

Как правило, антикоагулянты назначаются на неопределенно долгий срок, в связи с чем высока вероятность возникновения клинических ситуаций, при которых встает вопрос о прекращении антикоагулянтного эффекта препарата. В настоящее время рекомендуется отдавать предпочтение прямым оральным антикоагулянтам в связи с их достоинствами – лучшим профилем безопасности, фиксированной дозировкой, меньшим количеством пищевых взаимодействий. Несомненными достоинствами также являются быстрое начало, прогнозируемое окончание действия и отсутствие необходимости в рутинном лабораторном мониторинге.

Анализ проведенных расчетов показал, что, хоть молекула ривароксабана и обладает более выраженной биологической активностью по сравнению с гепарином, варфарином и фондапаринуксом, но, все же, ее антиоксидантные свойства выражены слабо.

ЛИТЕРАТУРА

1. Graff, J. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment / J. Graff, S. Harder // Clin Pharmacokinet. – 2013. – Vol. 3 – P. 243-254.
2. Зубаиров, Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д. М. Зубаиров. – 2-е изд. – Казань: ФЭН, 2000. – 367 с.
3. Rosenberg, A. Major Bleeding Risk During Anticoagulation with Warfarin, Dabigatran, Apixaban, or Rivaroxaban / A. Rosenberg // J Manag Care Spec Pharm. – 2017. Vol. 3, № 2. – P. 2-5.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИВИНИЛСПИРТОВОЙ ПЛЁНКИ С ПОЛИАНИЛИНОМ И ОКСИДОМ ТИТАНА В ОТНОШЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КУЛЬТУР

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF POLYVINYL ALCOHOL FILM WITH POLYANILINE AND TITANIUM OXIDE AGAINST DIFFERENT BACTERIAL CULTURES

Е. Е. Скидан, Н. В. Богданова

L. Skidan, N. Bogdanova

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени
А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
skidanlizaveta@gmail.com*

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus*

В работе проведена оценочная проверка ПВС плёнки с полианилином и оксидом титана на антибактериальную активность в отношении различных бактериальных культур.

In this work, an evaluation test of polyvinylalcohol film with polyaniline and titanium oxide for antibacterial activity against different bacterial cultures was carried out.

Ключевые слова: антибактериальная активность, полианилин, оксид титана, пенициллин, диско-диффузионный анализ.

Keywords: antibacterial activity, polyaniline, titanium oxide, penicillin, disk diffusion analysis.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-262-265>

В настоящее время антибиотикорезистентность является глобальной проблемой, связанной с недостаточным контролем инфекционных заболеваний, малой осведомленностью населения о вреде бесконтрольного применения антибиотических препаратов. Многие микроорганизмы развивают устойчивость к веществам, обладающим антибактериальной активностью. Чем больше микроорганизмов развивают устойчивость к антибиотикам, тем больше растет потребность в новых сильных антибактериальных веществах. Поэтому перед учеными стоит задача поиска и разработки новых антибактериальных веществ.

Проводятся исследования антибактериальной активности наночастиц серебра, а также материалов на основе полианилина и поливинилового спирта. В дальнейшем такие вещества могут быть использованы в различных отраслях медицины, пищевой промышленности, химической промышленности. Плёнки на основе поливинилового спирта также могут использоваться в медицине в качестве гидрогелевых композиций при лечении ран. Их использование позволяет повысить эффективность лечения длительно незаживающих ран. При помощи гидрогелевых повязок можно воздействовать на механизмы раневого процесса, предотвращая негативное влияние инфекций и гипоксии.

Одним из способов борьбы с антибиотикорезистентностью является поиск новых веществ с антибактериальной активностью. Ионы серебра являются одним из таких веществ. Антибактериальный эффект ионов серебра был известен на протяжении веков, поскольку древние греки использовали серебро для лечения болей в животе или заживления ран. В настоящее время он используется на поверхностях в больницах для снижения внутрибольничной заболеваемости. Он также широко используется в системах очистки воды, таких как контуры горячего водоснабжения больниц, бассейны и системы подачи питьевой воды. Ионы серебра были идентифицированы как высокоэффективные антибиотики различных классов. Наконец, наночастицы серебра в настоящее время относятся к числу наиболее широко коммерциализируемых наноматериалов, используемых в медицинских и бактерицидных продуктах. Несмотря на широкое использование, механизм, лежащий в основе антимикробной активности ионов серебра, до конца не изучен.

В 2007 г. была исследована способность ионов серебра усиливать действие антибиотиков. Сообщалось, что серебро усиливает действие бактерицидных антибиотиков как в лабораторных условиях, так и на животных моделях. Были протестированы три основных класса бактерицидных антибиотиков в отношении *E.coli*, т.е. бета-лактамы (ампициллин), воздействующие на синтез клеточной стенки, фторхинолоны (офлоксацин), воздействующие на репликацию и репарацию ДНК, аминогликозиды (гентамицин), связывающие рибосомы и вызывающие неправильную трансляцию белка. Во всех этих случаях наблюдалась значительно повышенная антимикробная активность. Более точный анализ показал, что наибольший синергетический эффект был обнаружен при сочетании гентамицина и серебра.[2, 3]

Позже был протестирован расширенный набор бактерицидных и бактериостатических антибиотиков, включая тетрациклин и хлорамфеникол. Согласно изменениям значений минимальной ингибирующей концентрации (МИК), серебро оказалось наиболее эффективным с аминогликозидами (гентамицин, канамицин, стрептомицин), так как значение МИК снизилось более чем в 10 раз.[4,5]

В одном из исследований был успешно синтезирован новый нанокompозит на основе полианилина/поливинилового спирта/Ag (полианилин/ПВС/Ag). Антибактериальную активность полученного нанокompозита оценивали в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* и грамотрицательных кишечных палочек (*E.coli*) методом диффузии на бумажных дисках. Антибактериальное исследование показало, что композит полианилин/ПВС не обладал очень хорошей антибактериальной активностью, но было обнаружено, что нанокompозиты полианилин/ПВС/Ag эффективны против обоих штаммов бактерий.

Для ускорения заживления поврежденных тканей был изготовлен проводящий каркас из электроформованных нановолокон, содержащий проводящий полимер полипиррола. Возможно, его будут использовать в медицине, т.к. он имеет подходящие механические свойства каркасов для применения в различных тканях, включая кожу, нервы, сердечную мышцу и т.д.

Плёнки на основе поливинилового спирта также находят широкое применение в качестве биоразлагаемых упаковочных материалов. Такие пленочные материалы обладают хорошими барьерными свойствами и могут использоваться в отраслях медицины, пищевой или химической промышленности.[1]

В качестве исследуемых веществ были использованы плёнки, разработанные в лаборатории оптических анизотропных плёнок института химии новых материалов НАН Беларуси с последующим нанесением на них полианилина.

Цель исследования: изучение антибактериальной активности поливинилспиртовых плёнок с полианилином.

В основу работы был положен диско-диффузионный метод. Диско-диффузионный метод – полуколичественный метод определения группы антибиотиков или веществ, активных в отношении патогенных микроорганизмов.

При проведении данного анализа используются стандартные диски диаметром 6,25 мм, представляющие собой фильтровальный картон, пропитанный исследуемым веществом или антибиотиком в определенной концентрации.

Диски вырезались из стерильного фильтровального картона, затем размещались на стеклянной чашке Петри. На поверхность диска при помощи дозатора наносилось по 10 мкл соединения в концентрации 40 мг/мл. Затем диски находились в стерильном боксе до полного высыхания. После просушки диски были перемещены в эппендорфы для дальнейшего использования.

Для диско-диффузионного анализа необходимо посеять бактериальные культуры методом Дригальского (рисунок 1). Посев газонем происходит на питательную среду Mueller Hilton Agar.

Для приготовления агара для культивирования необходимо сделать навеску из 38,0 г препарата и размешать в 1 л дистиллированной воды, кипятить 15 мин до полного растворения агара и остудить до 45-50°C. Затем агар можно разливать по стерильным чашкам Петри. После застывания среды чашки подсушить при комнатной температуре в течении 40-60 мин.

Посев газонем производится в стерильных условиях. Берем пять пробирок, в каждую добавляем по 1мл физраствора (РУП «Белмедпрепараты», РБ) (NaCl 9%). Для забора бактериологического материала берем подготовленные ранее чашки с культурами. Прокаленной над пламенем горелки бактериологической петлей, предварительно остудив, берем небольшое количество материала и переносим в пробирку с физраствором. Затем бактериологическую петлю прокаливаем над пламенем горелки и производим забор повторно. Проверяем раствор по стандарту мутности. Данные манипуляции производим с каждой культурой клеток.

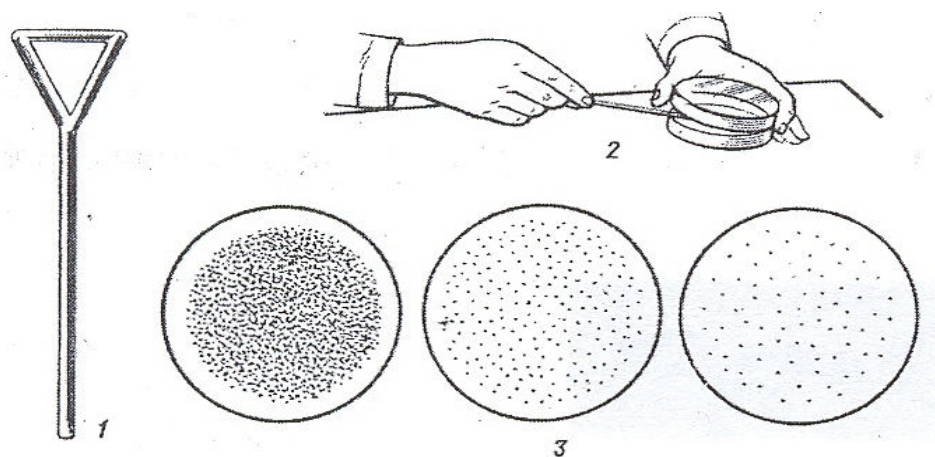


Рисунок 1 – Посев методом Дригальского

На поверхность агара наносим по 30 мкл бактериологической суспензии. Шпатель Дригальского окунаем в этиловый спирт и прокалываем над пламенем горелки. После остывания распределяем суспензию по всей поверхности агара. Излишки сливаем и просушиваем при комнатной температуре 20-30 мин. Затем стерильным пинцетом раскладываем диски с исследуемым веществом на поверхность газона (дополнительно на диск наносим по 10 мкл раствора с исследуемым веществом), на расстоянии 2 см друг от друга, закрываем чашки и инкубируем в термостате 12-24 ч при 34°C.

При проведении диско-диффузионного анализа в качестве контрольного диска с антибиотиком использовались пенициллин, ванкомицин и амоксициллин. Также на чашке располагается контрольный диск без нанесенного на него вещества.

Для проверки биологической активности исследуемого соединения были отобраны пять культур микроорганизмов: *S. lutea*, *St. aureus*, *B. cereus*, *E. coli*, *P. mirabilis*.

Sarcina lutea — микроорганизм рода сарцин. Относится к грамположительным коккам, образующим на агаре крупные желтоватые колонии.

Сарцины являются спорофитами, обычно неподвижны, условно патогенны. Встречаются в почве, воде, воздухе и живых организмах. Многие представители этого рода являются частью микрофлоры человека и обитают на коже и в толстом кишечнике. Усиливают патогенное действие болезнетворных бактерий.

Staphylococcus aureus – вид шаровидных грамположительных бактерий из рода стафилококков. Приблизительно 25–40 % населения являются постоянными носителями этой бактерии, которая может сохраняться на кожных покровах и слизистых оболочках верхних дыхательных путей.

Золотистый стафилококк до сих пор является одной из четырех наиболее частых причин внутрибольничных инфекций, часто вызывая послеоперационные раневые инфекции. Он может вызывать широкий диапазон заболеваний, начиная с лёгких кожных инфекций, до смертельно опасных заболеваний: пневмония, менингит, сепсис и т.д.

Bacillus cereus – вид грамположительных, спорообразующих почвенных бактерий. Вызывает токсикоинфекции у человека. Растёт на простых питательных средах, образует плоские, слегка вогнутые, матовые колонии.

Вызывает пищевые токсикоинфекции у человека, включая рвотный и диарейный синдром, продуцирует энтеротоксины. Диарейный синдром вызывается высокомолекулярным пептидным токсином, тогда как рвотный синдром вызывается низкомолекулярным термостабильным токсином.

Escherichia coli – вид грамотрицательных палочковидных бактерий, широко распространённых в нижней части кишечника теплокровных животных. Большинство штаммов *E. coli* являются безвредными, однако существуют штаммы, способные вызывать тяжёлые пищевые отравления у людей и животных.

Proteus mirabilis – грамотрицательная палочковидная бактерия. Проявляет уреазную активность.

Результаты, полученные после инкубирования, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Активность исследуемого вещества в отношении бактериальных культур

Культура	E.Coli	St.Aureus	B.Cereus	P.Mirabilis	S.Lutea
Исследуемые вещества	Чувствительность				
Контроль	Устойчив	Устойчив	Устойчив	Устойчив	Устойчив
Пенициллин	Устойчив	Устойчив	Чувствителен	Устойчив	Устойчив
Ванкомицин	Чувствителен	Чувствителен	Чувствителен	Чувствителен	-
Амоксициллин	-	-	-	-	Чувствителен
4Б	Чувствителен	Устойчив	Чувствителен	Чувствителен	Чувствителен

По результатам исследования чувствительными к исследуемому веществу оказались грамположительные культуры *S. Lutea*, *B. Cereus* и грамотрицательные *E. Coli*, *P. Mirabilis*. Культуры считались чувствительными при диаметре зон задержки роста от 16 мм и больше.

Несоблюдение правил применения антибиотиков увеличивает опасность распространения устойчивых к антибиотикам штаммов бактерий и проявлению такого свойства, как антибиотикорезистентность.

Нехватка новых антибиотиков ставит под угрозу усилия по сдерживанию распространения антибиотикорезистентных инфекций, в связи с чем активно ведутся поиски новых антибактериальных веществ. Исследование, результаты которого представлены в этой работе, направлено на изучение антибактериальных свойств поливинилспиртовых плёнок с полианилином и наночастицами, которые в дальнейшей перспективе могут быть использованы в качестве антибактериальных веществ в медицине и различных отраслях промышленности, таких как, например, пищевая и химическая.

ЛИТЕРАТУРА

1. Черная А.И., Шульга О.С., Арсеньева Л.Ю., Кобилинский С.М. Упаковочные биodeградебельные пленки на основе поливинилового спирта / А.И. Черная. Упаковка. – No 6. – 2016. – С. 32-35.
2. Barras F, Aussel L, Ezraty B. 2018. Silver and antibiotic, new facts to an old story. *Antibiotics* 7:1–10.
3. Brochado A.R., Telzerow A., Bobonis J., Banzhaf M., Mateus A., Selkrig J., Huth E., Bassler S., Beas J.Z., Zietek M., et al. Species-specific activity of antibacterial drug combinations. *Nature*. 2018;559:259–263. doi: 10.1038/s41586-018-0278-9.
4. Jakobsen V., Viganor L., Blanco-Fernández A., Howe O., Devereux M., McKenzie C.J., McKee V. Tetrameric and polymeric silver complexes of the omeprazole scaffold; synthesis, structure, in vitro and in vivo antimicrobial activities and DNA interaction. *J. Inorg. Biochem.* 2018;186:317–328. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2018.05.018.
5. Morones-Ramirez J.R., Winkler J.A., Spina C.S., Collins J.J. Silver enhances antibiotic activity against gramnegative bacteria. *Sci. Transl. Med.* 2013;5:1–11. doi: 10.1126/scitranslmed.3006276.

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ, ЭЛЕКТРОННАЯ СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ПИРИМИДИНА НА ОСНОВЕ ЗАМЕЩЕННОГО ХАЛКОНА

QUANTUM CHEMICAL MODELING, ELECTRONIC STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF A NEW PYRIMIDINE DERIVATIVE BASED ON SUBSTITUTED CHALCONE

А. А. Августинович, С. Н. Шахаб, Л. Ф. Подобед

A. A. Augustinovich, S. N. Shahab, L. F. Podobed

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
avgnastya@mail.ru

International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

В настоящей работе проведено квантово-химическое моделирование 4-(2-бромфенил)-6-(2,4-бромфенил)-N-(2-метил-5-нитрофенил)пиримидин-2-амин с использованием метода теории функционала плотности (DFT/B3LYP) с базисом MidiX. Исследована электронная структура соединения. Рассчитаны электронные свойства, такие как E_{HOMO} и E_{LUMO} , а также ширина запрещенной зоны, как основной параметр биологической активности органических соединений.

In this work, a quantum chemical simulation of 4-(2-bromophenyl)-6-(2,4-bromophenyl)-N-(2-methyl-5-nitrophenyl) was performed pyrimidine-2-amine using the density functional theory (DFT/B3LYP) method with a MidiX basis. The electronic structure of the compound has been investigated. Electronic properties such as ENOMO and ELUMO, as well as the band gap width as the main parameter of the biological activity of organic compounds, have been calculated.

Ключевые слова: квантово-химическое моделирование, электронная структура, биологическая активность, HOMO, LUMO.

Keywords: quantum chemical modeling, electronic structure, biological activity, HOMO, LUMO.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-265-268>