



Довнар Р.И.¹✉, Васильков А.Ю.², Довнар И.С.¹, Иоскевич Н.Н.¹

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова Российской академии наук, Москва, Россия

Воздействие наночастиц серебра на полиантибиотикорезистентные патогенные микроорганизмы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Довнар Р.И. – концепция и дизайн исследования; Довнар Р.И., Васильков А.Ю., Иоскевич Н.Н. – написание статьи, внесение изменений в текст; Довнар Р.И., Васильков А.Ю., Довнар И.С. – проведение эксперимента, обработка материалов, оценка результатов исследования.

Подана: 26.05.2022

Принята: 28.11.2022

Контакты: dr_ruslan@mail.ru

Резюме

Введение. Широкое применение антибиотиков в различных областях медицины, в том числе в хирургии, порой необоснованно и в низких дозах приводит к постепенному появлению полиантибиотикорезистентных штаммов патогенных микроорганизмов. К примеру, если к концу 40-х гг. XX века исследователи сообщали о высеваемости пенициллин-устойчивых штаммов золотистого стафилококка, то к 90-м гг. в большом проценте случаев выделяются уже метициллин-резистентные формы, а к настоящему времени и ванкомицин-устойчивые штаммы. Все это диктует необходимость поиска новых классов антибактериальных веществ, обладающих иным механизмом действия в сравнении с антибиотиками, среди которых наночастицы металлов, в частности серебра.

Цель. Определение количественных характеристик антибактериального действия наночастиц серебра, полученных металло-паровым методом, по отношению к полиантибиотикорезистентным клиническим штаммам грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов с обоснованием возможного механизма действия наночастиц.

Материалы и методы. Наночастицы серебра были получены методом металло-парового синтеза, изучены с помощью трансмиссионной электронной микроскопии и энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии. Возможные механизмы действия данных наночастиц исследовались после культивирования микроорганизмов с наночастицами серебра также с применением методов электронной микроскопии.

Результаты. На основании полученных данных продемонстрирована выраженная антибактериальная активность наночастиц серебра по отношению к патогенным клиническим грамположительным и грамотрицательным штаммам бактерий. При этом механизм действия наночастиц серебра сложен, реализуется несколькими путями с обязательным воздействием на клеточную стенку микроба.



Выводы. Наночастицы серебра, синтезированные металло-паровым способом, обладают выраженным противомикробным действием по отношению к полиантибиотикорезистентным клиническим штаммам бактерий. Механизм антибактериального действия сложен, реализуется, в отличие от антибиотиков, несколькими путями, что делает данный класс веществ перспективным для дальнейшего применения в хирургии, так как теоретическая вероятность выработки резистентности к ним крайне низка.

Ключевые слова: наночастицы серебра, микроорганизмы, механизм действия, металло-паровой метод, электронная микроскопия

Dovnar R.¹✉, Vasil'kov A.², Dovnar I.¹, Iaskevich N.¹

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Effect of Silver Nanoparticles on Polyantibiotic-Resistant Pathogenic Microorganisms

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Dovnar R. – study concept and design; Dovnar R., Vasil'kov A., Iaskevich N. – article writing, text editing; Dovnar R., Vasil'kov A., Dovnar I. – experiment conducting, materials processing, study results evaluation.

Submitted: 26.05.2022

Accepted: 28.11.2022

Contacts: dr_ruslan@mail.ru

Abstract

Introduction. The widespread use of antibiotics in various fields of medicine, including surgery, sometimes unreasonably and in low doses, has led to the gradual emergence of polyantibiotic-resistant strains of pathogenic microorganisms. For example, if by the end of the 40s of the 20th century researchers reported the inoculation of penicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*, then by the 90s methicillin-resistant forms were isolated in a large percentage of cases, and by now vancomycin-resistant strains are sowed. All this necessitates the search for new classes of antibacterial substances exhibiting a different mechanism of action compared to antibiotics, one of which are metal nanoparticles, in particular silver.

Purpose. Determination of quantitative characteristics of antibacterial action of silver nanoparticles obtained by metal-vapor method against polyantibiotic-resistant clinical strains of gram-positive and gram-negative microorganisms with rationale for the possible mechanism of action of the nanoparticles.

Materials and methods. Silver nanoparticles were obtained by metal-steam synthesis and studied using transmission electron microscopy and energy dispersive X-ray spectroscopy. Possible mechanisms of action of these nanoparticles were investigated after culturing microorganisms with silver nanoparticles also using electron microscopy methods.

Results. Based on the data obtained, a pronounced antibacterial activity of silver nanoparticles against pathogenic clinical gram-positive and gram-negative bacterial strains was demonstrated. At the same time, the mechanism of action of silver nanoparticles is complex, and is implemented in several ways with a mandatory effect on the cell wall of the microbe.

Conclusions. Silver nanoparticles synthesized by metal-steam method have a pronounced antimicrobial effect against polyantibiotic-resistant clinical bacterial strains. The mechanism of antibacterial action is complex; unlike antibiotics, it is implemented in several ways, which makes this class of substances promising for further use in surgery, since the theoretical probability of developing resistance against them is extremely low.

Keywords: silver nanoparticles, microorganisms, mechanism of action, metal-steam method, electron microscopy

■ ВВЕДЕНИЕ

Одно из величайших достижений медицины – открытие антибиотиков. Широкое применение последних способствовало существенному снижению заболеваемости и смертности [1]. Однако частое необоснованное назначение антибиотиков или использование низких дозировок препаратов способствовало постепенному появлению антибиотикорезистентных штаммов бактерий. К примеру, *Staphylococcus aureus* – один из распространенных и наиболее изученных патогенных грамположительных микробов – после начала широкого применения пенициллина во время Второй мировой войны оказался чрезвычайно чувствительным к данному антибиотику. Однако уже к концу 1940-х гг. после широкого распространения пенициллина в лечебных учреждениях количество высеваемых устойчивых штаммов стало превышать количество восприимчивых. Повышенная резистентность стимулировала разработку и внедрение полусинтетических пенициллинов, таких, например, как метициллин. Несмотря на это, к 1990-м гг. появились сообщения о высоком уровне высеваемости внутрибольничных штаммов метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) [2, 3]. Хорошим средством лечения MRSA стал ванкомицин, однако и к нему в настоящее время развилась резистентность [4].

Предпринимаются разные попытки снизить антибиотикорезистентность. Прежде всего они предполагают пересмотр показаний к назначению антибактериальных препаратов. В исследовании S. Fridkin et al. показано, что до 37,2% антибиотиков у стационарных пациентов были назначены необоснованно [5]. С целью снижения частоты ненужной антибиотикотерапии в разных странах создаются национальные и местные руководства и локальные правовые акты по адекватному назначению антибактериальных средств [6]. Так, 67% всех больниц в Северной Америке имеют разработанные программы контроля применяемых антимикробных препаратов и в 80% европейских стран приняты локальные стандарты контроля использования противомикробных веществ [7]. Однако, как показывает анализ литературы, в лучшем случае данные мероприятия только замедляют развитие антибиотикорезистентности, а не устраняют ее полностью.



В настоящее время в современной науке нанотехнология является интенсивно развивающимся направлением. Ключевым моментом, лежащим в основе заинтересованности исследователей в наночастицах, является тот факт, что при уменьшении металлов в размерах до нанометрового диапазона (от 1 до 100 нм) у образуемых частиц выявляются уникальные физико-химические свойства, нередко отсутствующие у цельного металла, из которого они получены [8]. В результате наночастицы находят применение в различных областях жизнедеятельности людей. Применительно к медицине – в форме средств диагностики, противораковых, противовирусных либо противомикробных веществ [9].

Полиантибиотикорезистентностью называется устойчивость микроорганизма более чем к одному антибиотику. Наночастицы металлов могут представлять собой уникальную альтернативу теряющим эффективность антибиотикам.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение количественных характеристик антибактериального действия наночастиц серебра, полученных металло-паровым методом, по отношению к полиантибиотикорезистентным клиническим штаммам грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов с обоснованием возможного механизма действия наночастиц.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наночастицы серебра для исследований были получены методом металло-парового синтеза [10]. Серебро (99,99%) в виде фольги испаряли с вольфрамового прутка диаметром 1,5 мм. При получении органозоля серебра в качестве органической дисперсионной среды использовали изопропанол. В процессе синтеза в установке с реактором из кварцевого стекла объемом 5 л поддерживали вакуум не выше 10^{-4} мм рт. ст. при использовании высоковакуумного поста. В типовом синтезе использовали 120–150 мл изопропанола и испаряли 0,10–0,12 грамма металла. Подачу органического реагента регулировали краном тонкой регулировки. Перед началом синтеза стеклянную колбу реактора погружали в сосуд с жидким азотом, после чего подавали органический реагент, который конденсировался на охлаждаемых стенках реактора совместно с парами металла. Процесс синтеза длился около 1,5 часа. После его окончания охлаждение прекращали. Реактор отключали от вакуумного поста с помощью шибера. В реактор подавали аргон. Сокоденсат серебра и органики разогревали до температуры плавления. Полученный таким образом коллоидный раствор серебра использовали для выполнения исследований.

Непосредственно перед применением для предотвращения возможной конгломерации взвесь наночастиц серебра дополнительно диспергировалась в ультразвуковой ванне «Сапфир» УЗВ-2,8 ТТЦ (РМД) в течение 10 минут.

Антибактериальную активность наночастиц серебра изучали на клинических патогенных штаммах грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Последние были высеваны у пациентов хирургического профиля во время хирургической обработки очага воспаления до применения антибиотиков и антисептиков в УЗ «Гродненская университетская клиника» и УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно». Выделение, идентификация возбудителя, определение антибиотикограммы выполнялись на микробиологическом

анализаторе Vitek 2 Compact фирмы «BioMérieux». В качестве грамположительных были взяты штаммы стафилококка: *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus haemolyticus*, грамотрицательные микроорганизмы были представлены следующими бактериями: *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa*. Антибактериальное действие изучаемых наночастиц определяли с использованием диско-диффузионного метода, основанного на оценке диаметра зоны задержки роста вокруг бумажного диска с изучаемым веществом, наложенного на растущую на плотной питательной среде культуру исследуемого микроорганизма на чашках Петри. Применяемые в исследовании бумажные диски имели диаметр 6 мм, из плотной впитывающей бумаги, плотностью 290 г/м². Диски пропитывали взвесью наночастиц в убывающей концентрации, стерилизовали методом автоклавирования. Диаметр зоны задержки роста определяли через 24 часа после засева чашки Петри с агаром, помещения диска и культивирования в термостате при 37,0 °C.

Количественные характеристики антибактериального действия оценивали определением минимальной ингибирующей и минимальной бактерицидной концентрации методом серийных разведений в стерильных 96-луночных плоскодонных полистироловых планшетах с крышкой, детально описанным в работе [11].

Электронно-микроскопическое изучение микроорганизмов производили на трансмиссионном электронном микроскопе JEM-1011 фирмы JEOL (Япония) с вмонтированной цифровой камерой Olympus MegaView III (Германия) и программой iTEM для обработки изображений. Данное исследование выполняли на микроорганизмах, находящихся в составе биопленок. С целью получения последних в искусственных условиях готовили рабочую взвесь микроорганизмов. Для этого брали 2 мл 24-часовой культуры бактерий в жидкой питательной среде и вносили ее в 10 мл свежеприготовленного мясопептонного бульона с 2%-ной глюкозой. Для выращивания биопленок использовали стерильные 96-луночные полистироловые U-образные планшеты с крышкой с объемом лунки 250 мкл каждая. В каждую лунку вносили по 100 мкл взвеси микроорганизмов и помещали в термостат для инкубации. В течение 3 дней ежедневно проводили промывание лунок фосфатным буферным раствором (pH 7,2–7,4), а затем туда вносили свежую питательную среду и продолжали инкубировать. В опытные лунки также добавляли взвесь наночастиц серебра. Для контроля роста биопленки в планшетах помещали специальные медные сеточки для электронной микроскопии диаметром 3,05 мм, 300 ячеек в сеточке (SPI Supplies, США), покрытые формваровой пленкой. Ежедневно делали отбор последних для изучения в электронном микроскопе при ускоряющем напряжении 80 kV.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для максимального приближения результатов полученного изображения к клиническим данным электронную микроскопию наночастиц серебра выполняли не в лаборатории непосредственно после синтеза, а после добавления наночастиц в питательный бульон для культивирования микроорганизмов. Это позволяет не только визуализировать полученные наночастицы, но также проследить их возможное взаимодействие в среде, максимально приближенной к реальной. Электронно-микроскопическое изображение синтезированных для эксперимента наночастиц серебра в питательном бульоне представлено на рис. 1.

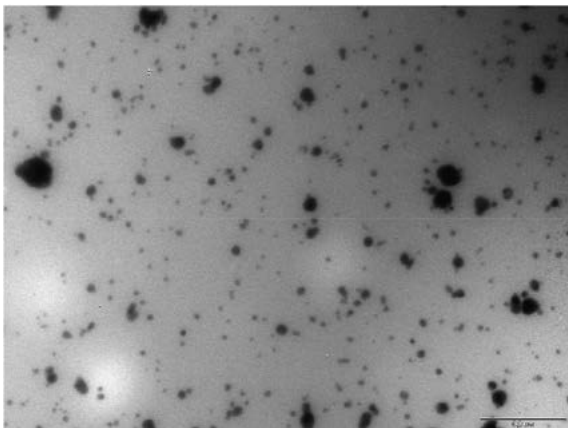


Рис. 1. ПЭМ, синтезированные наночастицы серебра в питательном бульоне. Мерный отрезок равен 200 нм
Fig. 1. TEM, synthesized silver nanoparticles in nutrient broth. The measured segment is 200 nm

Как видно из рис. 1, синтезированные наночастицы серебра имеют преимущественно сферическую форму, размер синтезированных наночастиц колеблется, однако средний диаметр составляет 11,7 нм. При этом даже в питательном бульоне после 24-часового культивирования наночастицы продолжают оставаться в диспергированном состоянии, не формируя конгломератов и практически не находясь в физическом контакте друг с другом. Также при исследовании всего поля зрения было замечено, что изучаемые наночастицы серебра были равномерно распределены в образце.

Результаты антибактериального действия различных концентраций наночастиц серебра, полученные диско-диффузионным методом отражены в табл. 1.

Таблица 1
Зоны ингибирования роста микроорганизмов наночастицами серебра, полученные диско-диффузионным методом, мм
Table 1
Zones of microbial growth inhibition by silver nanoparticles obtained by disk- diffusion method, mm

Микроорганизм	Концентрация наночастиц серебра, мг/мл				
	2,5	1,25	0,625	0,312	0,156
Staphylococcus aureus	21	19	17	15	13
Staphylococcus haemolyticus	20	18	16	15	12
Acinetobacter baumannii	16	15	14	13	10
Escherichia coli	13	12	10	9	8
Klebsiella pneumoniae	12	11	10	9	8
Proteus mirabilis	17	16	14	12	9
Pseudomonas aeruginosa	16	15	13	11	9

Примечание: диаметр зоны ингибирования роста включает диаметр диска (6 мм).

Как видно из представленных данных в табл. 1, выявление зоны ингибирования роста патогенных бактерий четко указывает на антибактериальный эффект наночастиц серебра. При этом сила антибактериального действия изучаемых наночастиц по отношению к различным штаммам различается. У всех штаммов со снижением концентрации диаметр зоны ингибирования также уменьшается. В то же время антибактериальный эффект наночастиц серебра наблюдается по отношению ко всем изучаемым штаммам.

В табл. 2 показаны результаты изучения количественных характеристик антибактериального действия наночастиц серебра по отношению к различным патогенным штаммам грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Как видно из табл. 2, количественные характеристики в виде определения минимальной ингибирующей и минимальной бактерицидной концентраций у различных патогенных микроорганизмов также различаются. Меньшие значения данных концентраций характерны для грамположительных штаммов, а большие – для грамотрицательных. Среднее значение минимальной ингибирующей концентрации для грамположительных бактерий составило 7,81 мкг/мл, а для грамотрицательных – 21,88 мкг/мл. Среднее значение минимальной бактерицидной концентрации у грамположительных представителей было 31,25 мкг/мл, а у грамотрицательных – 56,25 мкг/мл. Таким образом, в среднем минимальная бактерицидная концентрация у грамположительных штаммов выше в 2,8 раза, а минимальная бактерицидная – в 1,8 раза, что говорит о возможном влиянии строения клеточной стенки в реализации антибактериального действия наночастиц серебра.

При сравнении двух наиболее изученных в мире представителей грамположительной (*Staphylococcus aureus*) и грамотрицательной (*Escherichia coli*) группы микроорганизмов было выявлено, что антимикробная активность синтезированных

Таблица 2

Количественные показатели противомикробного действия наночастиц серебра по отношению к различным штаммам микроорганизмов

Table 2

Quantitative indicators of silver nanoparticles antimicrobial action against various strains of microorganisms

Окраска по Граму	Штамм микроорганизма	Минимальная ингибирующая концентрация наночастиц серебра, мкг/мл	Минимальная бактерицидная концентрация наночастиц серебра, мкг/мл
Грамположительная бактерия	<i>Staphylococcus aureus</i>	7,81	31,25
Грамположительная бактерия	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	7,81	31,25
Грамотрицательная бактерия	<i>Acinetobacter baumannii</i>	15,63	31,25
Грамотрицательная бактерия	<i>Escherichia coli</i>	31,25	62,50
Грамотрицательная бактерия	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	31,25	62,50
Грамотрицательная бактерия	<i>Proteus mirabilis</i>	15,63	62,50
Грамотрицательная бактерия	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15,63	62,50



наночастиц серебра по отношению к ним имеет выраженный дозозависимый эффект. Обнаружено, что с увеличением концентрации наночастиц рост обоих штаммов микроорганизмов снижается. При этом антимикробное действие наночастиц серебра более выражено по отношению к грамположительному, чем к грамотрицательному микроорганизму.

Полученные результаты предполагают, что рост микроорганизмов был ингибирован вследствие воздействия наночастиц серебра на бактериальную клетку, действующих бактерицидно или бактериостатически.

Такие результаты можно объяснить различием в строении клеточной стенки каждого из изученных штаммов. Так, клеточная стенка грамположительных микробов шире в сравнении с грамотрицательными [12]. Известно, что грамотрицательные бактерии обладают внешней мембраной за пределами пептидогликанового слоя, отсутствующей у грамположительных организмов. Важная роль внешней мембраны состоит в том, чтобы служить барьером селективной проницаемости для защиты бактерий от вредных агентов, таких как детергенты, лекарства, токсины, ферменты разложения и проникающие питательные вещества для поддержания роста бактерий. Структура и химический состав внешней мембраны *Escherichia coli* широко изучены. Липидный бислой внешней мембраны асимметричен: внутренний листок в основном содержит плотно упакованные фосфолипидные цепи, а внешний листок состоит из молекул липополисахаридов. Данные генетических и химических экспериментов доказали, что слой липополисахаридов внешней мембраны играет важную роль в обеспечении барьера селективной проницаемости для *Escherichia coli* и других грамотрицательных бактерий [13]. Внешняя клеточная мембрана играет важную роль в этих результатах.

Для выяснения возможного механизма действия наночастиц серебра были выполнены электронные микрофотографии изучаемых микроорганизмов без воздействия наночастиц (контроль) и после культивирования последних с наночастицами серебра. Микрофотографии, полученные с помощью трансмиссионного электронного микроскопа бактерий *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* без воздействия наночастиц, представлены на рис. 2 и 3 соответственно.

Данные, представленные на рис. 2 и 3, показывают, что в результате суточного культивирования в термостате изучаемые патогенные микроорганизмы активно размножались, формируя скопления и начиная образовывать биопленки. *Staphylococcus aureus* (рис. 2) представлен в большинстве случаев в виде классических «гроздьев винограда», при этом клеточная стенка у него целая и четко контурируется. Средний диаметр клетки $0,65 \pm 0,13$ мкм. *Escherichia coli* (рис. 3) расположена группами, ее средняя длина $1,5 \pm 0,35$ мкм, ширина $0,65 \pm 0,08$ мкм, клеточная стенка также целая, контурируется четко.

На рис. 4 и 5 представлены микрофотографии *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* соответственно после культивирования с наночастицами серебра при бактериостатической концентрации.

Исходя из представленных данных видно, что наночастицы серебра откладываются в основном на клеточной мембране, что говорит о том, что механизм действия данных наночастиц реализуется обязательно через воздействие на нее. Кроме того, при сравнении рис. 4 и 5 с рис. 1 видно, что после культивирования микроорганизмов с наночастицами наблюдается агрегация последних. Данный феномен

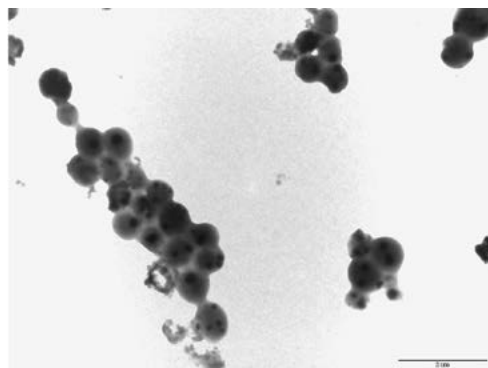


Рис. 2. ПЭМ, *Staphylococcus aureus* после культивирования без наночастиц серебра (группа «контроль»). Мерный отрезок равен 2 мкм

Fig. 2. TEM, *Staphylococcus aureus* after cultivation without silver nanoparticles (control group). The measured segment is 2 μm

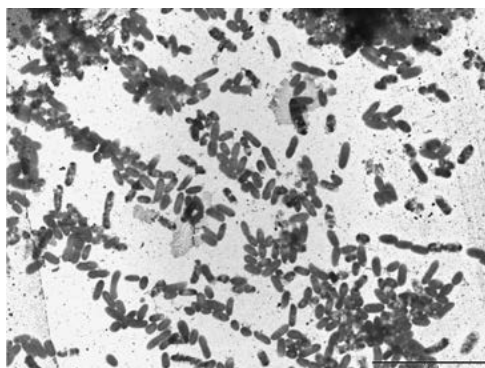


Рис. 3. ПЭМ, *Escherichia coli* после культивирования без наночастиц серебра (группа «контроль»). Мерный отрезок равен 10 мкм

Fig. 3. TEM, *Escherichia coli* after cultivation without silver nanoparticles (control group). The measured segment is 10 μm

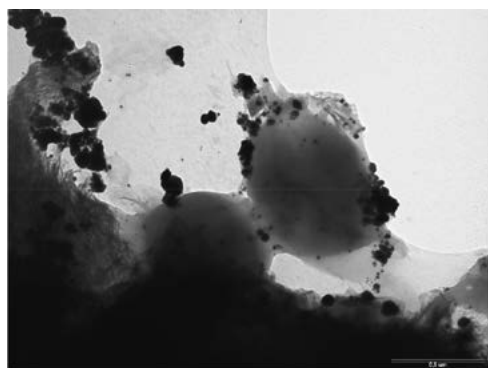


Рис. 4. ПЭМ, *Staphylococcus aureus* после культивирования с наночастицами серебра (группа «опыт»). Мерный отрезок равен 500 нм

Fig. 4. TEM, *Staphylococcus aureus* after cultivation with silver nanoparticles (experiment group). The measured segment is 500 nm

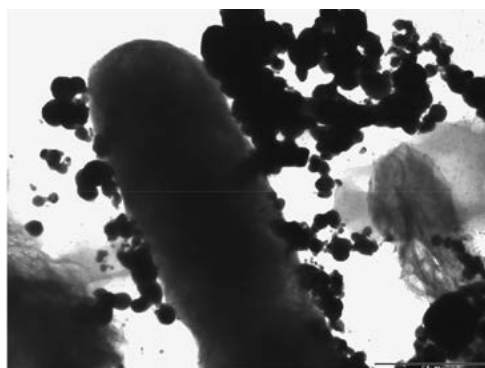


Рис. 5. ПЭМ, *Escherichia coli* после культивирования с наночастицами серебра (группа «опыт»). Мерный отрезок равен 500 нм

Fig. 5. TEM, *Escherichia coli* after cultivation with silver nanoparticles (experiment group). The measured segment is 500 nm

наблюдается и на других выполненных микрофотографиях, в то время как в контрольной группе, где используются только наночастицы с питательным бульоном (рис. 1), этого не наблюдается.

Для объяснения наблюдаемых явлений можно предположить несколько теорий действия. Согласно первой из них наночастицы серебра имеют слабовыраженный одинаковый по знаку электростатический заряд, что поддерживает их на некотором расстоянии друг от друга и не дает слипаться в исходной взвеси. Однако при взаимодействии наночастиц серебра с мембраной микроорганизма происходит



потеря этого заряда или даже приобретение противоположного по знаку, что будет способствовать агрегации наночастиц. Вторая теория связана с возможным взаимодействием наночастиц серебра с белками, находящимися на поверхности бактериальной клетки. Соединяясь с белками, происходит агрегация наночастиц серебра, возможное нарушение структуры и функции белка, что оказывает воздействие на жизнедеятельность бактериальной клетки. Именно поэтому, по нашему мнению, и можно объяснить, почему наночастицы данного металла локализуются главным образом на мембране и преимущественно в форме локальных скоплений. С другой стороны, существующая способность агрегации наночастиц на поверхности бактерии будет способствовать «прилипанию» наночастиц к поверхности последней даже при малых их концентрациях, значительно осложняя возможность выработать резистентность к действию последних.

Анализ различных полей зрения при трансмиссионной электронной микроскопии бактериальных клеток, обработанных наночастицами серебра, также показал, что в клеточной мембране появились большие разрывы, бактерии были дезорганизованы, многие из них фрагментированы.

Механизм, с помощью которого наночастицы могут проникать в бактерии, полностью не изучен, но выполненные исследования показывают, что при обработке бактериальных клеток серебром происходят изменения в морфологии ее мембраны, которые приводят к значительному увеличению ее проницаемости, что делает бактериальные клетки неспособными должным образом регулировать транспорт через плазматическую мембрану и приводит к гибели клеток.

Другими исследователями замечено, что серебро имеет тенденцию вступать в реакцию взаимодействия с фосфором и серосодержащими соединениями, в том числе ДНК и жизненно необходимыми бактериальными ферментами, чем в настоящее время пытаются объяснить наблюдаемое антибактериальное действие серебра [14]. При этом, безусловно, антибактериальное действие наночастиц серебра не может реализовываться только одним механизмом, иначе к нему у бактерий давно бы выработалась резистентность.

Основываясь на настоящем исследовании, модель действия наночастиц серебра может быть описана как взаимодействие последних с внешней клеточной мембраной, что значительно повышает проницаемость последней и разрушает ее. В результате возникает неконтролируемая бактерией утечка клеточных материалов, ионов, белков или неорганических соединений, приводя к разрушению бактериальной клетки. При этом возможен и дополнительный внутриклеточный механизм действия наночастиц серебра, например, на внутриклеточные белки или ДНК.

Таким образом, обладая мощным противомикробным действием на грамположительные и грамотрицательные бактерии, наночастицы серебра представляют собой настоящий антибактериальный агент широкого спектра действия.

■ ВЫВОДЫ

1. Наночастицы серебра представляют собой противомикробное средство широкого спектра действия.
2. Сила антибактериального действия наночастиц серебра зависит от принадлежности микроорганизма к грамположительной или грамотрицательной группе и более выражена у грамположительных.

3. Механизм действия наночастиц серебра комплексный, одним из его этапов реализации является воздействие на клеточную стенку бактерий.
4. Наночастицы серебра можно использовать в виде различных средств местного воздействия, включать в состав полимерных материалов, наносить на поверхность изделий, контактирующих с раневыми дефектами.
5. Учитывая сложный механизм действия наночастиц серебра, в сравнении, к примеру, с антибиотиками, в настоящее время широкая выработка к ним устойчивости у патогенных клинических штаммов микроорганизмов считается практически невозможной.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Uddin T.M., Chakraborty A.J., Khusro A. et al. Antibiotic resistance in microbes: history, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *J Infect Public Health*. 2021;14(12):1750–1766. DOI: 10.1016/j.jiph.2021.10.020
2. Chambers H.F., Deleo F.R. Waves of resistance: Staphylococcus aureus in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(9):629–641. DOI: 10.1038/nrmicro2200
3. David M.Z., Daum R.S., Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):616–687. DOI: 10.1128/CMR.00081-09
4. Al-Bdery A.S.J., Mohammad G.J., Hussien B. Vancomycin and linezolid resistance among multidrug-resistant Staphylococcus aureus clinical isolates and interaction with neutrophils. *Gene Reports*. 2020;21:100804. DOI: 10.1016/j.genrep.2020.100804
5. Fridkin S., Baggs J., Fagan R. et al. Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(9):194–200.
6. Elias C., Moja L., Mertz D. et al. Guideline recommendations and antimicrobial resistance: the need for a change. *BMJ Open*. 2017;7(7):e016264. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016264
7. Trivedi K.K., Dumartin C., Gilchrist M. et al. Identifying best practices across three countries: hospital antimicrobial stewardship in the United Kingdom, France, and the United States. *Clin Infect Dis*. 2014;59(S3):S170–178. DOI: 10.1093/cid/ciu538
8. Khan I., Saeed K., Khan I. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arabian Journal of Chemistry*. 2019;12(7):908–931. DOI: 10.1016/j.arabjc.2017.05.011
9. Sim S., Wong N.K. Nanotechnology and its use in imaging and drug delivery (Review). *Biomed Rep*. 2021;14(5):42. DOI: 10.3892/br.2021.1418
10. Vasilkov A.Yu., Dovnar R.I., Smotryn S.M. et al. Plasmon resonance of silver nanoparticles as a method of increasing their antibacterial action. *Antibiotics*. 2018;7(3):80. DOI: 10.3390/antibiotics7030080
11. Dovnar R.I., Vasil'kov A.Yu., Sakalova T.M. et al. [Silver nanoparticles: an ecological method of synthesis, properties and use against antibiotic resistant microflora] *Izvestiya Nacional'noj akademii nauk Belarusi. Seriya medicinskih nauk=Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical Sciences Series*. 2021;18(3):351–361. DOI: 10.18484/2305-0047.2022.1.38. (In Russ.)
12. Silhavy T.J., Kahne D., Walker S. The bacterial cell envelope. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010;2(5):a000414. DOI: 10.1101/cshperspect.a000414
13. Klobucar K., French S., Côté J.P. et al. Genetic and chemical-genetic interactions map biogenesis and permeability determinants of the outer membrane of Escherichia coli. *mBio*. 2020;11(2):e00161–20. DOI: 10.1128/mBio.00161-20
14. Morones J.R., Elechiguerra J.L., Camacho A. et al. The bactericidal effect of silver nanoparticles. *Nanotechnology*. 2005;16(10):2346–2353. DOI: 10.1088/0957-4484/16/10/059