

УДК 615.33:615.27:615.31:546.57-022.532:616-092.4

Б.О. Мовчан¹, С.І. Миронченко², Т.В. Звягінцева², М.М. Мішина², Г.Г. Дідікін¹**АНТИБАКТЕРІЙНА АКТИВНІСТЬ НАНОКОМПОЗИТУ,
ЩО МІСТИТЬ ТІОТРИАЗОЛІН ТА НАНОЧАСТКИ СРІБЛА**

Інститут електрозварювання ім. Є.О. Патона НАН України¹,
м. Київ, Україна
Харківський національний медичний університет²,
м. Харків, Україна

e-mail: tana_zv@list.ru

Резюме: Досліджено вплив різних концентрацій субстанції тіотриазоліну, що містить наночастки срібла, на клінічні та референтні штами *S. aureus*, *P. aureginosa*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *E. coli* та визначено їх антимікробну дію. Показано, що із збільшенням концентрації наночастинок срібла протимікробна дія субстанції посилювалась. З'ясовано, що о 8⁰⁰ і 12⁰⁰ субстанція не проявляла бактеріолітичної дії на дослідні штами у всьому діапазоні досліджуваних концентрацій; лише о 18⁰⁰ *S. aureus*, *P. aureginosa*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *E. coli* проявляли високу чутливість до субстанції тіотриазоліну з наночастками срібла.

Ключові слова: наночастинки срібла, тіотриазолін, антибактерійна дія.

Вступ. Незважаючи на розробку сучасних лікарських засобів (ЛЗ) та впровадження новітніх технологій для боротьби з патогенними мікроорганізмами, питання терапії гнійно-запальних процесів (ГЗП) залишається відкритим. Вибір антимікробного ЛЗ складний, тому що у виникненні та розвитку ГЗП бере участь, як правило, не один мікроорганізм, а декілька – мікробні асоціації. Крім того, нераціональне застосування антимікробних ЛЗ спричинило формування та інтенсивне поширення резистентних до антимікробних ЛЗ штамів мікроорганізмів¹⁰. Ці штами мають високу здатність адаптуватися до умов стаціонарів завдяки адгезивним, конкурентоздатним та вірулентним властивостям. З огляду на це, необхідність удосконалення відомих і пошуку нових методів лікування ГЗП є актуальним.

Одним із перспективних напрямів у вирішенні цієї проблеми є застосування нанотехнологій, спрямованих на вдосконалення специфічних властивостей металів. Наночастинки багатьох металів мають антибактерійну, антивірусну, протигрибкову дію, серед яких найбільш ефективними є наночастинки срібла (НЧС)¹¹.

Нещодавно створено нову субстанцію, що містить тіотриазолін і НЧС^{6,7}. Субстанцію отримано в Міжнародному центрі електронно-променевих технологій Інституту електрозва-

рювання ім. Є.О. Патона НАН України (метод здобуття НЧС, запропонований акад. Б.О. Мовчаном⁴, полягає в електронно-променевому випаровуванні та конденсації речовин у вакуумі).

Раніше було виявлено протизапальну, фотопротекторну, ранозагоювальну дію мазі, що містить субстанцію тіотриазоліну та НЧС³. На сучасному етапі також зазначається підвищений інтерес до досліджень із виявлення закономірностей організації комунікативних властивостей мікроорганізмів залежно від циркадних біоритмів¹. Біоритмологічний підхід до вивчення біологічних властивостей мікроорганізмів дозволяє виявити варіювання ознаки протягом доби, відображає адаптацію збудника до мінливих умов існування, у т.ч. антибіотикочутливість. На сьогодні є дані про вивчення добових ритмів деяких біологічних властивостей прокариот: золотистих стафілококів, кишкової палички і ціанобактерій^{2,9}.

Мета дослідження. Вивчення антимікробної активності нової наноконпозиції, що містить тіотриазолін та НЧС, залежно від концентрації, на клінічні та референтні штами грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів у різний час доби.

Матеріали та методи дослідження. Антибактерійні властивості субстанції тіотриазоліну з різною концентрацією НЧС (1,9; 0,95;

0,45; 0,025; 0,12; 0,06; 0,024; 0,012; 0,006 мг/мл) вивчали за стандартною методикою дифузії субстанції в агар (метод лунок) на клінічні та референтні штами бактерій *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aureginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* в різний час доби (о 8⁰⁰, 12⁰⁰, 18⁰⁰)^{5,8}. Використано методи: лабораторні, мікробіологічні, хронометричний, аналітичні.

Результати дослідження та їх обговорення. У результаті проведених досліджень

з'ясовано, що о 8⁰⁰ субстанція тіотриазоліну, що містить НЧС, у різних концентраціях не виявляла бактеріолітичної дії стосовно всіх 5-ти штампів, які вивчалися, але виявлено бактеріостатичну дію субстанції в концентрації 1,9 мг/мл; 0,95 мг/мл і 0,45 мг/мл на штами *P. aureginosa* та в концентрації 1,9 мг/мл на штами *H. influenzae*. Бактеріостатичний ефект субстанції також проявлявся в концентраціях 1,9 мг/мл і 0,95 мг/мл на клінічні штами *S. pyogenes* (рис. 1).

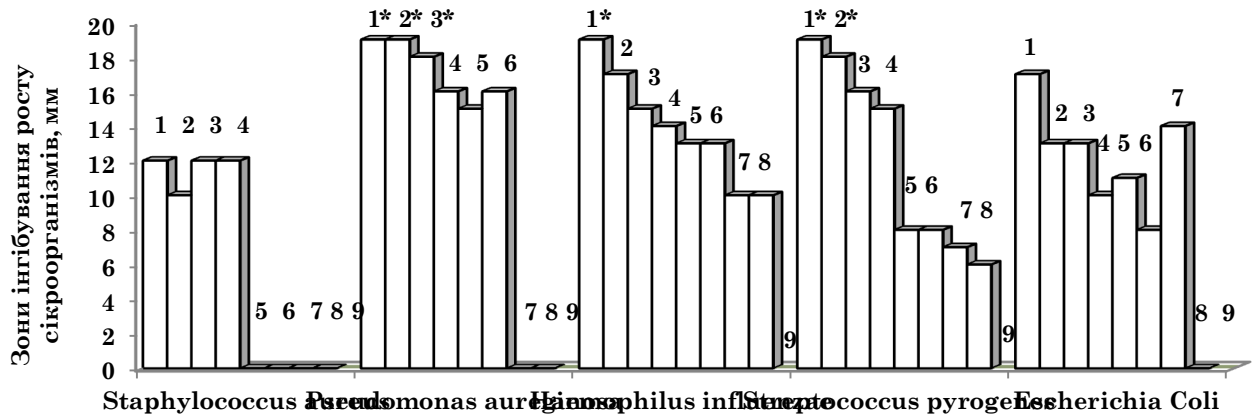


Рис. 1. Антибактерійна активність різних концентрацій субстанції тіотриазоліну, що містить НЧС, на клінічні штами *S. aureus*, *P. aureginosa*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *E. coli* о 8⁰⁰.

Примітка: концентрації НЧС: 1 – 1,9 мг/мл; 2 – 0,95 мг/мл; 3 – 0,45 мг/мл; 4 – 0,025 мг/мл; 5 – 0,12 мг/мл; 6 – 0,06 мг/мл; 7 – 0,024 мг/мл; 8 – 0,012 мг/мл; 9 – 0,006 мг/мл; * – бактеріостатична дія.

О 12⁰⁰ дослідні штами *S. aureus*, *P. aureginosa*, *S. pyogenes*, *E. coli* виявилися нечутливими до різних концентрацій субстанції тіотриазоліну, які містять НЧС, а штами

H. influenzae – помірно чутливими у концентрації субстанції тіотриазоліну з НЧС 1,9 мг/мл та 0,95 мг/мл (рис. 2).

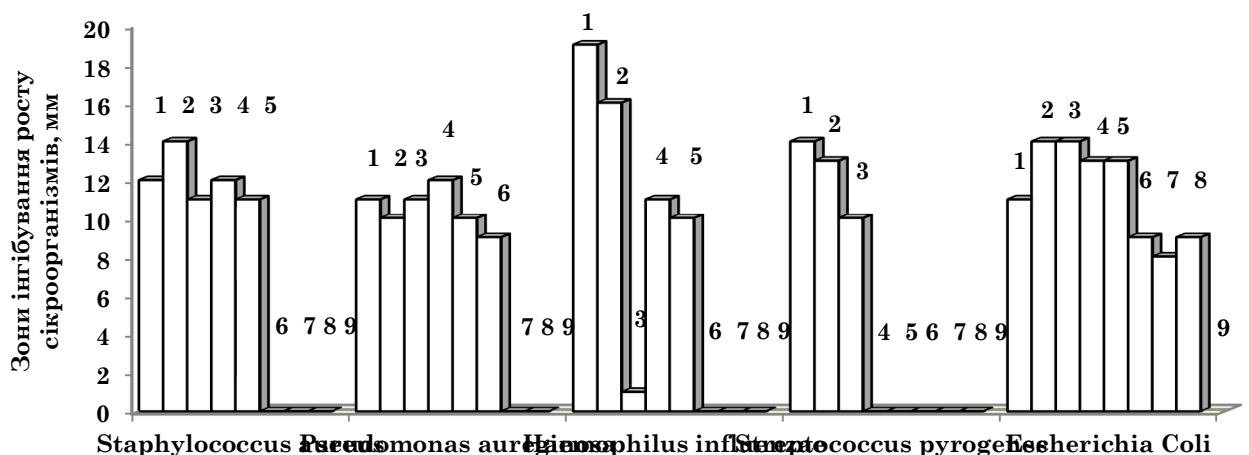


Рис. 2. Антибактерійна активність різних концентрацій субстанції тіотриазоліну, що містить НЧС, на клінічні штами *S. aureus*, *P. aureginosa*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *E. coli* о 12⁰⁰.

Примітка: концентрації НЧС: 1 – 1,9 мг/мл; 2 – 0,95 мг/мл; 3 – 0,45 мг/мл; 4 – 0,025 мг/мл; 5 – 0,12 мг/мл; 6 – 0,06 мг/мл; 7 – 0,024 мг/мл; 8 – 0,012 мг/мл; 9 – 0,006 мг/мл.

Аналіз результатів, отриманих о 18⁰⁰, дозволив виявити високу антибактерійну активність усіх концентрацій субстанції тіотриазоліну, що містить НЧС, відносно дослідних

клінічних штампів мікроорганізмів *S. aureus*, *P. aureginosa*. Щодо чутливості клінічних штампів *H. influenzae* до субстанції тіотриазоліну, що містить НЧС, то встановлено, що

лише концентрації 1,9 мг/мл, 0,95 мг/мл, 0,45 мг/мл мають бактеріолітичну активність. При дослідженні чутливості нозокоміальних штамів *S. pyogenes* до субстанції тіотриазоліну, що містить НЧС, виявлено бактеріолітичну активність у концентраціях 1,9 мг/мл;

0,95 мг/мл; 0,45 мг/мл; 0,25 мг/мл; 0,12 мг/мл і 0,06 мг/мл у даний час доби. Антибактерійна дія субстанції тіотриазоліну, що містить НЧС, на клінічні штами *E. coli* виявляється лише в концентраціях 1,9 мг/мл і 0,95 мг/мл (рис. 3).

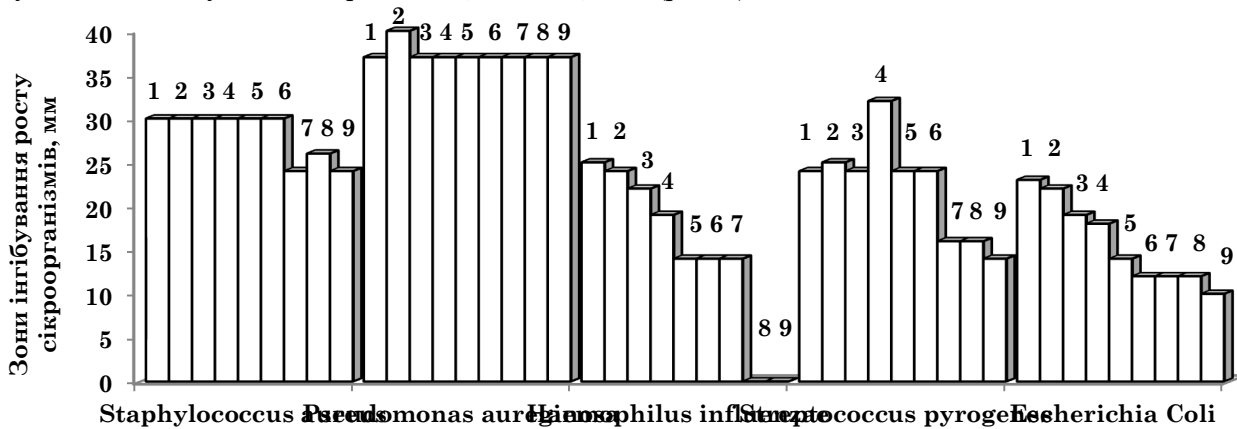


Рис. 3. Антибактерійна активність різних концентрацій субстанції тіотриазоліну, що містить НЧС, на клінічні штами *S. aureus*, *P. aureginosa*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *E. coli* о 10^8 .

Примітка: концентрації НЧС: 1 – 1,9 мг/мл; 2 – 0,95 мг/мл; 3 – 0,45 мг/мл; 4 – 0,025 мг/мл; 5 – 0,12 мг/мл; 6 – 0,06 мг/мл; 7 – 0,024 мг/мл; 8 – 0,012 мг/мл; 9 – 0,006 мг/мл.

Таким чином, у результаті проведених досліджень виявлено антимікробну активність субстанції тіотриазоліну, що містить НЧС. Показано, що лише о 10^8 всі досліджувані клінічні штами проявляли високу чутливість до субстанції тіотриазоліну з НЧС. Бактеріолітичну активність субстанції у всьому діапа-

зоні досліджуваних концентрацій з НЧС на клінічні штами о 10^8 і 10^{12} не виявлено.

Отримані результати відкривають перспективи для подальшого дослідження та створення нових антибактерійних засобів, ефективних у т.ч. й проти полірезистентних нозокоміальних штамів мікроорганізмів.

Висновки:

1. Виявлено антибактерійну дію субстанції тіотриазоліну, що містить наночастинки срібла, на клінічні штами *S. aureus*, *P. aureginosa*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *E. coli*.
2. Досліджувані клінічні штами проявляли високу чутливість до субстанції тіотриазоліну з наночастинками срібла о 10^8 і були резистентні о 10^8 і 10^{12} , у той час, коли в даному стаціонарі проводиться антимікробна терапія та антисептичні заходи, що виражається модифікаційною (адаптаційною) мінливістю тестованих клінічних штамів у порівнянні з референтними штамами, які виявляли високу чутливість до субстанції тіотриазоліну з наночастинками срібла, у всіх концентраціях незалежно від часу доби.
3. Субстанція тіотриазоліну з наночастинками срібла незалежно від концентрації проявляла високу активність відносно *S. aureus* та *P. aureginosa*.
4. Виявлено найбільш ефективну концентрацію субстанції тіотриазоліну з наночастинками срібла, яка характеризується широким спектром антимікробної дії – 0,95 мг/мл.

Література:

1. Биоритмы антибиотикорезистентности микроорганизмов / О.В. Бухарин, Н.Б. Перунова, С.Б. Фадеев [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2008. – №5. – С. 35-38.
2. Биоритмы биологических свойств *Staphylococcus aureus* как фактор адаптации при госпитальной инфекции / Т.Х. Тимохина, В.В. Варницына, Я.И. Паромова [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2009. – №2/62. – С. 100-101.
3. Гринь И.И. Влияние мази тиотриазолина с наночастицами серебра на содержание IL-10 в сыворотке крови и очаге повреждения при экспериментальном термическом ожоге / И.И. Гринь, Т.В. Звягинцева // Актуальні проб-

- леми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. – 2015. – № 3, Т.1 (41-1). – С. 109-113.
4. Мовчан Б.А. Электронно-лучевая гибридная нанотехнология осаждения неорганических материалов в вакууме / Б.А. Мовчан // Актуальные проблемы современного материаловедения. – 2008. – Т. 1. – С. 227-247.
 5. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. Приказ Минздрава СССР от 22.04.1985 г. №535. – Москва, 1985. – 65 с.
 6. Пат. 77777 Україна, МПК А61К 9/06 (2006.01) А61К 33/38 (2006.01) А61Р 29/00 Спосіб підвищення протизапальної активності фармацевтичних засобів у м'якій лікарській формі / В.М. Лісовий, Т.В. Звягінцева, І.В. Трутаєв, С.І.Миронченко; заявник та власник Трутаєв І.В. – № u201210159; заяв. 27.08.2012; опуб. 25.02.2013; бюл. № 4/2013.
 7. Пат. 77770 Україна, МПК А61К 9/06 (2006.01) А61К 33/38 (2006.01) А61Р 29/00 Фармацевтичний засіб з протизапальною активністю, виконаний у м'якій лікарській формі / В.М. Лісовий, Т.В. Звягінцева, І.В. Трутаєв, С.І.Миронченко; заявник та власник Трутаєв І.В. – № u201210131; заяв. 23.08.2012; опуб. 25.02.2013; бюл. № 4/2013.
 8. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». Наказ МОЗ України №167 від 05.04.2007р. – Київ, 2007. – 63 с.
 9. Тимохина Т.Х. Особенности временной организации биологических свойств госпитальных изолятов и музейных штаммов *S.aureus*, *E. coli*, *P. aureginosa* / Т.Х. Тимохина, Д.Г. Губин // Медицинская наука и образование Урала. – 2011. – № 2. – С.65-69.
 10. Antimicrobial resistance: Global Report on Surveillance – WHO, 2014. – 257 p. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.who.int/drug-resistance/documents/surveillancereport/en/
 11. Silver nanoparticles as potential antibacterial agent / G. Franci, A. Falanga, S. Galdiero [et al.] // Molecules. – 2015. – № 20. – P. 8856-8874.

УДК 615.33:615.27:615.31:546.57-022.532:616-092.4

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НАНОКОМПОЗИТА, СОДЕРЖАЩЕГО ТИОТРИАЗОЛИН И НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА

Б.А. Мовчан¹, С.И. Миронченко², Т.В. Звягінцева², М.М. Мишина², Г.Г. Дидикин¹
 Інститут електросварки ім. Е.О. Патона НАН України¹, г. Київ, Україна
 Харківський національний медичний університет², г. Харків, Україна

Резюме: Исследовано влияние разных концентраций субстанции тиотриазолина, содержащей наночастицы серебра, на клинические и референтные штаммы *S. aureus*, *P. aureginosa*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *E. coli* и выявлено их антимикробное действие. Показано, что с увеличением концентрации наночастиц серебра противомикробное действие субстанции усиливалось. Установлено, что в 8⁰⁰ и 12⁰⁰ субстанция не проявляла бактериолитического действия на опытные штаммы во всем диапазоне исследуемых концентраций; только в 18⁰⁰ *S. aureus*, *P. aureginosa*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *E.coli* проявляли высокую чувствительность к субстанции тиотриазолина с наночастицами серебра.

Ключевые слова: наночастицы серебра, тиотриазолин, антибактериальное действие.

UDC 615.33:615.27:615.31:546.57-022.532:616-092.4

ANTIBACTERIAL EFFECT OF NANOCOMPOUND CONTAINING THIOTRIAZOLINE AND SILVER NANOPARTICLES

B.O. Movchan¹, S.I. Myronchenko², T.V. Zvyagintseva², M.M. Mishyna², G.G. Didikin¹
 The Ye.O. Paton Electric Welding Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine¹, Kyiv, Ukraine
 Kharkiv National Medical University², Kharkiv, Ukraine

Summary: The article deals with the effect of different concentrations of thiotriazoline containing nanoparticles of silver on clinical and reference strains of *S. aureus*, *P. aureginosa*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *E. coli* and determination of their antimicrobial action. An increase in silver nanoparticles concentration was shown to enhance antimicrobial effect of the substance. It was determined that at 8 a.m. and 12 p.m. the substance did not exert bacteriolytic effect on strains under investigation in the whole range of concentrations under study; only at 6 p.m. *S. aureus*, *P. aureginosa*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *E.coli* showed high sensitivity to thiotriazoline with silver nanoparticles.

Key words: silver nanoparticles, thiotriazoline, antibacterial action.

Надійшла до редакції 29.11.2015 р.