



## Конкурс для школьников «Гениальные мысли» Автореферат проекта призера II степени

**Название работы – Создание и использование антибактериального пластыря на основе наночастиц серебра.**

**Автор – Габдрахманов Руслан Марселевич, 10 класс, ГБОУ Школа № 1575, г. Москва.**

**Руководитель – Чопорова Жанна Владиславовна, учитель физики, зав. кафедрой естественных наук, ГБОУ Школа № 1575, г. Москва.**

### **Основная идея работы, цели, задачи**

Заживление ран, трофических язв и ожогов в настоящее время является актуальной проблемой [1]. Интерес и постоянное внимание к этой проблеме обусловлены не только тяжелым течением раневого процесса, но и сохранением тенденции к увеличению количества длительно текущих и рецидивирующих процессов [1]. Для лечения подобных, а также инфекционных заболеваний принято использовать антибиотики, но главной проблемой таких методов лечения является появление резистентности у микроорганизмов к данным лекарственным средствам [2-4]. В связи с этим, всё более актуальной становится разработка новых противомикробных препаратов, в том числе содержащих наночастицы. Особое внимание среди препаратов, содержащих наноматериалы заслуживают наночастицы серебра. По литературным данным [5], наночастицы серебра имеют широкий спектр действия, что свидетельствует о возможности их применения в составе лекарственных препаратов в различных направлениях медицины, таких как: стоматология, дерматология, гинекология. Среди всех металлов серебро оказывает наиболее сильный бактерицидный, фунгицидный и противовирусный эффект [5]. Бактерицидный эффект этого металла в 1750 раз сильнее действия той же концентрации карболовой кислоты, в 3,5 раза сильнее действия сулемы. Серебро обладает более мощным антимикробным эффектом, чем пенициллин и некоторые другие антибиотики, оказывает губительное действие на антибиотик устойчивые штаммы бактерий [1], а также не способствует появлению резистентных штаммов [2, 3].

*Цель работы:* создать антибактериальный пластырь, основываясь на результатах исследования антимикробного эффекта фармацевтической субстанции Повиаргол.

### *Задачи работы:*

1. Из химических реактивов (нитрат серебра, поливинилпирролидон, дистиллированная вода) приготовить препарат Повиаргол.
2. Провести эксперименты по выявлению минимальной дозировки активного вещества (наносеребра) при различных концентрациях: 0.25%, 0.5%, 1%, 3%, 5% препарата Повиаргол на различных бактериях.
3. Сравнить препарат Повиаргол с другими аналогами (Диоксидин, Хлоргексидин), имеющимися в продаже.
4. Создать набухающий пластырь (на гидроколлоидной основе с использованием этиленгликоля) с добавлением Повиаргола.
5. Создать набухающий пластырь с использованием глицерина, изменив состав гидроколлоидной массы с добавлением Повиаргола.

*Объект исследования – Пластырь на гидроколлоидной основе с добавлением Повиаргола. Наш продукт представляет собой полимерную композицию наночастиц металлического серебра, стабилизированного поливинилпирролидоном. В качестве наполнителя*

(субстанции, соприкасающейся с раневой поверхностью) служит гидроколлоидная масса, созданная на основе этиленгликоля, дистиллированной воды, агар-агара.

### **Актуальность и новизна работы**

В данный момент механизм действия наночастиц серебра до конца не изучен. Считается, что наносеребро реагирует с пептидогликанами клеточной мембраны возбудителей инфекционных заболеваний, блокируя их свойство передавать кислород внутрь клетки и приводя к гибели [12]. При этом действие серебра специфично не как у антибиотика, по виду возбудителя, а по клеточной структуре. Это связано с тем, что клетки высших организмов, в том числе человека, не содержат пептидогликан в мембранной структуре и в этом отношении недоступны для наночастиц [5, 12, 13]. Помимо противомикробных свойств, серебросодержащие препараты обладают противовоспалительным действием на повреждённых поверхностях кожи и слизистых оболочках. Данный эффект проявляется за счет уменьшения хемотаксиса, а также влияния на такие цитокины, как интерлейкин 6, который является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления, и фактором некроза опухоли – многофункциональный противовоспалительный внеклеточный белок, влияющий на липидный обмен и являющийся одним из важных факторов защиты от внутриклеточных паразитов и вирусов [1]. Данные свойства наночастиц серебра могут быть использованы в гнойной хирургии для лечения и дезинфекции открытых ран; в стоматологии для лечения разнообразных патологических процессов, в том числе заболеваний слизистой оболочки полости рта и периодонта; в гинекологии, для лечения заболеваний целесообразно использовать комплексный подход, включающий антимикробную и ранозаживляющую терапию что положительно влияет на динамику лечения. Все это подчеркивает актуальность исследований по разработке и дальнейшему изучению лекарственных средств на основе наночастиц серебра.

*Новизна работы* состоит в изготовлении антибактериального набухающего пластыря, (основанного на результатах исследования антимикробного эффекта фармацевтической субстанции Повиаргол) основой которого является гидроколлоидная масса с добавлением препарата Повиаргол. Кроме того, изготовлен пластырь на гидроколлоидной основе с использованием глицерина, изменив состав гидроколлоидной массы с добавлением Повиаргола. Также наш продукт не токсичен для человека при попадании в организм. Изготовленный нами пластырь не имеет резистентных штаммов, поэтому обладает наилучшим антибактериальным эффектом.

### **Основные результаты**

#### ***Изготовление препарата Повиаргол***

Рассчитали необходимое количество действующего вещества для получения 5% раствора Повиаргола

$$\frac{1.15}{1.8 + 18.6 + 2.5} = 5\%$$

Где 1.15 – масса металлического серебра в граммах), 1.8 – нитрат серебра, 18.6 – необходимое количество воды для растворения нитрата серебра и поливинилпирролидона (ПВП), 2.5 – масса ПВП.

Подготовили необходимое оборудование и материалы для изготовления препарата: аптечные весы, набор гирь-разновесов., пипетка объемом 5 мл. с ценой деления 0.1 мл.,

стерильные одноразовые пробирки., стеклянная палочка., электронный термометр., химические материалы ( $\text{AgNO}_3$  1.8г.,  $\text{H}_2\text{O}$  18.6 мл., поливинилпирролидон (ПВП) 2.5 г.).

Необходимые чистые вещества получили на ФНМ МГУ.

При помощи аптечных весов взвесили 1.8 г. Нитрата серебра и 2.5 г. ПВП. При помощи пипетки отмерили 13.6 мл. и 5 мл. воды и растворили в ней ПВП и нитрат серебра соответственно. Смешали полученные растворы и поместили их в воду с постоянной температурой 80 °С. В течении часа мы наблюдали реакцию.



Рис. 1. Материалы и оборудование

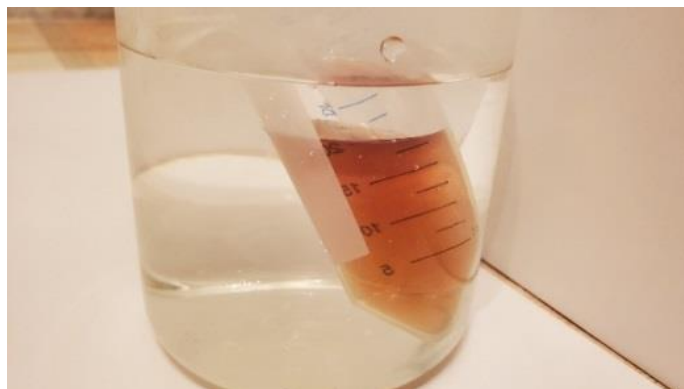


Рис. 2. Протекание реакции в первую минуту



Рис. 3. Реакция через три минуты



Рис. 4. Реакция через час

### **Эксперимент по выявлению концентрации действующего вещества**

Методика постановки эксперимента была построена на основе максимально упрощенного ОФС.1.2.4.0010.15 Определение антимикробной активности антибиотиков определяли методом диффузии в агаре. Определение антимикробной активности проводили в Институте эпидемиологии Роспотребнадзора.

Готовили растворы испытуемого образца препарата в следующих концентрациях: 0.25%, 0.5%, 1%, 3%, 5%

Среду АГВ по 15 мл разливали в чашки Петри. После застывания и подсушивания агара в каждую чашку наливали по 5 мл среды АГВ, смешанной с тест культурой микроорганизма *Staphylococcus aureus* (5 МЕ (или ЕД) - 500 000 000 КОЕ/мл, *Candida albicans* 20 ЕД - 20 000 000 000 КОЕ/мл) (см таблицу 1). После застывания второго слоя агара на его поверхность наносили тампоны из марли и ваты, пропитанные раствором испытуемого средства или

известными антисептиками. Через 18-24 часа термостатирования при 37°C измеряли диаметр зон задержки роста. Результаты посевов с различными концентрациями Повиаргола занесены в таблицу.

Таблица 1. Антимикробная активность препаратов (по величине зоны задержки роста, в мм)

Микроорганизм, исходное разведение (по стандарту мутности, ед.)	ПОВИАРГОЛ (концентрации, %)					Диоксидин готовая лек.форма (б/разведения)	Хлоргексидин раствор готовая лек.форма (б/разведения)
	0,25	0,5	1	3	5		
Candida albicans, 20 ед.	0	4*	5*	5*	5*	0	0
S.aureus, 5 ед.	4*	4*	5*	5*	5*	6	8

*Примечание:* \* - зона задержки роста микроорганизма равная 4 мм и более свидетельствует о наличии антимикробной активности препарата.

Из эксперимента сделали вывод, что наиболее оптимальная концентрация действующего вещества составляет не менее 1%.

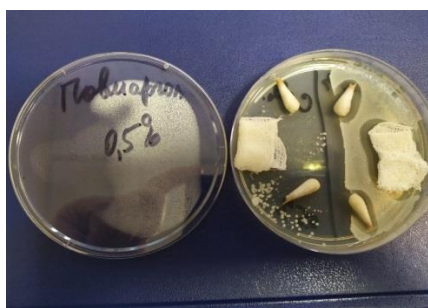


Рис. 5. Результаты посева с концентрацией вещества Повиаргола 0,5%



Рис. 6. Результаты посева с концентрацией вещества Повиаргола 1 %



Рис. 7. Результаты посева с концентрацией вещества Повиаргола 5%

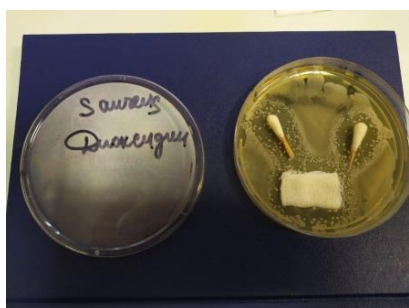


Рис. 8. Результаты посева Диоксицина с концентрацией действующего вещества 1%

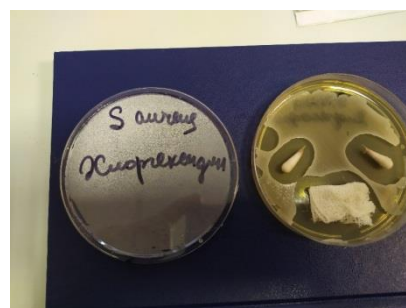


Рис. 9. Результаты посева Хлоргексидина с концентрацией действующего вещества 0,05 %

### Технология изготовления пластыря

После получения результатов посевов нам пришла идея создать антибиотико-резистентный пластырь с использованием 1,5% раствора Повиаргола. На данный момент препарат применяют с использованием марлевой повязки, у которой есть свои недостатки, а именно: высыхание повязки через несколько часов и снижение эффективности за счет разбавления раствора раневым экссудатом. Поэтому в качестве материала, контактирующего с раневой поверхностью, было решено использовать гидроколлоид [14], лишенный всех

вышеперечисленных недостатков.

1. Нам требовалось изготовить гидроколлоидную массу с содержанием 1,5% действующего вещества. Для этого воспользовались следующей формулой:

$$X = \frac{1.5 * 13.3}{5} = 4$$

Где X = 4 – количество препарата в исходной концентрации; 1.5 – необходимая концентрация действующего вещества; 13.3 – количество готового продукта; 5 – исходная концентрация препарата.

Зная состав гидроколлоидной массы [15] – 3,5% агар-агара, 40% воды и 60% этиленгликоля получили следующие дозировки необходимых веществ: 6,65 мл этиленгликоля; 465 мг агар-агара; 4 мл 5% раствора Повиаргола; 2,65 мл воды.

2. Подготовили необходимое оборудование и материалы для изготовления пластыря: аптечные весы, набор гирь-разновесов., шприц объемом 12 мл с ценой деления 0.1 мл, стерильные одноразовые пробирки., стеклянная палочка, 6,65 мл этиленгликоля., 465 мг агар-агара., 4 мл 5% раствора Повиаргола, 2,65 мл дистиллированной воды.
3. При помощи аптечных весов взвесили 465 мг агар-агара. При помощи шприца отмерили 4 мл Повиаргола и 2,65 мл дистиллированной воды, соединили их вместе и поставили на водяную баню для набухания агар-агара. Добавили 6,65 мл этиленгликоля и держали смесь 3 минуты на водяной бане.

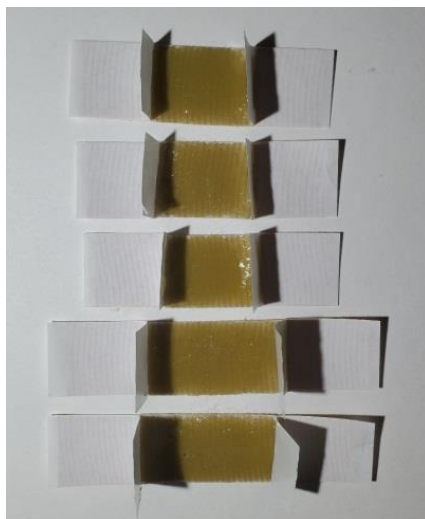
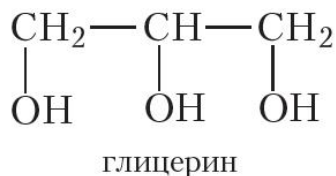
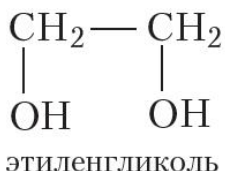


Рис. 10. Пластырь с нанесённой смесью

Далее появился вопрос – а что, если этиленгликоль заменить трехатомным спиртом - глицерином, так как глицерин не токсичен при попадании в организм, а также он схожи по строению с этиленгликолем:





Используя результаты предыдущих опытов, повторили эксперимент, но вместо этиленгликоля использовали глицерин.



*Рис. 11. Пластырь с нанесённой смесью на основе глицерина*

Таким образом, – в качестве основы для гидроколлоидной массы можно использовать не только этиленгликоль, но и глицерин.

#### **Выводы, заключение, перспективы**

Цель нашей работы была достигнута. Все задачи выполнены.

Мы изготовили препарат Повиаргол.

Изучили спектр антимикробного действия фармацевтической субстанции Повиаргол. Провели ряд экспериментов по выявлению минимальной дозировки активного вещества (наносеребра) при различных концентрациях: 0.25%, 0.5%, 1%, 3%, 5% препарата Повиаргол, выяснили, что надо использовать концентрацию более 1%.

Сравнили Повиаргол с другими аналогами (Диоксидин, Хлоргексидин) по посеву на бактерии, что показало хорошие антибактериальные свойства полученного препарата.

Создали набухающий пластырь на гидроколлоидной основе с использованием этиленгликоля с добавлением Повиаргола. Полученный продукт обладает не только антибактериальными, но и антибиотико-резистентными свойствами.

Создали набухающий пластырь на гидроколлоидной основе с использованием глицерина, изменив состав гидроколлоидной массы с добавлением Повиаргола. Полученный продукт обладает не только антибактериальными, но и антибиотико-резистентными свойствами. Кроме того, глицерин нетоксичен для человека. В следствии чего, наш продукт при попадании в организм не нанесет вред здоровью. А также данный фактор создает более высокую конкурентоспособность с другими препаратами, такие как: Диоксидин, Хлоргексидин. Кроме того, Диоксидин и Хлоргексидин имеют резистентные штаммы, а наш препарат не имеет, в следствии чего достигается наилучший противобактериальный эффект. ПВП хорошо удерживает влагу, что способствует хорошим набухающим свойствам пластыря. Благодаря свойству ПВП всасывать влагу наш пластырь может набухать, а также может долго удерживать активное вещество, что позволяет долго сохранять эффективность.

## Список цитированных источников

1. С.Э. Ржеусский, В.В. Кугач, М.А. Валуева Экономические аспекты применения и антимикробная активность серебросодержащих лекарственных средств // Вестник фармации №2 (60) 2013 С. 25-30.
2. Афонина И.А., Краева Л.А., Ценева Г.Я. Бактерицидная активность коллоидного серебра в отношении представителей грамположительных и грамотрицательных бактерий // Антибиотики и химиотерапия. 2010. № 9–10. С. 11–13.
3. Букина Ю.А., Сергеева Е.А. Антибактериальные свойства и механизм бактерицидного действия наночастиц и ионов серебра // Вестник Казанского технологического университета. 2012. Т.15, №14. С. 170-172.
4. Ржеусский С.Э., Довнар А.Г., Кугач В.В. Изучение антимикробной активности повииаргола // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2015. Т.14, №6. С. 120–126.
5. Ржеусский С.Э., Довнар А.Г. Состав, технология и микробиологическая эффективность лекарственного средства с наночастицами Международный научный журнал «Инновационное развитие» № 2 (7) февраль 2017 С. 102 – 105.
6. Ржеусский С.Э., Довнар А.Г., Кугач В.В. Изучение антимикробной активности повииаргола // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2015. Т.14, №6. С. 120–126.
7. Бленноррея [Электронный ресурс] // Академик: [сайт]. - Режим доступа: <http://bigmedicine.academic.ru/2534/Бленноррея>. - Дата доступа: 15.12.2020.
8. Антибактериальная активность некоторых коллоидных форм наносеребра в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий / О. А. Качанова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - № 2. - С. 215-222.
9. Бабушкина, И. В. Наночастицы металлов в лечении экспериментальных гнойных ран / И. В. Бабушкина // Саратов. науч.-мед. журн. - 2011. - Т. 7, № 2. - С. 530-533.
10. Повииаргол (Poviargolum): инструкция по применению, противопоказания и состав [Электронный ресурс] // РЛС: Реристр лекарственных средств России : [сайт]. -Режим доступа: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_8108.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_8108.htm) Дата доступа: 15.12.2020.
11. Ржеусский, С. Э. Разработка вагинальных суппозиторий с наночастицами серебра / С. Э. Ржеусский, В. В. Кугач // Вестн. фармации. - 2015. - № 2. - С. 40-45.
12. Чекман И.С. [и др.]. Наносеребро: технологии получения, фармакологические свойства, показания к применению // Препараты и технологии. №5 (51). 2008. С. 32–34.
13. Kim J. H. [et al.]. Antimicrobial effects of silver nanoparticles // Nanomedicine. 2007. Vol. 3, № 1. P. 95–101.
14. Отзыв об использовании препарата Повииаргол 3 ЦВКГ им. А. А. Вишневого 2000 г.
15. Формовочные материалы, применяемые в стоматологии. Часть 1. Материалы для дублирование гипсовых моделей // «Современная стоматология» - 2016, №2. С.82-84.
16. Низамов Тимур Радикович. Синтез и химическое модифицирование поверхности анизотропных наночастиц серебра // Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук // Москва 2014.