

¹Степин С. Г., ²Журба В. А., ²Гласкович А. А., ³Дикусар Е. А.

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

*¹ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
² Витебская государственная академия ветеринарной медицины,
³ Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси*

Металлы и их соединения используются в медицине с древнейших времен. К числу таких лекарственных средств относятся лекарственные средства на основе серебра. Врачи-алхимики Ян-Баптист ван Гельмонт и Франциск де ла Бое

Сильвий применяли нитрат серебра (ляпис) еще в XVII веке. В 1902 г. немецкий химик Карл Пааль синтезировал колларгол, состоящий из мелкодисперсного серебра, стабилизированного альбумином. Аналогичными свойствами обладает и протеинат серебра (протаргол), современное лекарственное средство сиалор. Кроме этого, в настоящее время в медицине используются следующие серебро-содержащие лекарственные средства: повииаргол, 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]. Соединения лантана являются перспективными лекарственными средствами. Фосренол (карбонат лантана) используется для лечения гиперфосфатемии, комплекс нитрата лантана с триэтиленгликолем (гликолан) является эффективным бактерицидным, ранозаживляющим, регенерирующим, обезболивающим средством.

Цель: синтез и исследование потенциальных лекарственных средств, содержащих серебро, медь, железо, цинк, лантан.

В качестве объектов исследования использовали мелкодисперсное серебро, полиакрилат серебра, полиакрилат меди, комплексы хлорида, сульфата и ацетата меди (II) с 2-[3-алкокси-4-(гидрокси, алкокси, ацилокси)фенил]-1*H*-бензимидазолами, оксид цинка, оксид железа (III), сложные эфиры диоксима 1,1¹-диацетилферроцена, комплекс нитрата лантана с триэтиленгликолем.

Мелкодисперсное серебро получено фотокаталитическим методом, полиакрилат серебра — взаимодействием полиакриловой кислоты с соединениями серебра, полиакрилат меди — взаимодействием полиакриловой кислоты с соединениями меди, оксид цинка — взаимодействием растворимых солей цинка с раствором цинката натрия, оксид железа (III) — взаимодействием раствора нитрата железа (III) с раствором аммиака [4], сложные эфиры диоксима ферроцена синтезированы взаимодействием диоксима диацетилферроцена с хлорангидридами кислот [5], медные комплексы бензимидазола синтезированы по методике, описанной в работе [6], комплекс нитрата лантана с триэтиленгликолем синтезирован по оригинальной методике [7]. Ряд полученных соединений модифицировали обработкой ультразвуком, ультрафиолетовым излучением и СВЧ-излучением. Для испытаний использовали образцы растворов, дисперсий или бинты с нанесенными на них лекарственными средствами.

Известные методики синтеза лекарственных средств на основе мелкодисперсного серебра имеют ряд недостатков. Колларгол и протаргол имеют низкую стабильность и могут храниться непродолжительное время. Технология синтеза повииаргола 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 получают по более простой технологии по сравнению с известными. Мелкодисперсное серебро получено одностадийным фотокаталитическим синтезом, акрилаты серебра и меди получены по оригинальной методике, не требующей очистки лекарственных средств, комплекс нитрата лантана синтезирован по методике, исключая применение токсичных растворителей.

Мелкодисперсное серебро, полиакрилат серебра, полиакрилат меди, 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. Наиболее высокая активность наблюдалась у бинтов, обработанных мелкодисперсным серебром.

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 1,1¹-диацетилферроцена проявили высокую фунгицидную активность, полностью ингибируя рост мицелия штаммов грибов *Alternaria alternate*, *Fusarium oxysporum*, *Mucor sp.*, *penicillum lividum*.

Особый интерес вызывает ранозаживляющее действие комплекса нитрата лантана с триэтиленгликолем. По данным российских ученых, комплекс имеет выраженную абсорбирующую активность, низкую токсичность, хорошую проницаемость в ткани, отсутствие раздражающего действия. При быстром нанесении комплекса на поврежденные участки исчезает покраснение и воспаление, пузырьки с серознофиброзным содержимым не появляются. Действие комплекса объясняется повышением фагоцитарной активности лейкоцитов крови и антимикробной активностью лантана. Происходит быстрое очищение раны от патогенных микроорганизмов, причем комплекс не препятствует доступу кислорода в зону ранения. При лечении ожогов фаза воспаления продолжается не более 5 суток, сроки заживления ран не превышают 10 суток. Наблюдается значительное снижение микробной обсемененности раневых поверхностей, уменьшение воспалительных реакций, сокращение сроков воспалительного процесса, сокращение сроков полного заживления ран. Кроме этого комплекс рекомендуют для профилактики обморожений и обветриваний, обработки гнойничковых повреждений кожи, трещин ступней, сосков молочных желез у женщин, ран и ссадин, лечения лучевых повреждений кожи, гигиенической очистки кожи, защиты кожи от воздействия токсичных химикатов и агрессивных сред.

Выводы. Синтезированы потенциальные лекарственные средства: мелкодисперсное серебро, полиакрилат серебра, полиакрилат меди, комплексы солей

меди с 2-[3-алкокси-4-(гидрокси, алкокси, ацилокси)фенил]-1*H*-бензимидазолами, оксид цинка, оксид железа (III), сложные эфиры диоксима 1,1¹-диацетилферроцена, комплекс нитрата лантана с триэтиленгликолем и исследована их биологическая активность.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Серебро* в медицине / Е. М. Блажитко [и др.]. Новосибирск : Наука-Центр, 2004. 254 с.
2. *Машковский, М. Д.* Лекарственные средства / М. Д. Машковский. М. : Новая Волна, 2014. 1216 с.
3. *К токсикологии* хирургической губки «Феракрил» / Г. Г. Юшков [и др.] // Токсикологический вестник. 2008. № 6. С. 20–23.
4. *Стёпин, С. Г.* Бактерицидная активность бинтов модифицированных мелкодисперсными металлами и их соединениями / С. Г. Стёпин, В. А. Журба, И. С. Алексеев // Вестник фармации. 2015. № 3. С. 81–85.
5. *Синтез* сложных эфиров диоксима 1,1¹-диацетилферроцена / Н. А. Жуковская [и др.] // ЖОХ. 2009. Т. 79. Вып. 8. С. 1301–1303.
6. *Дикусар, Е. А.* Синтез медных комплексов производных бензимидазола / Е. А. Дикусар, В. И. Поткин, С. Г. Стёпин // Вестник ВГТУ. 2011. Вып. 20. С. 132–137.
7. *Стёпин, С. Г.* Средство для лечения ожогов, инфекций и повреждений кожи / С. Г. Стёпин // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 69-й науч. сессии сотр. университета, 29–30 января, 2014. С. 193–194.