата меди обработанные ультразвуковым излучением и оксида цинка обработанные СВЧ излучением, уступают по бактерицидной активности бинтам, обработанным мелкодисперсным серебром, они могут являться более дешевой и доступной альтернативой бинтам обработанным мелкодисперсным серебром.

### **Список использованной литературы**

1. Благитко Е.М., Бурмистров В.А., Колесников А.П. и соавт. Серебро в медицине. – Новосибирск: Наука-Центр, 2004. – 254 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2 т. М.: ООО Издательство Новая Волна, Издатель С. Б. Дивов, 2001. - Т. 1. – 540 с.; Т. 2. – 608 с.
3. Юшков Г.Г., Бенеманский В.В., Гущина А.Г. и соавт.К токсикологии хирургической губки «Феракрил». //Токсикологический вестник. – 2008;№6. С. 20–23.

4. Поткин В.И., Петкевич С.К., Клецков А.В. и соавт. Функционально замещенные изоксазолы и изотиазолы в синтезе биоактивных соединений и катализаторов реакций кросс-сочетания. // Наука – инновационному развитию общества: материалы 2-й Междунар. науч.-практ. конф., Минск, 23 января 2014 г. / Нац. акад. наук Беларуси; редкол.: В.Г. Гусаков [и др.]. Минск: Беларуская навука, 2014. С. 194-213.
5. Дикусар Е.А., Поткин В.И., Степин С.Г. Синтез медных производных имидазола/ Вестник ВГТУ. – 2011; Вып. 20.– С.132-137.

УДК 615.322:582.374].07

## **К ВОПРОСУ О СТАНДАРТИЗАЦИИ ТРАВЫ ХВОЩА ПОЛЕВОГО**

**Хазиев Р.Ш., Савельева А.В., Неганова А.С.**

**ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, г. Казань**

Хвощ полевой (*Equisetum arvense* L., сем. *Equisetaceae*) – одно из популярных лекарственных растений современной медицины, применяющееся в качестве мочегонного средства с камнеразрыхляющими свойствами. Трава хвоща полевого включена в Российскую и Европейскую фармакопеи. В отечественной фармацевтической практике помимо фармакопеи, стандартизация хвоща полевого осуществляется и фармакопейными статьями предприятий (ФСП), производящих данный растительный препарат. В частности одной из таких статей является ФСП 42-8325-06 «Хвоща полевого трава» ОАО «Красногорсклексредства». Все три нормативных документа оценивают качество травы хвоща полевого по содержанию флавоноидов, но методы определения во всех случаях разные.

В вышедшем в 2015 году новом издании Государственной фармакопеи РФ (ГФ XIII) количественное содержание флавоноидов в траве хвоща полевого определяют методом дифференциальной спектрофотометрии продуктов реакции