

Рекомендована д. мед. наук, проф. С. І. Климнюком

УДК 615.916:546.57+615.916:666.363+615.014:539.12+579.841.11.044

ВПЛИВ НАНОКОМПОЗИТУ ВИСОКОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМУ З НАНОЧАСТИНКАМИ СРІБЛА НА БІОПЛІВКОВУ ТА ПЛАНКТОННУ ФОРМИ PSEUDOMONAS AERUGINOSA УКМ В-1

© Д. С. Савченко¹, О. Б. Балко², О. І. Балко², Л. В. Авдєєва², Л. В. Ярошенко², І. С. Чекман¹, Є. П. Воронін³

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

² Інститут мікробіології і вірусології імені Д. К. Заболотного НАН України

³ Інститут хімії поверхні імені О. О. Чуйко НАН України

Резюме: досліджено протимікробну активність наноконкомпозиту високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла (ВКНС) щодо *Pseudomonas aeruginosa* УКМ В-1 (АТСС 10145) у планктонній та біоплівковій формах. Встановлено, що в концентрації 500 і 200 мкг/мл наноконкомпозит ВКНС пригнічує розвиток культури та спричиняє повну загибель клітин при внесенні до вже сформованої біоплівкової та планктонної форми *P. aeruginosa*. Застосування наноконкомпозиту ВКНС у концентрації 200 мкг/мл за ефективністю впливу щодо клітин у планктонній формі поступається, а щодо біоплівкової форми *P. aeruginosa* переважає дію аналогічної концентрації срібла нітрату, при перерахунку на вміст чистого срібла.

Ключові слова: наночастинки срібла, високодисперсний кремнезем, наноконкомпозит, протимікробні властивості, біоплівка, планктонна форма, *Pseudomonas aeruginosa*.

Вступ. Бактеріальні інфекції є однією з провідних причин смерті людей в усьому світі. Це пов'язано з появою нових хвороботворних агентів і розвитком полірезистентних штамів мікроорганізмів (МО). Крім того, у патогенних МО розвилися ефективні способи протидії біоцидному впливу антибактеріальних препаратів. Як наслідок, незважаючи на розробку багатьох нових антибіотиків, дуже незначна їх частина виявилася ефективною проти полірезистентних штамів бактерій. Таким чином, при розробці та моделюванні нових протимікробних препаратів, вкрай важливим стало подолання даних обмежень.

Останнім часом наночастинки (НЧ) активно використовують як агенти доставки лікарських засобів [27], при діагностиці хронічних хвороб [10], для пригнічення бактеріальних інфекцій [23] і в харчовій та легкій промисловості як протимікробний агент [25]. Через їх виражену антимікробну активність та унікальний механізм дії НЧ металів стають альтернативою звичайним антибіотикам, в процесі розробки нових поколінь протимікробних засобів. З усього діапазону доступних на сьогодні НЧ значний науковий інтерес становлять наночастинки срібла (НЧС) через їх широке застосування в медичній практиці як терапевтичного засобу для боротьби з полірезистентністю МО до антибіотиків [7, 19, 21].

Механізм, за допомогою якого срібло проявляє свою біологічну активність, як і раніше за-

лишається маловивченим. НЧС володіють аналогічним іонам срібла антибактеріальним механізмом дії [13]. Загально визнаним є той факт, що НЧС впливають на стінку мікробної клітинної і проявляють токсичну дію, порушуючи проникність клітинної мембрани. НЧС можуть також проникати в клітину і впливати на клітинне дихання через інактивацію основних ферментів, утворюючи комплекси з каталітичним сульфгідрильними та тіольними групами цистеїну [9], а також за рахунок утворення таких токсичних радикалів, як супероксид, перекис водню і гідроксильні іони [13].

Додатково до їх прямої бактерицидної активності, НЧС також здатні порушувати формування біоплівок МО [12]. Біоплівки утворюються внаслідок адгезії бактерій до поверхні твердих тіл і є результатом агрегації бактеріальних клітин. Біоплівки підвищують стійкість МО до терапії, а також допомагають уникнути імунної відповіді організму людини і стимулюють розвиток хронічних інфекцій. НЧС проявляють генотоксичну і цитотоксичну дію в людських культурах тканин, викликаючи пошкодження ДНК, хромосомні аберації і загибель клітин, якщо вони застосовуються у незахищеному вигляді у концентраціях вище певного рівня [20].

На сьогодні розроблені численні методи синтезу НЧС [17, 18, 26]. Серед способів синтезу, найчастіше використовують спосіб хімічного відновлення розчину солі срібла нітрату із зас-

тосуванням таких відновлюючих агентів, як натрію додецилсульфат, цитрат, аскорбат, поліефір з надрозгалуженою структурою, N, N-диметилформамід і натрію бор гідрид [14, 16]. Більшість даних відновників є екологічно токсичними або біологічно небезпечними. Новою тенденцією до синтезу НЧ є біологічний синтез НЧ із використанням полімерних матриць, які не токсичні і можуть бути легко синтезовані в будь-якій лікарській формі, необхідній для певного способу застосування. До подібних матриць можна віднести такі різні біополімери, як крохмаль [24], хітозан [21], циклодекстрин [11] і бактеріальні біомаси [8], які діють як стабілізатор, так і відновлювальний агент. Застосування біополімерів при виробництві наночастинок має кілька переваг порівняно зі звичайними синтетичними реагентами. Високомолекулярні ланцюги таких біополімерів великим числом гідроксильних груп, і тому такі структури можуть утворювати комплекси з іонами металу – це дозволяє контролювати розмір, форму і дисперсність НЧ – що і робить їх менш токсичними до клітин ссавців [21].

На кафедрі фармакології та клінічної фармакології НМУ імені О. О. Богомольця активно проводяться дослідження із вивчення фармакологічних та токсикологічних властивостей наночастинок металів (золота, срібла, міді, заліза, магнію та ін.) та неметалів (високодисперсний кремнезем) [5].

У даному дослідженні високодисперсний кремнезем використано для синтезу стабільних НЧС. Дана субстанція володіє унікальним комплексом фізико-хімічних і медико-біологічних властивостей (висока сорбційна ємність до білків, токсинів, відсутність алергенної і шкідливої дії на клітини, активація репаративних процесів в рані, поліпшення функції паренхіматозних органів і т. п.) [1, 6]. Новий високоєфективний нанокompatит високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла (ВКНС) розроблено в результаті спільних досліджень кафедри фармакології та клінічної фармакології НМУ імені О. О. Богомольця та Інституту хімії поверхні ім. О. О. Чуйко НАН України. Створення композиту полягає в тому, що наночастинки срібла (НЧС) та нанодисперсного кремнезему поєднували шляхом механосорбційного покриття поверхні нанорозмірного кремнезему моношаром AgNO_3 у газовому дисперсійному середовищі і наступним термолізом солі, в результаті чого на поверхні нанодисперсного кремнезему утворюються НЧС розміром від 12 до 18 нм [2]. Концентрація НЧС в 7,9 % в об'ємі ентеросорбенту дозволила рівномірно розподілити НЧС у вигляді моношару на поверхні високодисперсного кремнезему [4].

Метою роботи було визначення протимікробної активності нанокompatиту ВКНС щодо планктонної та біоплівкової форми *Pseudomonas aeruginosa* УКМ В-1 (АТСС 10145), що моделюють перебування культури клітин у різних фазах у різних відділах шлунково-кишкового тракту.

Методи дослідження. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фармакології та клінічної фармакології НМУ імені О. О. Богомольця «Дослідження фармакологічних, фізико-хімічних, протимікробних властивостей наночастинок срібла, міді, заліза та вуглецю» (№ держреєстрації 0111U006268).

Використані штами мікроорганізмів. Дослідження ефективності впливу на клітини у планктонній формі та у складі біоплівки нанокompatиту ВКНС, препарату «Силікс» та срібла нітрату проводили на моделі типового штаму *Pseudomonas aeruginosa* УКМ В-1 (АТСС 10145), отриманого із Української колекції мікроорганізмів (УКМ, Інститут мікробіології і вірусології імені Д. К. Заболотного НАН України).

Використані поживні середовища. Отримання добових культур мікроорганізмів, приготування вихідних і робочих суспензій мікроорганізмів та препаратів, дослідження явища біоплівкоутворення проводили у м'ясо-пептонному бульйоні (МПБ). Приготування серійних десятикратних розведень змивів та бактеріальних суспензій для визначення у їх складі кількості мікроорганізмів у планктонній та біоплівковій формі готували із використанням 0,85 % розчину NaCl (ФР). Висів отриманих розведень дослідних і контрольних суспензій проводили на м'ясо-пептонному агарі (МПА) в чашках Петрі.

Вивчення протимікробних властивостей досліджуваних речовин. Дослідження динаміки біоплівкоутворення *P. aeruginosa* УКМ В-1 та оцінку впливу досліджуваних речовин на клітини у планктонній та біоплівковій формах проводили у стаціонарній системі на склі [3]. З цією метою в бюкси вносили 1,8 мл середовища LB, покривельне скельце та 0,2 мл 10-кратного розведення добової культури мікроорганізмів, досягаючи при цьому в суспензії їх кінцевої концентрації в 1×10^7 КУО/мл. В бюкси із дослідними зразками додають по 100 мкл суспензії нанокompatиту ВКНС і препарату «Силікс», а в контрольні – аналогічний об'єм срібла нітрату та МПБ.

Як позитивний контроль застосовували срібла нітрат, а як негативні контролю – «Силікс» та МПБ. Нанокompatит ВКНС та нітрат срібла вносили в концентраціях 500 і 200 мкг/мл (у перерахунку на вміст чистого срібла), «Силікс» – відповідно до використаних концентрацій нано-

композиту срібла, а МПБ – відповідно до внесених об'ємів попередніх препаратів (по 100 мкл).

Досліджувані зразки вносили превентивно, перед додаванням бактеріальної суспензії, з метою оцінки їх здатності до попередження біоплівкоутворення. Також для визначення активності щодо клітин у складі сформованої біоплівки та у планктонній формі, досліджувані речовини вносили на одну добу культивування.

Ефективність впливу оцінювали за кількістю життєздатних мікроорганізмів у планктонній та біоплівковій формах протягом 3 діб спостереження. З цієї метою кожну добу протягом періоду спостереження із бюксів відбирали бактеріальну суспензію, готували її десятикратні серійні розведення у ФР, які наносили на МПА. Визначений описаним вище методом титр вказував на кількість життєздатних мікроорганізмів у планктонній формі в бактеріальній суспензії. Скельця, які слугували основою для формування біоплівки, відбирали одночасно із відбором суспензій з аналогічною періодичністю. Відібрані скельця відмивали від клітин у планктонній формі, після чого відділяли від їх поверхні біоплівковий матрикс із клітинами мікроорганізмів методом «змиву» [3]. В отриманій суспензії визначали титр, який вказував на кількість життєздатних мікроорганізмів у складі у біоплівковій формі.

Дослідження проводили у трьох повтореннях. Додатково проводили контроль поживних середовищ та розчинника за допомогою загальноприйнятих методик.

Результати й обговорення. Проведеними дослідженнями встановлено, що превентивне внесення нанокompозиту ВКНС в концентрації 500 мкг/мл приводить до однаково ефективного впливу як на клітини у планктонній, так і у біоплівковій формі (рис. 1). При цьому кількість

клітин у планктонній формі на 1 і 2 добу спостереження була нижчою на 7 порядків, а у біоплівковій формі – на 3,5 порядки порівняно з відповідними показниками негативного контролю. Ефективність нанокompозиту ВКНС є практично еквівалентною дії позитивного контролю, у якості якого було використано срібла нітрат. Застосування даних речовин в однакових концентраціях, при перерахунку на вміст чистого срібла, приводило до зниження кількості клітин в біоплівковій та планктонній формах до нульових показників і неможливості відновлення популяції протягом усього періоду спостереження. Позитивною особливістю нанокompозиту ВКНС є здатність до попередження біоплівкоутворення, оскільки навіть на 3 добу спостереження жодних сформованих утворень на поверхні скельця не виявляли.

Дія нанокompозиту ВКНС в концентрації 500 мкг/мл щодо сформованої біоплівки *P. aeruginosa* також характеризувалась високою ефективністю (рис. 2). Відмічено виражений вплив нанокompозиту ВКНС на клітини у планктонній формі, кількість яких знижувалась від 2×10^4 КУО/мл на 2 добу до 2×10^3 КУО/мл – на 3 добу спостереження. При цьому життєздатних клітин у біоплівковій формі, а також формування організованих структур біоплівки навіть на 3 добу виявлено не було.

Превентивне застосування нанокompозиту ВКНС у мінімальній бактеріостатичній концентрації 200 мкг/мл приводить до зниження кількості клітин *P. aeruginosa* в планктонній формі на 5,5, а у біоплівковій формі – на 3,5 порядки (рис. 3). Відмічено, що срібла нітрат порівняно із дією нанокompозиту ВКНС щодо планктонної форми *P. aeruginosa* є більш ефективним, оскільки знижує кількість клітин до нульових показників. Натомість нанокompозит ВКНС характеризується вищою ефективністю

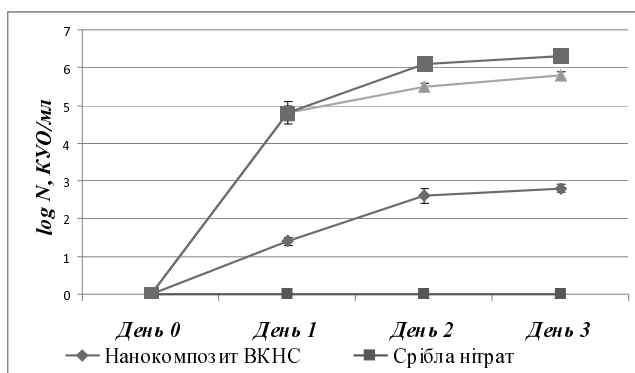
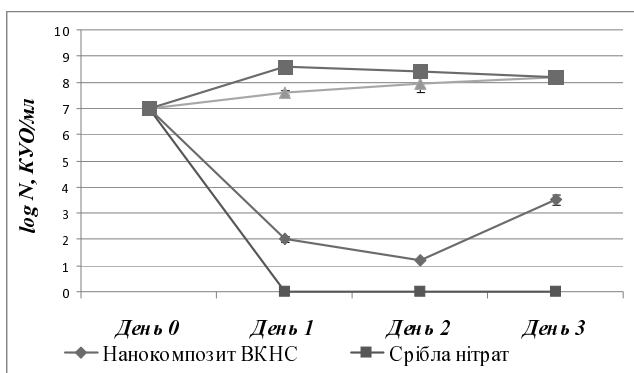
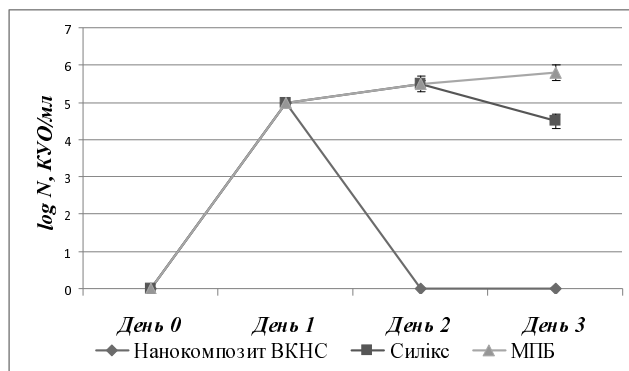
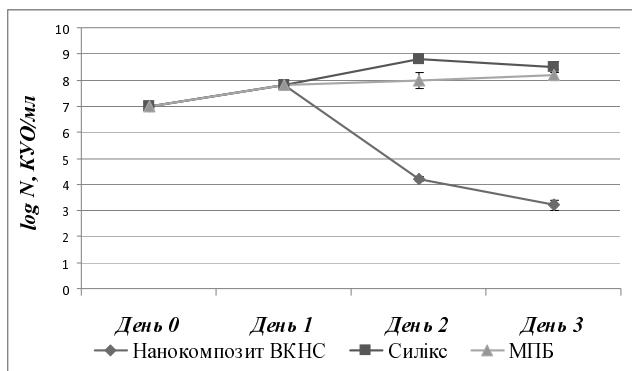


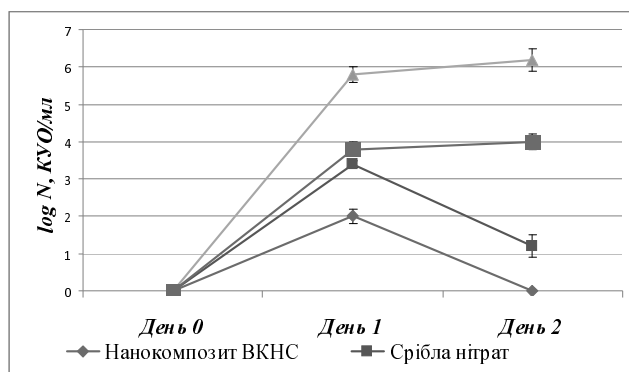
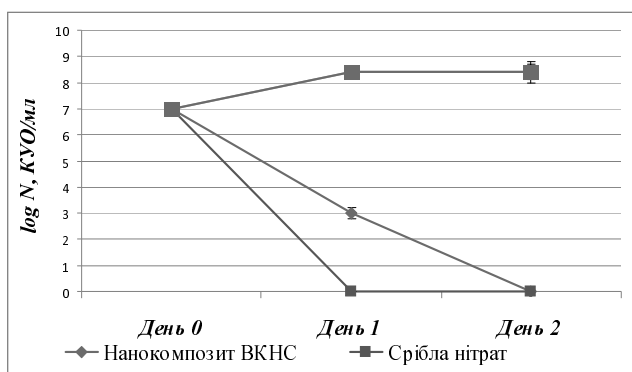
Рис. 1. Вплив на кількість мікроорганізмів (N) *Pseudomonas aeruginosa* УКМ В-1 у планктонній (А) і біоплівковій (Б) формі нанокompозиту ВКНС і срібла нітрату у концентрації 500 мкг/мл (у перерахунку на вміст чистого срібла), а також «Силіксу» та МПБ при превентивному внесенні зразків.



А

Б

Рис. 2. Вплив на кількість мікроорганізмів (N) *Pseudomonas aeruginosa* УКМ В-1 у планктонній (А) і біоплівковій (Б) формі наноккомпозиту ВКНС у концентрації 500 мкг/мл (у перерахунку на вміст чистого срібла), а також «Силіксу» (2) та МПБ (3) при внесенні зразків на етапі сформованої біоплівки.



А

Б

Рис. 3. Вплив на кількість мікроорганізмів (N) *Pseudomonas aeruginosa* УКМ В-1 у планктонній (А) і біоплівковій (Б) формі наноккомпозиту ВКНС і срібла нітрату у концентрації 200 мкг/мл (у перерахунку на вміст чистого срібла), а також «Силіксу» та МПБ при превентивному внесенні зразків.

щодо псевдомонад у біоплівковій формі, після обробки якими кількість мікроорганізмів виявилась у 20 разів нижчою, ніж внаслідок впливу срібла нітрату. Аналогічну закономірність відмічено і щодо відсотка покриття скельця біоплівкою.

Група вчених під керівництвом М. Radzig досліджувала протимікробну активність НЧС щодо грам-негативних бактерії в планктонній та біоплівковій формі. НЧС мали розмір 8,3 нм у діаметрі і були стабілізовані гідролізованими пептидами казеїну. Синтезовані ними НЧС значною мірою інгібували утворення біоплівок *Escherichia coli* AB1157 (концентрація НЧС 4-5 мкг / мл), *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 (концентрація НЧС 10 мкг / мл) і *Serratia proteamaculans* 94 (концентрація НЧС 10-20 мкг / мл). Життєздатність сформованої біоплівки *Escherichia coli* AB1157 значно знизилась при дії на неї НЧС в концентраціях вище 100-150 мкг / мл. Разом з тим досліджувані НЧС проявляли генотоксичні властивості і викликали значні порушення ДНК досліджуваних штамів МО [22].

Інша група авторів досліджувала вплив на-

ночастинок срібла (розміром в діапазоні від 7 до 70 нм) стабілізованих цитратом аскорбінової кислоти, а також стабілізованих галовою кислотою. Результати показали, що чим менший діаметр НЧС, тим вищі протимікробні властивості вони проявляють щодо біоплівкової форми *Pseudomonas aeruginosa*, при чому спостерігається знищення колоній майже на 90 %. Додатково встановлено, що в діапазоні концентрацій 80-200 мкг / мл не виявлено залежності сили протимікробної активності НЧС від їх концентрації [15].

Колектив авторів під керівництвом J. Prajna досліджував протимікробні властивості наноккомпозиту хітозану з інкорпорованими НЧС (ХНЧС). При проведенні досліджень із вивчення запобігання біоплівкоутворення встановлено, що ХНЧС при попередньому його внесенні не запобігає біоплівкоутворенню, а внесення ХНЧС в дозі 2 мг/кг до вже сформованої біоплівки *Pseudomonas aeruginosa* призводить до пригнічення більше 65 % від сформованої біоплівки [21].

Висновки. 1. Наноккомпозит ВКНС в концентрації 500 і 200 мкг/мл однаково ефективно впливає як на біоплівкову, так і на планктонну форму *P. aeruginosa*, знижуючи кількість клітин на 3–7 порядків залежно від періоду внесення.

2. При превентивному застосуванні наноккомпозит ВКНС запобігає біоплівкоутворенню у *P. aeruginosa*, а за умови внесення до сформованої біоплівки призводить до її деградації без відновлення вихідних організованих структур протягом наступних 3 діб спостереження.

3. Застосування наноккомпозиту ВКНС у концентрації 200 мкг/мл за ефективністю впливу щодо клітин у планктонній формі поступається, а по відношенню до біоплівкової форми *P. aeruginosa* переважає дію аналогічної концентрації срібла нітрату, при перерахунку на вміст чистого срібла.

4. Отримані дані дозволяють розглядати наноккомпозит ВКНС як перспективний засіб впливу на біоплівкову та планктонну форму *P. aeruginosa*, який потребує подальшого дослідження.

Література

1. Ніцак О. В. Експериментальне обґрунтування доцільності застосування суспензії нанодисперсного кремнезему як сорбційного засобу: автореф. дис... канд. біол. наук: 14.03.05 / О. В. Ніцак ; Держ установа "Ін-т фармакології та токсикології АМН України". – К., 2009. – 20 с.
2. Носач Л. В. Одержання і характеристика кластерів срібла на поверхні нанодисперсного кремнезему / Л. В. Носач, Д. С. Савченко, О. М. Власенко // Український науковий-медичний молодіжний ж-л. – 2011. – № 4. – С. 178.
3. Савченко Д. С. Вплив наноккомпозиту високодисперсного кремнезему та наночастинок срібла на формування біоплівок *Pseudomonas aeruginosa* УКМ В-1 / Д. С. Савченко, О. Б. Балко // Геронтологический журнал им. В. Ф. Купревича. – 2013. – № 1-2. – С. 42.
4. Пат. 69526 Україна, МПК (2012.01) А61К 6/00. Спосіб одержання наноккомпозиту високодисперсного кремнезему-кластерів срібла з протимікробними та сорбційно-детоксикаційними властивостями / Савченко Д. С., Чекман І. С., Воронін Є. П., Носач Л. В.; заявник і власник патенту НМУ ім. О. О. Богомольця. – № u 2011 15221; заяв. 22.12.2011; опубл. 25.04.2012, Бюл. № 8.
5. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація / [Чекман І. С., Ульберг З. Р. Маланчук В.О. та співавт.]. – К.: Поліграф плюс, 2012. – 328 с.
6. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / [Чуйко О. О., Погорелий В. К., Пентюк О. О. та ін.]; під ред. О. О. Чуйко. – К.: Наукова думка, 2003. – 414 с.
7. Comparative evaluation of silver-containing antimicrobial dressings and drugs / J. J. Castellano, S. M. Shafii, K. F. Varadarajan [et al.] // *Int Wound J.* – 2007. – Vol. 4. – № 2. – P. 114–122.
8. Biogenic synthesis of silver nanoparticles and their synergistic effect with antibiotics: a study against Gram-positive and Gram-negative bacteria / A. Fayaz, K. Balaji, M. Girilal [et al.] // *Nanomedicine.* – 2010. – Vol. 6. – № 1. – P. 103–109.
9. A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* / Q. Feng, J. Wu, G. Chen [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res.* – 2000. – Vol. 52. – № 4. – P. 662 – 668.
10. Highly sensitive rapid, reliable, and automatic cardiovascular disease diagnosis with nanoparticle fluorescence enhancer and mems / B. Hong, J. Kai, Y. Ren [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2008. – № 614. – P. 265 – 273.
11. Enhancement of the antibacterial properties of silver nanoparticles using beta-cyclodextrin as a capping agent / S. Jaiswal, B. Duffy, A. Jaiswal [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2010. – Vol. 36. – № 3. – P. 280 – 283.
12. Silver nanoparticles impede the biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus epidermidis* / K. Kalishwaralal, S. BarathManiKanth, S. Pandian [et al.] // *Colloids. Surf. B. Biointerfaces.* – 2010. – Vol. 79. – № 2. – P. 340 – 344.
13. Kong H. Antibacterial properties of novel poly(methyl methacrylate) nanofiber containing silver nanoparticles / H. Kong, J. Jang // *Langmuir.* – 2008. – Vol. 24. – № 5. – P. 2051 – 2056.
14. Kuo P. L. Formation of silver nanoparticles under structured amino groups in pseudo-dendritic poly(allylamine) derivatives / P. L. Kuo, W. F. Chen // *J. Phys. Chem. B.* – 2003. – Vol. 107. – № 41. – P. 11267 – 11272.
15. Silver nanoparticles enhance *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 biofilm detachment / C. Loo, P. Young, R. Cavaliere [et al.] // *Drug Dev Ind Pharm.* – 2013. – Vol. 39. – № 7. – P. 620 – 631. – Режим доступу до журн.: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23594297>.
16. Lou X. An unusual example of hyperbranched metal nanocrystals and their shape evolution / X. Lou, C. Yuan, L. Archer // *Chem. Mater.* – 2006. – Vol. 18. – № 17. – P. 3921 – 3923.
17. In situ formation of Ag nanoparticles in spherical polyacrylic acid brushes by UV irradiation / Y. Lu, Y. Mei, M. Schrunner [et al.] // *J. Phys. Chem. C.* – 2007. – Vol. 111. – № 21. – P. 7676 – 7681.
18. Mallikarjuna N. N. Microwave-assisted shape-controlled bulk synthesis of noble nanocrystals and their catalytic properties / N. N. Mallikarjuna, R. S. Varma // *Cryst. Growth. Des.* – 2007. – Vol. 7. – № 4. – P. 686 – 690.
19. Silver colloid nanoparticles: synthesis, characterization, and their antibacterial activity / A. Panacek, L. Kvitek, R. Prucek [et al.] // *J. Phys. Chem. B.* – 2006. – Vol. 110. – № 33. – P. 16248 – 16253.
20. The effect of nano- and micron-sized particles of cobalt-chromium alloy on human fibroblasts in vitro /

I. Papageorgiou, C. Brown, R. Schins [et al.] // *Biomaterials*. – 2007. – Vol. 28. – № 19. – P. 2946 – 2958.

21. Toxicity and antibacterial assessment of chitosan-coated silver nanoparticles on human pathogens and macrophage cells / J. Prajna, M. Soumitra, M. Rojee [et al.] // *International Journal of Nanomedicine*. – 2012. – Vol. 7. – P. 1805 – 1818.

22. Antibacterial effects of silver nanoparticles on gram-negative bacteria: influence on the growth and biofilm formation, mechanisms of action / M. A. Radzig, V. A. Nadtochenko, O. A. Koksharova [et al.] // *Colloids. Surf. B. Biointerfaces*. – 2013. – Vol. 1. – № 102. – P. 300 – 306.

23. Rai M. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials / M. Rai, A. Yadav, A. Gade // *Biotechnol.*

Adv. – 2009. – Vol. 27. – № 1. – P. 76 – 83.

24. Morphology and antibacterial activity of carbohydrate-stabilized silver nanoparticles / M. Valodkar, A. Bhadoria, J. Pohnerkar [et al.] // *Carbohydr. Res.* – 2010. – Vol. 345. – № 12. – P. 1767 – 1773.

25. Functional finishing of cotton fabrics using silver nanoparticles / N. Vigneshwaran, A. Kathe, P. Varadarajan [et al.] // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2007. – Vol. 7. – № 6. – P. 1893 – 1897.

26. Willner I. Growing metal nanoparticles by enzymes / I. Willner, R. Baron, B. Willner // *Adv. Mater.* – 2006. – Vol. 18. – № 9. – P. 1109 – 1120.

27. Nanoparticles in medicine: therapeutic applications and developments / L. Zhang, F. Gu, J. Chan [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 83. – № 5. – P. 761 – 769.

ВЛИЯНИЕ НАНОКОМПОЗИТА ВЫСОКОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМА С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА НА БИОПЛЕНЧУЮ И ПЛАНКТОННУЮ ФОРМЫ PSEUDOMONAS AERUGINOSA UKM B-1

Д. С. Савченко¹, А. Б. Балко², А. И. Балко², Л. В. Авдеева², Л. В. Ярошенко²,
И. С. Чекман¹, Е. Ф. Воронин³

¹ *Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца*

² *Институт микробиологии и вирусологии имени Д. К. Заболотного НАН Украины*

³ *Институт химии поверхности имени А. А. Чуйко НАН Украины*

Резюме: изучена противомикробная активность наноконкомпозита высокодисперсного кремнезема с наночастицами серебра (ВКНС) по отношению к *Pseudomonas aeruginosa* UKM B-1 (ATCC 10145) в планктонной и биопленочной формах. Установлено, что в концентрации 500 и 200 мкг / мл наноконкомпозит ВКНС подавляет развитие культуры клеток и вызывает тотальную гибель клеток при внесении в уже сформировавшуюся биопленку из *P. aeruginosa*, либо в планктонную форму *P. aeruginosa*. Применение наноконкомпозита ВКНС в концентрации 200 мкг / мл по эффективности воздействия в отношении клеток в планктонной форме уступает, а по отношению к биопленочной форме *P. aeruginosa* – преобладает над действием аналогичной концентрации серебра нитрата, при пересчете на содержание чистого серебра.

Ключевые слова: наночастицы серебра, высокодисперсный кремнезем, наноконкомпозит, противомикробные свойства, биопленка, планктонная форма, *Pseudomonas aeruginosa*.

EFFECT OF NANOCOMPOSITE HIGHLY DISPERSED SILICA WITH SILVER NANOPARTICLES ON BIOFILM AND PLANKTON FORMS OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA UKM B-1

D. S. Savchenko¹, O. B. Balko², O. I. Balko², L. V. Avdieyeva², L. V. Yaroshenko²,
I. S. Chekman¹, Ya. P. Voronin³

¹ *National Medical University by O. O. Bohomolets*

² *Institute of Microbiology and Virology, by D. K. Zabolotnyi of NAS of Ukraine, Kyiv*

³ *Institute of Surface Chemistry, by O. O. Chuiko of NAS of Ukraine, Kyiv*

Summary: antimicrobial activity of nanocomposite highly dispersed silica with silver nanoparticles (HDSSN) against *Pseudomonas aeruginosa* UKM B-1 (ATCC 10145) in planktonic and biofilm forms were investigated. In concentration of 500 and 200 mg / ml nanocomposite HDSSN inhibits the development of culture and causes complete cell death when it is added to the already formed biofilm or plankton forms of *P. aeruginosa*. Nanocomposite HDSSN in concentration of 200 mg / ml has lower influence on cells in planktonic form, and higher influence on biofilm form of *P. aeruginosa* comparing to the silver nitrate, in terms of the content of pure silver.

Key words: silver nanoparticles, silica, nanocomposite, antimicrobial properties, biofilm, planktonic form, *Pseudomonas aeruginosa*.