

## УДК 544.77.051

ЗЫКОВ В.А., магистрант Фармацевтической химии (БФУ им. И Канта),  
ВАН Е.Ю., к.т.н., доцент (БФУ им. И Канта)  
Научный руководитель — ВАН Е.Ю., к.т.н., доцент (БФУ им. И. Канта)  
г. Калининград

### РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ КОМПОЗИЦИЙ, СОДЕРЖАЩИХ НАНОЧАСТИЦЫ ЦИНКА И МЕДИ

Появление антибиотиков в прошлом веке стало настоящим прорывом в медицинской практике. Этот вид медикаментов спас миллионы жизней и предотвратил ещё больше личных трагедий. Некоторое время даже казалось, что настала «золотая эпоха» медицины, в которую наконец будут побеждены все поражающие человека болезни. Открытие новых высокоэффективных антибиотиков всё сильнее кружило голову медицинскому сообществу, дразня их открывающимися перспективами — и приводя к бесконтрольному назначению не до конца изученных веществ.

Однако бездумное, нерегулярное или необоснованное применение антибиотиков в результате привело к весьма серьёзной проблеме. Уже с 70-х годов прошлого столетия стали появляться сообщения о появлении антибиотико-резистентных штаммов микроорганизмов [1]. По некоторым прогнозам, потери мирового ВВП, ассоциированные с антибиотикорезистентностью, к 2050 году могут составить около ста триллионов долларов США; в то же время потери в человеческом эквиваленте будут, вероятно, достигать 10 миллионов жизней в год. На текущий момент ежегодно фиксируется около 700 000 смертей, связанных с антибиотико-резистентными микроорганизмами [2].

Уже в обозримом будущем антибиотико-резистентные микроорганизмы, присутствующие в стационарах, могут сделать опасными множество видов оперативного вмешательства (операции на кишечнике, кесарево сечение, замену суставов), а также лечение, связанное с угнетением иммунной системы, — например, химиотерапию онкологических заболеваний. При этом стоит отметить, что выявление инфекций, инициированных резистентными к антибиотикам микроорганизмами, у пациентов вне стационара уже становится вполне обычным явлением; число подобных случаев неуклонно растет. Так, рост устойчивости к пенициллину и макролидам впервые продемонстрировали именно возбудители внебольничной инфекции верхних дыхательных путей — пневмококки [3]. А в настоящее время в Российской Федерации, согласно данным онлайн-платформы AMRmap, устойчивость пневмококков к макролидным препаратам и кишечной палочке — к ингибиторозащищенным аминопенициллинам уже превышает 30 и 45 % соответственно [4].

О том, что проблема вызывает обеспокоенность у всего мирового сообщества, говорит как минимум сам факт принятия Глобального плана

действий по борьбе с устойчивостью к антимикробным препаратам, произошедшего на 68-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2015 года.

Проблема антибиотикорезистентности может решаться несколькими различающимися путями. Одним из вариантов — разработка новых поколений антибиотиков. Увы, период от поиска молекулы до выхода препарата на рынок может растянуться на 5 лет (и даже дольше). Микроорганизмы приспосабливаются быстрее, чем появляются новые лекарства, и пока что учёные безнадежно проигрывают в этой гонке. Здесь ситуацию может отчасти выпрямить прежде всего усиление контроля над применением антибиотиков, целесообразностью их назначения и длительностью применения.

Другим путём решения рассматриваемой проблемы (или, по меньшей мере, частью комплекса решений) может стать поиск альтернативных путей уничтожения патогенных микроорганизмов. Интересные и перспективные данные в этом направлении были получены при изучении наночастиц металлов и их соединений. Причем сфера применений бактерицидных свойств этих частиц достаточно широка — от разработки покрытий с биоцидными свойствами до создания противомикробных препаратов.

К преимуществам наночастиц относится тот факт, что их размеры сравнимы с размером большинства биологических молекул; именно это позволяет эффективно применять их в исследованиях. Способность металлических наночастиц вступать в реакции с образованием свободных радикалов, умеющих разрушать клеточные элементы, вероятней всего, является основным биоцидным механизмом. Это дает возможность использовать их в качестве бактерицидных и противоопухолевых средств [5].

Также к преимуществам наночастиц металлов следует отнести и их биосовместимость, т.е. способность встраиваться в организм без выраженных побочных явлений и вызывать необходимые реакции организма для достижения терапевтического эффекта [6].

Если рассматривать уже изученные и подтвержденные свойства наночастиц металлов и их соединений, то можно выделить следующие особенности для ряда веществ.

— Наночастицы золота. По подтвержденным данным, обладают нецитотоксичностью, неимуногенностью и биосовместимостью, что делает возможным их применение в медицине [7]. Также была подтверждена и способность наночастиц золота увеличивать бактерицидную активность аминогликозидных антибиотиков на культурах микроорганизмов [8].

— Наночастицы оксида магния. Подтверждены их антимикробные и транспортные свойства. Благодаря уникальной пористой структуре наночастицы оксида меди могут адсорбировать и удерживать большое количество элементарного брома и хлора [9], такие комплексы обладают выраженной бактерицидной активностью [10].

— Наночастицы оксида меди. Имеют доказанные бактерицидное [11] и репарирующее свойства. Ранозаживляющее действие обусловлено тем, что

поступление частиц меди в ткани активизирует процессы регенерации тканей организма [12].

— Наночастицы оксида цинка. Достоверно имеют фунгицидную и антибактериальную активность [13] при небольших концентрациях.

Вследствие вышесказанного нам представляется перспективным исследование различных композиций наночастиц металлов и их соединений для усиления и дополнения свойств друг друга. В частности, интересна композиция, построенная на базе наночастиц оксида цинка и оксида меди. Сочетание выраженных бактерицидных и фунгицидных свойств оксида цинка с бактерицидными и ранозаживляющими свойствами оксида меди открывает перспективу использования ее в виде средства для наружного применения в таких областях медицины, как хирургия, травматология, комбустиология, офтальмология, урология, проктология и т.д.

Основными методами получения композиций наночастиц металлов являются химический метод, конденсационный «зеленый» синтез с использованием экстрактов растений, а также физический метод [14].

Химический метод построен на принципе восстановления ионов металлов из водных растворов их солей при непосредственном участии поверхностно-активных веществ, выполняющих функции восстановителя и стабилизатора частиц металлов [15]. В качестве примера восстановителей можно привести, в частности, гидразин, цитрат натрия, тетрагидроборат натрия и т.п. [16]. Таким образом, схему восстановления наночастиц металла из раствора его соли можно представить следующим образом:



«Зеленый» метод основан на восстановлении ионов металлов из водных растворов их солей с помощью экстрактов растений. При этом вещества, входящие в экстракт, одновременно могут являться и стабилизирующими (кэппирующим) агентом [17].

К преимуществам «зеленого» синтеза можно отнести следующие факты:

- подобный подход экологичен (в процессе такого синтеза не используются токсические вещества);
- биологический компонент сам по себе действует как восстановитель и кэппирующий агент, что снижает общую стоимость процесса синтеза;
- внешние экспериментальные условия (такие как высокая температура и высокое давление) не требуются, что приводит к энергосбережению в ходе процесса синтеза;
- «зелёный» синтез может использоваться при крупномасштабном производстве наночастиц;
- отходы минимизируются или нивелируются вовсе.

Экстракты, полученные из растений, обладают как восстанавливющим, так и стабилизирующим (кэппирующим) действием. Конечно же, состав и концентрация фитохимических веществ в растениях являются важными

факторами в продуктивности синтеза. Основными веществами, необходимыми для восстановления наночастиц, являются флавоноиды, терпеноиды, сахара, кетоны, альдегиды, карбоновые кислоты и амиды. Процесс образования наночастиц с помощью растительного экстракта можно представить тремя основными фазами: активации (восстановление ионов металлов), роста (конгломерация частиц, Оствальдовское созревание) и конечной фазой (принятие наночастицами окончательной формы).

Размеры и форму частиц можно варьировать изменением значений pH, температуры, концентрации исходных веществ и времени реакции [18].

Для создания антибактериальных композиций наночастиц металлов и их соединений возможно также применение комбинации из вышеперечисленных методов. Например, можно сочетать «зеленый» синтез наночастиц оксида цинка [19] и химическое восстановление наночастиц оксида меди с последующим смешиванием их в золе с целью более точного дозирования.

При синтезе целесообразно применять экстракты эндемичных лекарственных растений, так как последние имеют выраженный алкалоидный состав и другие элементы, способные не только усилить бактерицидное действие антибактериальной композиции, но и придать конечному продукту дополнительные свойства (к примеру, обволакивающие, противовоспалительные и т.д.).

Таким образом, в настоящей статье нами было предложено использовать бактерицидные свойства наночастиц металлов и их соединений как альтернативу антибиотикам или дополнение к ним. Здесь нами также описана целесообразность «сборки» наночастиц различных металлов и их соединений в комплексы с целью суммирования их свойств. В работе предложены варианты синтеза наночастиц металлов, их соединений и композиций с другими металлами, а также рассмотрены их преимущества в промышленном производстве.

#### Список литературы:

1. Козлов Р.С., Голуб А.В. ОСТАНОВИТЬ ТЕМПЫ РОСТА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ СЕГОДНЯ - ДАТЬ ШАНС НА ВЫЖИВАНИЕ ЧЕЛОВЕЧЕСТВА ЗАВТРА // КМАХ. 2019. №4.
2. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. – 2016.
3. Kozlov R. S. Pneumococci: lessons of the past–look in the future //Smolensk: IACMAC. – 2010.
4. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т.23, №2. – С. 198-204. DOI: 10.36488/cmac.2021.2.198-204

5. Бабушкина И. В. и др. Изучение действия наночастиц сплава металлов на клинические штаммы *Pseudomonas aeruginosa* //Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2008. – №. 7. – С. 87-90.
6. Samia A. C. S., Dayal S., Burda C. Quantum dot-based energy transfer: perspectives and potential for applications in photodynamic therapy //Photochemistry and photobiology. – 2006. – Т. 82. – №. 3. – С. 617-625.
7. Мацакова Е. Г., Симакова Д. И. Наночастицы, проявляющие антибактериальные эффекты: свойства, получение, механизм действия, применение //Российские нанотехнологии. – 2020. – Т. 15. – №. 2. – С. 238-243.
8. Burygin G. L. et al. On the enhanced antibacterial activity of antibiotics mixed with gold nanoparticles //Nanoscale research letters. – 2009. – Т. 4. – С. 794-801.
9. Huang L. et al. Controllable preparation of Nano-MgO and investigation of its bactericidal properties //Journal of inorganic biochemistry. – 2005. – Т. 99. – №. 5. – С. 986-993.
10. Richards R. et al. Consolidation of metal oxide nanocrystals. Reactive pellets with controllable pore structure that represent a new family of porous, inorganic materials //Journal of the American Chemical Society. – 2000. – Т. 122. – №. 20. – С. 4921-4925.
11. Захарова О. В. и др. Биологические эффекты воздействия свежеприготовленных и суточных водных дисперсий наночастиц меди и оксида меди на бактерии *E. coli* //Российские нанотехнологии. – 2018. – Т. 13. – №. 3-4. – С. 69-75.
12. Рахметова А. А. и др. Ранозаживляющее действие мазей с различным содержанием наночастиц меди //Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2011. – №. 4. – С. 139-142.
13. Liu Y. et al. Antibacterial activities of zinc oxide nanoparticles against *Escherichia coli* O157: H7 //Journal of applied microbiology. – 2009. – Т. 107. – №. 4. – С. 1193-1201.
14. Ван Е. Ю., Градов А. Е. Методы синтеза биметаллическихnanoструктур //Химия и химическая технология: достижения и перспективы. – 2020. – С. 20.1-20.4.
15. Ван Е. Ю., Градов А. Е., Ильина Е. А. Изучение влияния золя наночастиц серебра на ЭДС гальванического элемента Якоби-Даниэля //Современные инновационные технологии подготовки инженерных кадров для горной промышленности и транспорта. – 2020. – №. 1. – С. 159-167.
16. Коршунов А. В. и др. Влияние дисперсного состава золей серебра и золота на их электрохимическую активность //Известия Томского политехнического университета. Инжиниринг георесурсов. – 2010. – Т. 317. – №. 3.
17. Зыков В.А., Ван Е.Ю. НАНОЧАСТИЦЫ – «ЗЕЛЕНЫЙ» СИНТЕЗ. // VI Международный молодежный экологический форум. – 2022. – С. 410.1-410.4.
18. Suwanboon S. Structural and optical properties of nanocrystalline ZnO powder from sol-gel method //Science Asia. – 2008. – Т. 34. – №. 1. – С. 31-34.

19. Manokari M., Ravindran C. P., Shekhawat M. S. Production of zinc oxide nanoparticles using aqueous extracts of a medicinal plant *Micrococca mercurialis* (L.) Benth //World Scientific News. – 2016. – Т. 30. – С. 117-128.