

# ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО СЕРЕБРОСОДЕРЖАЩЕГО ПОРИСТОГО КОМПЛЕКСА

[Т. В. Попова<sup>1</sup>](#), [Л. Н. Рачковская<sup>1</sup>](#), [Н. Н. Шкиль<sup>2</sup>](#), [А. Ю. Летягин<sup>1</sup>](#), [Т. Г. Толстикова<sup>3</sup>](#),  
[М. А. Королев<sup>1</sup>](#)

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» (г. Новосибирск)

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока» (р. п. Краснообск Новосибирской обл.)

<sup>3</sup>ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова» СО РАН (г. Новосибирск)

В ФБГНУ «НИИКЭЛ» разработана серебросодержащая пористая композиция и проведено исследование оценки эффективности сорбента в отношении вырабатываемых эндотоксинов и самой микробной флоры (*Salmonella enteritidis*) после экспозиции 1, 3, 6, 12 часов при внутрибрюшинном введении центрифугата по критерию смертности и изменению массы внутренних органов (селезенка, печень) лабораторных мышей. Выявлена положительная динамика изменения массы селезенки и печени при увеличении времени экспозиции. Выживаемость животных после введения центрифугата (экспозиция 6 и 12 часов) составила 100 %.

*Ключевые слова:* сорбент, серебро, сальмонелла, пищевые отравления.

---

**Попова Татьяна Викторовна** — аспирант ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии», рабочий телефон: 8 (383) 333-55-85, e-mail: [argentum.popova@mail.ru](mailto:argentum.popova@mail.ru)

**Рачковская Любовь Никифоровна** — кандидат химических наук, заведующий лабораторией лимфорегуляции ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии», рабочий телефон: 8 (383) 333-55-85, e-mail: [noolit@niikel.ru](mailto:noolit@niikel.ru)

**Шкиль Николай Николаевич** — кандидат ветеринарных наук, доцент, заведующий лабораторией по разработке новых методов лечения животных ФГБУН «Институт экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока», e-mail: [nicola07@mail.ru](mailto:nicola07@mail.ru)

**Летягин Андрей Юрьевич** — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории лимфорегуляции ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии», рабочий телефон: 8 (383) 335-94-55, e-mail:

letyagin-andrey@yandex.ru

**Толстикова Татьяна Генриховна** — доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией фармакологических исследований ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова», рабочий телефон: 8 (383) 330-07-31, e-mail: tg\_tolstikova@mail.ru

**Королев Максим Александрович** — кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной и клинической работе ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии», рабочий телефон: 8 (383) 332-29-59, e-mail: kormax@bk.ru

---

*Введение.* Развитие современного фармацевтического рынка в последнее время привлекает всеобщее внимание. Однако, несмотря на высокий уровень развития современной медицины и фармацевтической отрасли, решение проблемы кишечных инфекций остается актуальной. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире погибает до 5 млн детей от кишечных инфекций различной этиологии. В подтверждение этих данных анализ компании ЗАО «Группа ДСМ» (компания, проводящая мониторинг фармацевтического рынка РФ, а также мониторинг мирового фармацевтического рынка, [www.dsm.ru](http://www.dsm.ru)) — за первое полугодие 2015 года в рейтинге натуральных объемов продаж одну из лидирующих позиций занимают препараты из АТС-группы [А] «Пищеварительный тракт и обмен веществ», общая доля которых — 27,4 %, кроме того, этой же группе принадлежит максимальный прирост, который в 2015 году составил +28,7 %. Первое место по натуральному показателю среди подгрупп в группе [А] занимают противодиарейные препараты [А07]. Эти данные свидетельствуют, что проблема профилактики и лечения кишечных инфекций является, кроме всего, и экономически значимой. Имеется потребность в новых более эффективных и недорогих препаратах.

Из существующих и широко используемых зарегистрированных препаратов для профилактики и лечения кишечных инфекций выделяют две основные большие группы: кишечные противомикробные и противовоспалительные препараты (А07А) — антибактериальные препараты (А07 АА), сульфаниламиды (А07АВ), производные имидазола (А07АС), прочие кишечные противомикробные препараты (07АХ) и кишечные адсорбенты (А07В) — это препараты угля (А07ВА), висмута субгалат (А07ВВ), прочие кишечные адсорбенты (А07ВС). Интерес вызывает более детальное рассмотрение второй группы препаратов.

Группа адсорбенты (или энтеросорбенты) — это препараты с многовековой историей [1], которая долгое время находилась в некотором забвении, поскольку основное фармакологическое действие изучено в самом широком смысле этого слова. Главным недостатком «чистых» сорбентов в проблеме лечения кишечных инфекций является отсутствие специфической антимикробной и противовирусной активности, поскольку, задерживаясь в порах матрицы, микроорганизмы не погибают, а при наличии питательной среды активно размножаются. Эти суждения приводят к заключению о необходимости создания комплексного препарата, который будет обладать антибактериальной и детоксикационной активностью [2]. В этом плане большой интерес и перспективность представляют препараты-сорбенты, включающие в свой состав кластерное серебро [3], достоинством которого является способность проявлять

комплексную антибактериальную, противовирусную и антигрибковую активность.

В ФБГНУ «НИИКЭЛ» более 20 лет развиваются технологии применения сорбентов в клинической медицине, и в рамках развития этого направления в лаборатории лимфорегуляции был разработан пористый компонент, представляющий собой белый порошок из термоактивированного гидроксида алюминия с нанесенным на его поверхность кремнийорганическим полимером — полиметилсилоксаном (ТАГА). В качестве наносимого биологически активного вещества выбран 1%-й серебросодержащий раствор «Арговит-С», разрешенный к использованию внутри в качестве биологически активной добавки (ФС 42-11-94-78), что позволило создать препарат, сочетающий детоксикационное и антибактериальное действие.

*Цель исследования:* оценить микробиологическую активность исходного комплекса на основе термоактивированного гидроксида алюминия и полиметилсилоксана (ТАГА) и модифицированного комплекса с серебросодержащим раствором (Ag/ТАГА) в отношении вырабатываемых эндотоксинов и самой микробной флоры (*Salmonella enteritidis*) после экспозиции 1, 3, 6, 12 часов при внутрибрюшинном введении центрифугата по критерию смертности и изменению массы внутренних органов: селезенка, печень.

*Материалы и методы.* Для исследования были взяты сорбенты: исходный — ТАГА, представляющий собой термоактивированный гидроксид алюминия с нанесенным на его поверхность полиметилсилоксаном, и в виде его модификации серебросодержащим компонентом (Ag/ТАГА). В качестве компонента серебра использовали «Арговит-С» производства ООО «Вектор-Вита» [4]. Исследуемые образцы разработаны в ФБГНУ «НИИКЭЛ» совместно с ООО «Вектор-Вита». В табл. 1 представлены физико-химические характеристики разработанных образцов.

Таблица 1

#### Физико-химические характеристики сорбентов

Образец	Об.% Ag в образце	Размер частиц, мм	$S_{уд.}$ м <sup>2</sup> /г	$V_{\Sigma}$ пор, см <sup>3</sup> /г	Насыпная плотность, г/см <sup>3</sup>	pH	Сорбционная активность в отношении метиленового голубого, мг/г
ТАГА	—	До 0,04	100	0,2	0,98-1,23	8,4 ± 0,1	11,0 ± 0,8
Ag/ТАГА	0,45 ± 0,2	До 0,04	98	0,2	0,99-1,24	8,0 ± 0,1	11,0 ± 0,8

*Примечания:* ТАГА — термоактивированный гидроксид алюминия с нанесенным на его поверхность полиметилсилоксаном; Ag/ТАГА — термоактивированный гидроксид алюминия с нанесенным на его поверхность полиметилсилоксаном, модифицированный серебросодержащим компонентом «Арговит-С»

Исследования выполнены на базе Института экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока в соответствии с нормативами, указанными в ГФ XIII т.

1 ОФС.1.2.4.0002.15 «Микробиологическая чистота» (табл. 2. Микробиологическая чистота субстанций и вспомогательных веществ для производства лекарственных препаратов) [5].

Культуру *Salmonella enteritidis* инкубировали с мясопептонным бульоном (МПБ) при температуре 37–38 °С в течение 18–24 часов при pH среды 7,2–7,4 (от 5,0 до 8,0). Оценку сорбционного эффекта проводили в соответствии с Патентом № 2298036 [6]

и Методическим указаниям по бактериологической диагностике смешанной кишечной инфекции молодняка животных, вызываемой патогенными энтеробактериями (№ 13-7-2/1759 МСХ РФ, 1999) [7]. К 0,2 мл известного титра бактерий (500 КОЕ/мл) добавляли точную навеску исследуемых препаратов (1 г), время экспозиции составляло 1, 3, 6 и 12 часов при слабом (5 об./мин) перемешивании. Оценку эффективности сорбционных свойств композиций проводили по окончании экспозиционного времени. Взвесь бактериальной флоры и сорбентов (ТАГА, Ag/ТАГА) центрифугировали и вводили внутривентриально (в/б) лабораторным животным (белые беспородные мыши обоих полов). Оценивали смертность особей и изменение массы внутренних органов: селезенка, печень.

Животные, полученные из вивария ФГБУН СФНЦА ИЭВСиДВ СО РАН, перед началом эксперимента проходили карантин в течение 14-ти дней, содержались в стандартных условиях при соблюдении светового режима (день-ночь по 12 часов) при свободном доступе к воде и корму с использованием в качестве подстилки древесных опилок, заранее дезинфицированных в сухожаровой печи при температуре 150–180 °С в течение 15–20 мин. Эксперимент поставлен с участием 80-ти животных обоих полов белых беспородных мышей весом 15–25 г с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского сообщества 86/609/ЕС (Страсбург, 1986). Все животные методом случайного отбора были разделены по 5 особей на каждую контрольную точку (время экспозиции сорбента и микробной флоры — 1, 3, 6 и 12 часов) на 4 группы: I — интактный контроль, II — положительный контроль (в/б введение культуральной взвеси с известным титром на МПБ), III — в/б введение центрифугата ТАГА (1 г ТАГА + 0,2 мл культуры *Salmonella enteritidis* + 1,8 мл МПБ), IV — в/б введение центрифугата Ag/ТАГА (1 г Ag/ТАГА + 0,2 мл культуры *Salmonella enteritidis* + 1,8 мл МПБ), табл. 2.

Таблица 2

### Экспериментальные группы

Группы	КОЕ/мл, тыс. клеток	Дозы в/б введения, мл	Время экспозиции, час			
			1	3	6	12
I — интактный контроль	500	0,5	5	5	5	5
II — положительный контроль	500	0,5	5	5	5	5
III — в/б введение центрифугата ТАГА	500	0,5	5	5	5	5
IV — в/б введение центрифугата Ag/ТАГА	500	0,5	5	5	5	5

*Примечание:* каждая группа содержала 20 животных по 5 особей на каждую контрольную точку

Различия между группами, в связи с их немногочисленностью, оценивали с помощью непараметрических методов анализа по двустороннему критерию Манна-Уитни, критерий значимости различия выборок был  $p \leq 0,05$ . Статистическую оценку полученных данных проводили с использованием программ Excel 2013 и Statistica 8.0.

*Результаты и обсуждение.* В ходе эксперимента была выявлена положительная динамика сорбционной активности композиций ТАГА и Ag/ТАГА в отношении токсинов *Salmonella enteritidis* в зависимости от срока их контакта с микроорганизмами в сравнении с группой положительного контроля (табл. 3).

Таблица 3

**Результаты исследования зависимости выживаемости белых беспородных мышей от сорбционной активности в отношении токсинов и микроорганизмов культуры *Salmonella enteritidis* экспериментальных препаратов (ТАГА, Ag/ТАГА) при разных сроках их контакта с микроорганизмами**

Группы	КОЕ/мл, тыс. клеток	Дозы в/б введения, мл	Время экспозиции (час) и количество живых/павших мышей после заражения			
			1 час	3 часа	6 часов	12 часов
I — интактный контроль	500	0,5	5/0	5/0	5/0	5/0
II — положительный контроль	500	0,5	0/5	0/5	0/5	0/5
III — в/б введение центрифугата ТАГА	500	0,5	1/4	2/3	4/1	4/1
IV — в/б введение центрифугата Ag/ТАГА	500	0,5	3/2	4/1	5/0	5/0

*Примечание:* каждая группа содержала 20 животных по 5 особей на каждую контрольную точку

Наиболее выраженный эффект сорбции токсинов *Salmonella enteritidis* установлен в группе III (в/б введение центрифугата Ag/ТАГА) в сравнении с группой II (в/б введение центрифугата ТАГА), что подтверждается результатами исследования смертности животных, где показано, что через 1 и 3 часа культивирования с препаратом Ag/ТАГА количество павших мышей меньше на 2 особи, чем за аналогичный период с препаратом ТАГА, а после 6-ти и 12-ти часов культивирования отмечена 100 % выживаемость подопытных животных, в то время как за тот же временной период в группе III (ТАГА) смертность составила 20 % животных. Также отмечено изменение массы селезенки и печени, которые характеризуют степень выраженности воспалительного процесса.

В табл. 4 и 5 представлены параметры по массе селезенки и печени животных в зависимости от сорбционной активности различных комплексов сорбентов в отношении токсинов *Salmonella enteritidis*.

*Таблица 4*

**Результаты исследования влияния сорбционной активности экспериментальных препаратов (ТАГА, Ag/ТАГА) в отношении токсинов и микроорганизмов культуры *Salmonella enteritidis* на массу селезенки с учетом времени контакта с микроорганизмами**

Группы	Масса селезенки, г			
	1 час	3 часа	6 часов	12 часов
I — интактный контроль	0,12 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,14 ± 0,01
II — положительный контроль	0,184 ± 0,007	0,266 ± 0,014	0,262 ± 0,012	0,266 ± 0,007
III — в/б введение центрифугата ТАГА	0,184 ± 0,01	0,183 ± 0,01*	0,184 ± 0,01*	0,182 ± 0,01*
IV — в/б введение центрифугата Ag/ТАГА	0,15 ± 0,009*	0,15 ± 0,003*	0,148 ± 0,005*	0,16 ± 0,003*

*Примечание:* \* — P < 0,05 Mann-Whitney U Test в сравнении с группой положительного контроля

В группе III (в/б введение центрифугата Ag/ТАГА) установлено снижение массы селезенки

в течение всего периода наблюдения относительно показателей группы II (в/б введение центрифугата ТАГА). Получены статистически значимые различия у групп II и III в сравнении с группой I (положительный контроль), что подтверждает высокую детоксикационную способность препаратов, способных снижать нагрузку на лимфоидный орган, отвечающий за очистку крови от инфекций, в том числе бактериального характера. Аналогичные изменения наблюдаются при исследовании массы печени (табл. 5).

Таблица 5

**Результаты исследования влияния сорбционной активности экспериментальных препаратов (ТАГА, Ag/ТАГА) в отношении токсинов и микроорганизмов культуры *Salmonella enteritidis* на массу печени с учетом времени контакта с микроорганизмами**

Группы	Масса печени, г			
	1 час	3 часа	6 часов	12 часов
I — интактный контроль	1,14 ± 0,01	1,13 ± 0,03	1,12 ± 0,03	1,124 ± 0,04
II — положительный контроль	1,258 ± 0,028	1,252 ± 0,012	1,25 ± 0,015	1,266 ± 0,012
III — в/б введение центрифугата ТАГА	1,314 ± 0,03	1,25 ± 0,01	1,274 ± 0,01	1,182 ± 0,01*
IV — в/б введение центрифугата Ag/ТАГА	1,158 ± 0,014*	1,15 ± 0,003*	1,148 ± 0,005*	1,148 ± 0,008*

*Примечание:* \* —  $P < 0,05$  Mann-Whitney U Test в сравнении с группой положительного контроля

Межгрупповые статистически значимые различия массы печени с группой положительного контроля (группа II) были отмечены при экспозиции препарата Ag/ТАГА (группа IV) с культурой бактерий *Salmonella enteritidis* 1, 3, 6 и 12 часов, в то время как группа препарата ТАГА (группа III) имела достоверные различия лишь при экспозиции 12 часов, что указывает на положительную активность серебросодержащего комплексного препарата.

*Выводы.* Наиболее выраженная антибактериальная активность в отношении вырабатываемых эндотоксинов и самой микробной флоры (*Salmonella enteritidis*) установлена у серебросодержащего сорбента на основе термоактивированного гидроксида алюминия с нанесенным на его поверхность полиметилсилоксаном (Ag/ТАГА — 100 % выживаемость после экспозиции 6 и 12 часов) в сравнении с немодифицированным сорбентом (ТАГА — 80 % выживаемость после экспозиции 6 и 12 часов), что подтверждается результатами исследования смертности животных.

Отмечена положительная тенденция изменения массы селезенки в обеих группах исследуемых препаратов (ТАГА, Ag/ТАГА) при увеличении времени экспозиции сорбентов с микробной флорой, что является доказательством снижения степени выраженности воспалительного процесса. Аналогичные изменения наблюдаются при исследовании массы печени.

*Список литературы*

1. Энтеросорбция / Н. А. Беляков. — Ленинград : Центр сорбционных технологий, 1991. — 328 с.
2. Сурмашева О. В. Антимікробнаактивність композиту на основі каоліну та наночастинок срібла / О. В. Сурмашева, Л. І. Романенко, Г. І. Корчак // ENVIRONMENT & HEALTH. — 2015. — № 4. — С. 13-17.

3. Блажитко Л. И. Применение препаратов серебра в медицине / Л. И. Блажитко, А. С. Полякевич, А. И. Бромбин. — Новосибирск : Изд-во ЗАО «Вектор-Бест», 2002. — С. 20-25.
4. Серебро в медицине / Е. М. Блажитко [и др.]. — Новосибирск : Изд-во Наука-центр, 2004. — 254 с.
5. Государственная фармакопея РФ XIII изд. Т. 1. ОФС.1.2.4.0002.15 Микробиологическая чистота. — 2015. — [Введ.]. — М., 2015. — С. 852-860.
6. Пат. 2298036 Российская Федерация, МПК C12N5/00. Способы оценки уровня сорбционной активности сорбента / Тихилов Р. М., Афиногенова А. Г., Афиногенов Г. Е. ; патентообладатель ФГУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». — № 2004132319 ; заявл. 11.04.04 ; опубл. 27.04.07.
7. Методические указания по бактериологические диагностики смешанной кишечной инфекции молодняка животных, вызываемых патогенными энтеробактериями № 13-7-2/1759 МСХ РФ. — 1999.

# RESEARCH OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF NEW ARGENTIFEROUS POROUS COMPLEX

[T. V. Popova<sup>1</sup>](#), [L. N. Rachkovskaya<sup>1</sup>](#), [N. N. Shkil<sup>2</sup>](#), [A. Y. Letyagin<sup>1</sup>](#), [T. G. Tolstikova<sup>3</sup>](#),  
[M. A. Korolev<sup>1</sup>](#)

<sup>1</sup>FSBNE «Scientific research institute of clinical and experimental lymphology» (Novosibirsk)

<sup>2</sup>FSBSE «Research Institute of Experimental Veterinary Medicine of Siberia and the Far East»  
(Krasnoobsk, Novosibirsk Region)

<sup>3</sup>FSBSE «Novosibirsk Institute of Organic Chemistry n. a. N. N. Vorozhtsov» SB RAS  
(Novosibirsk)

Argentiferous porous composition is developed in FSBSE «SRICEX» and research of efficiency assessment of sorbent is conducted concerning the developed endotoxins and the most microbial flora (*Salmonella enteritidis*) after 1, 3, 6, 12 hours at intraperitoneal introduction of centrifugate by criterion of mortality and change of internals mass (lien, liver) of laboratory mice. Positive dynamics of change of mass of lien and liver at exposition time augmentation is revealed. The survival of animals after centrifugate introduction (exposition of 6 and 12 hours) made 100 %.

**Keywords:** sorbent, silver, salmonella, food poisonings.

---

## About authors:

**Popova Tatyana Viktorovna** — post-graduate student of FSBNE «Scientific research institute of clinical and experimental lymphology», office phone: 8 (383) 333-55-85, e-mail: [argentum.popova@mail.ru](mailto:argentum.popova@mail.ru)

**Rachkovskaya Lyubov Nikiforovna** — candidate of chemical science, head of the laboratory of a lymphoregulation of FSBNE «Scientific research institute of clinical and experimental lymphology», office phone: 8 (383) 333-55-85, e-mail: [noolit@niikel.ru](mailto:noolit@niikel.ru)

**Shkil Nikolay Nikolaevich** — candidate of veterinary science, assistant professor, head of laboratory on development of new methods of animals treatment at FSBSE «Research Institute of Experimental Veterinary Medicine of Siberia and the Far East», e-mail: [nicola07@mail.ru](mailto:nicola07@mail.ru)

**Letyagin Andrey Yuryevich** — doctor of medical science, professor, leading researcher of lymphoregulation laboratory at FSBNE «Scientific research institute of clinical and experimental lymphology», office phone: 8 (383) 335-94-55, e-mail: [letyagin-andrey@yandex.ru](mailto:letyagin-andrey@yandex.ru)

**Tolstikova Tatyana Genrikhovna** — doctor of biological science, professor, head of laboratory of pharmacological researches at FSBSE «Novosibirsk Institute of Organic Chemistry n. a. N. N. Vorozhtsov», office phone: 8 (383) 330-07-31, e-mail: [tg\\_tolstikova@mail.ru](mailto:tg_tolstikova@mail.ru)

**Korolev Maksim Aleksandrovich** — candidate of medical science, deputy director on scientific and clinical work at FSBNE «Scientific research institute of clinical and

experimental lymphology», office phone: 8 (383) 332-29-59, e-mail: kormax@bk.ru

### **List of the Literature:**

1. Enterosorbtion / N. A. Belyakov. — Leningrad : Center of sorption technologies, 1991. — 328 p.
2. Surmasheva O. V. Antimicrobial activity composite on the basis of Kaolinum and nanoparticles of silver / O. V. Surmasheva, L. I. Romanenko, G. I. Korchak // ENVIRONMENT & HEALTH. — 2015. — N 4. — P. 13-17.
3. Blagitko L. I. Usage of drugs of silver in medicine / L. I. Blagitko, A. S. Polyakevich, A. I. Brombin. — Novosibirsk : CJSC Vektor-Best publishing house, 2002. — P. 20-25.
4. Silver in medicine / E. M. Blagitko [et al.]. — Novosibirsk : Science center publishing house, 2004. — 254 p.
5. State pharmacopeia of the Russian Federation of the XIII prod. V. 1. OFS.1.2.4.0002.15 Microbiological purity. — 2015. — [Vved.]. — M., 2015. — P. 852-860.
6. Stalemate. 2298036 Russian Federation, MPKC C12Q1/04, C12N5/00. Methods of assessment of level of sorption activity Sorbent / Tikhilov R. M., Afingenova A. G., Afinogenov G. E. ; Patent holder of The Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics n. a. R. R. Vreden of Federal Agency on Health Care and Social Development Federal State Institution. — N 2004132319 ; app. 11.04.04 ; publ. 27.04.07.
7. Methodical indicatings on bacteriological diagnostics of the admixed intestinal infection of young growth of the animals caused by pathogenic enterobacterium N 13-7-2/1759 MSKH of the Russian Federation. — 1999.