

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ СЕРЕБРА В ОПЫТАХ IN VITRO**Шиёнок М.А., Красочко П.А., Красочко П.П., Понаськов М.А.**

УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», г. Витебск, Республика Беларусь

Цель исследований - сравнительное изучение антибактериального действия серебросодержащих соединений (сконструированной субстанции на основе дитиосульфатоаргентата (I) натрия в присутствии иодид-ионов, протаргола и нитрата серебра) в отношении микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*).

Изучена антибактериальная активность серебросодержащих соединений. Установлено, что субстанция на основе дитиосульфатоаргентата (I) натрия в присутствии иодид-ионов в разведениях 10^1 - 10^6 , протаргол - 10^1 - 10^8 , нитрат серебра - 10^1 - 10^5 обладает антибактериальными свойствами в отношении всех тестируемых микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*). Таким образом, опытная серебросодержащая субстанция по антибактериальной активности не уступает протарголу и нитрату серебра. **Ключевые слова:** антибактериальные свойства, серебросодержащие препараты, протаргол, нитрат серебра, дитиосульфатоаргентат (I) натрия, микроорганизмы.

COMPARATIVE EVALUATION OF THE ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF VARIOUS SILVER COMPOUNDS IN IN VITRO EXPERIMENTS**Shyionak M.A., Krasochko P.A., Krasochko P.P., Ponaskov M.A.**

Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine, Vitebsk, Republic of Belarus

The purpose of this work is a close study of the antibacterial action of silver-containing compounds (with a substance built on the basis of sodium dithiosulphatoargentate (I) in the presence of iodide ions, protargol and silver nitrate) against microorganisms (*Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*). The antibacterial activity of silver-containing compounds has been studied. It has been established that the substance based on sodium dithiosulphatoargentate (I) in the presence of iodide ions in dilutions 10^1 - 10^6 , protargol - 10^1 - 10^8 , silver nitrate - 10^1 - 10^5 have antibacterial properties against all tested microorganisms (*Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*). Thus, the experimental silver-containing substance is not inferior to protargol and silver nitrate in terms of antibacterial activity. **Keywords:** antibacterial properties, silver-containing preparations, protargol, silver nitrate, sodium dithiosulfate argentate (I), microorganisms.

Введение. Проблема устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам разных групп получила широкое распространение и приобрела угрожающий характер. Поэтому поиск и конструирование субстанций, обладающих антибактериальными свойствами, по-прежнему является актуальной темой. Интерес к разработкам и применению серебросодержащих препаратов в лечебных целях во всем мире не только не угасает, но постоянно растет. Это обусловлено чрезвычайно ценным комплексом терапевтических свойств, присущих соединениям серебра [12].

Серебро является металлом с сильно выраженным бактерицидным действием как по отношению к аэробным, так и анаэробным микроорганизмам (в том числе резистентным к антимикробным препаратам), а также к некоторым вирусам и грибам [2, 11].

Согласно литературным данным, чистое металлическое серебро инертно и не реагирует с тканями человека, животных или микроорганизмами до ионизации. Антибактериальные свойства соединений серебра определяются биологической активностью ионов серебра, образующихся при диссоциации соединений серебра в воде. Активность катионов серебра зависит от их биодоступности [8].

Ионы серебра способны блокировать сульфгидрильные группы ферментных систем микроорганизмов, взаимодействуют с молекулами дезоксирибонуклеиновой кислоты, при реакции с белками образуют альбуминаты и т.д., что приводит к угнетению роста и размножения микроорганизмов. Исследования *in vitro* подтверждают гипотезу о том, что серебро может приводить к модификации ДНК, обеспечивая предпосылки к мутациям или ингибированию репликации. Эти изменения приводят к увеличению производства активных форм кислорода и повышению мембранной проницаемости грамотрицательных бактерий, что может потенцировать активность широкого спектра антибиотиков против грамотрицательных бактерий в различных метаболических состояниях, а также восстановить восприимчивость стойких штаммов микроорганизмов к антимикробным препаратам [10].

После открытия в 1881 году немецким акушером, доктором медицины К. Креде противомикробного действия 1 % раствора азотнокислого серебра (AgNO_3) различные соли серебра стали активно применяться, вплоть до изобретения антибиотиков, как сильные антибактериальные средства [5]. В конце XIX – начале XX века был разработан целый ряд субстанций и лекарственных препара-

тов на основе серебра: колларгол, протаргол, альбаргил, эларгол, силаргель, аргосульфат и другие. Некоторые из них с успехом применяются и в настоящее время [6].

Особое внимание ряда ученых сконцентрировано на изучении противомикробных свойств соединений серебра, которые обеспечиваются высвобождением ионов серебра из комплексного соединения [1, 10].

Так, рядом отечественных и иностранных ученых доказана эффективность различных вариантов соединений серебра в отношении широкого спектра бактерий, в том числе *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* и др.

Различия в активности соединений серебра в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий заключается в особенностях строения их клеточной стенки и толщины слоя пептидогликана, который характеризуется отрицательным зарядом и может замедлять действия серебросодержащих соединений [9].

Серебросодержащие соединения получили широкое применение в различных областях гуманной и ветеринарной медицины [3, 6]. Современные технологии позволяют готовить препараты серебра в самых разнообразных лекарственных формах, причем стоимость таких препаратов относительно низкая. Появление на фармацевтическом рынке лекарственных препаратов с серебром, проведение многочисленных исследований по изучению спектра антимикробной активности серебра и его способности потенцировать действие антибиотиков свидетельствуют о перспективности применения лечебных эффектов препаратов на его основе.

Целью данной работы является сравнительное изучение антибактериального действия серебросодержащих соединений (сконструированной субстанции на основе дитиосульфатоаргентата (I) натрия в присутствии иодид-ионов, протаргола и нитрата серебра) в отношении микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*).

Материалы и методы исследований. В условиях кафедры химии имени профессора Ф.Я. Беренштейна УО ВГАВМ была сконструирована субстанция на основе дитиосульфатоаргентата (I) натрия в присутствии иодид-ионов. Для исследований были приготовлены изучаемые серебросодержащие соединения в равных концентрациях ионов серебра 0,1 мг/мл.

Антибактериальную активность серебросодержащих соединений (субстанции на основе дитиосульфатоаргентата (I) натрия в присутствии иодид-ионов, протаргола и нитрата серебра) провели согласно Методическим указаниям МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [7].

В опыте использовали 18–24-часовые агаровые тест-культуры следующих микроорганизмов: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella enterica subsp. enterica* ATCC BAA-2162, *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538.

В пробирки вносили по 2,0 мл мясо-пептонного бульона. В первые лунки каждого ряда с МПБ вносили по 2,0 мл исследуемого соединения с последующим проведением последовательных разведений соединения в МПБ. В первой пробирке концентрация ионов серебра составляла 100 мкг/мл, второй – 50 мкг/мл, третьей – 25 мкг/мл, четвертой – 12,5 мкг/мл, пятой – 6,25 мкг/мл, шестой – 3,125 мкг/мл, седьмой – 1,56 мкг/мл, восьмой – 0,78 мкг/мл. В пробирки с полученными разведениями исследуемых соединений вносили бактериальную суспензию по 80 мкл. Затем пробирки ставили в термостат при 37 °С сроком на 24 часа. Ряд лунок использовали как контроль (содержали только стерильный мясо-пептонный бульон).

Результаты оценивали по наличию роста тест-культур в пробирке. В качестве контроля использовали пробирки с мясо-пептонным бульоном и серебросодержащими соединениями [4, 5].

Результаты исследований. В результате проведенных исследований была доказана существенная антибактериальная эффективность серебросодержащих соединений – протаргола, дитиосульфатоаргентата (I) натрия и особенно нитрата серебра. Это обусловлено тем, что нитрат серебра в растворе находится в ионной форме, однако ионы серебра в протарголе и дитиосульфатоаргентате (I) натрия находятся в частично связанной форме. При этом нитрат серебра имеет очень высокую степень токсичности, а частичное связывание серебра существенно снижает токсичность и в то же время незначительно – антибактериальную активность.

В таблице приведены результаты изучения антибактериальной активности различных разведений серебросодержащих соединений.

Таблица - Антибактериальная активность различных разведений серебросодержащих соединений

Тест-культура	№ пробирки							
	Исследуемая серебросодержащая субстанция							
	1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Staphylococcus aureus</i>	–	–	–	+-	+	+	+	+
<i>Escherichia coli</i>	–	–	–	–	–	–	–	+
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+-	+-	+	+	+	+	+	+
<i>Salmonella enterica subsp. enterica</i>	–	–	–	–	–	–	–	–

Протаргол								
<i>Staphylococcus aureus</i>	–	–	–	+	+	+	+	+
<i>Escherichia coli</i>	–	–	–	–	–	+	+	+
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Salmonella enterica subsp. enterica</i>	–	–	–	–	+	+	+	+
Нитрат серебра								
<i>Staphylococcus aureus</i>	–	–	–	–	–	–	+	+
<i>Escherichia coli</i>	–	–	–	–	–	–	–	+
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	–	–	–	–	–	–	–	+
<i>Salmonella enterica subsp. enterica</i>	–	–	–	+	+	+	+	+

Примечания: «+» - наличие роста; «+-» - слабый рост; «-» - отсутствие роста.

Как следует из представленной таблицы, исследуемые серебросодержащие соединения (субстанция на основе дитиосульфатоаргентата (I) натрия в присутствии иодид-ионов, протаргола и нитрата серебра) обладают антибактериальными свойствами в отношении всех тестируемых микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*). Сконструированная серебросодержащая субстанция оказывает антибактериальное действие в разведениях 10^1 - 10^6 , протаргол - 10^1 - 10^8 , нитрат серебра - 10^1 - 10^5 . Таким образом, опытная серебросодержащая субстанция по антибактериальной активности не уступает протарголу и нитрату серебра.

Заключение. Проведенные исследования антибактериальной активности различных серебросодержащих соединений позволяют сделать следующие выводы:

1. Все исследуемые серебросодержащие соединения (дитиосульфатоаргентат (I) натрия, протаргол и нитрат серебра) оказывают антибактериальное действие в отношении тестируемых микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*).

2. Дитиосульфатоаргентат (I) натрия по своему антимикробному действию не уступает протарголу и нитрату серебра и оказывает выраженную антибактериальную активность в разведениях 10^1 - 10^6 в отношении всех тестируемых микроорганизмов.

3. Дитиосульфатоаргентат (I) натрия можно рекомендовать при конструировании ветеринарных препаратов как высокоактивную антибактериальную экологически безопасную субстанцию.

Литература. 1. Антибактериальная активность коллоидного раствора наночастиц серебра / П. А. Красочко [и др.] // *Global science and innovations 2019 : сборник статей Международной научно-практической конференции* (г. Астана, 18 марта 2019 г.). – Астана : Вобес, 2019. – С. 45–49. 2. Влияние раствора серебра на выживаемость и морфологию популяций патогенных бактерий / И. Б. Павлова [и др.] // *Вестник Российской академии сельскохозяйственных наук*. – 2010. – № 5. – С. 63–66. 3. Гордина, Е. М. Сравнительная оценка антибактериальной активности оксидов серебра с различным содержанием кислорода / Е. М. Гордина, С. А. Божкова, А. А. Ерузин // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2021. – № 2 (128). – С. 23–28. 4. Красочко, П. А. Антибактериальная активность комплексного соединения на основе серебра и йода / П. А. Красочко, М. А. Шиёнок, М. А. Понаськов // *Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»*. – 2020. – Т. 56, вып. 1. – С. 61–64. 5. Красочко, П. А. Антибактериальная активность коллоидного раствора наноразмерных частиц диоксида кремния / П. А. Красочко, Р. Б. Корочкин, М. А. Понаськов // *Ветеринарный журнал Беларуси*. – 2019. – № 2. – С. 41–44. 6. Красочко, П. А. Использование наночастиц серебра и меди при конструировании комплексных ветеринарных препаратов (аналитический обзор) / П. А. Красочко, М. А. Понаськов, Р. Б. Корочкин // *Актуальные проблемы лечения и профилактики болезней молодняка : материалы Международной научно-практической конференции, г. Витебск, 2–4 ноября 2020 г. / УО ВГАВМ ; ред. кол. : Н. И. Гавриченко (гл. ред.) [и др.]*. – Витебск : ВГАВМ, 2020. – С. 63–69. 7. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам : методические указания. – Москва : Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 91 с. 8. Петрицкая, Е. Н. Сравнительная характеристика антибактериального действия препаратов серебра и наносеребра *in vitro* / Е. Н. Петрицкая, Д. А. Розаткин, Е. В. Русанова // *Альманах клинической медицины*. – 2016. – № 2. – С. 110–117. 9. Antibacterial activity of silver and its application in dentistry / J. Talapko [et al.] // *Cardiology and Dermatology. Microorganisms*. – 2020. – № 8 (9). – P. 1400–1415. 10. Silver oxide coatings with high silver-ion elution rates and characterization of bactericidal activity / S. S. Goderecci [et al.] // *Molecules*. – 2017. – № 22 (9). – P. 1487–1502. 11. Silver potentiates aminoglycoside toxicity by enhancing their uptake / M. Herisse [et al.] // *Mol. Microbiol.* – 2017. – V. 105. – P. 115–126. 12. Биомедицинское применение наночастиц серебра (обзор) / Д. Т. Педжепов [и др.] // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 176–187.

Поступила в редакцию 10.03.2023.