

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ
ЛЕЧЕБНО-ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ РАБОТНИКОВ,
ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ СВИНЦОМ НА ПРОИЗВОДСТВЕ**

*Карлова А.А., Яворовский А.П., Омельчук С.Т., Кузьминская А.В.,
Алексейчук В.Д., Ельцова Л.Б.*

Исследованы этапы формирования токсемии у работников, профессионально подвергающихся свинцом, которые существенно дополняют современное представление о патогенетических механизмах воздействия свинца на организм, в частности в части возникновения эндотоксемии, как одно из звеньев в патогенезе свинцовой интоксикации. На основании полученных данных предложены и разработаны новые схемы профилактических лечебно-оздоровительных мероприятий в зависимости от содержания свинца в крови работников.

**THE OPTIMIZATION OF PROPHYLACTIC MEDICAL-RECREATIONAL
ACTIVITIES ON PRODUCTION IN WORKERS EXPOSED BY LEAD**

O.O. Karlova, O.P. Yavorovskiy, C.T. Omelchuk, O.V. Kuzminska, V.D. Aleksiyuchuk, L.B. Ieltsova

Were investigated the stages of formation of toxemia in workers which are professionally exposed by lead. It significantly complement the modern understanding of the pathogenic mechanisms of lead exposure on the body, including the occurrence of endotoxemia as one of the links in the pathogenesis of lead intoxication. Based on these data proposed and developed new schemes of preventive therapeutic measures depending on the content of lead in the blood of workers.

УДК 615.33:678.046.3

**АНТИМІКРОБНА ДІЯ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ
НАНОЧАСТОК СРІБЛА ТА АНТИБІОТИКІВ**

*Сурмашева О.В., Романенко Л.І., Росада М.О., Ніконова Н.О.,
Журба А.Ю., Березовчук С.М., Олійник З.А.*

ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України», м. Київ

Пошук нових підходів конструювання препаратів для подолання резистентності мікроорганізмів є надзвичайно актуальним. Одним із перспективних напрямків є наноконструювання продуктів нового покоління із заданими властивостями. Наночастки і наноматеріали володіють комплексом фізичних, хімічних властивостей і біологічною дією, які радикально відрізняються від властивостей речовин у формі суцільних фаз або макроскопічних дисперсій [1,2].

Синергічна дія антибактеріальних агентів може зменшити необхідність застосування високих дозувань та мінімізувати побічні ефекти, зокрема антибіотиків. Цей

напрямок отримав чималий розвиток в наукових дослідженнях, проте дотепер не одержав належного практичного застосування. Бажаний синергічний або адитивний ефекти залежать від багатьох складових: методу отримання наночасток, властивостей, походження стабілізатора, технології поєднання наночастки та антибіотика, структури антибіотика та багатьох інших складових процесу. Найбільш поширені дослідження поєднання антибіотиків з наносріблом [3-6].

Метою роботи було визначення ефективності антимікробної дії комбінованого застосування наночасток срібла та антибіотиків.

Матеріали та методи дослідження.

Визначали антимікробну дію похідних складових композиційних систем, а саме: антибіотиків групи аміноглікозиди „Стрептоміцин”, „Канаміцин” та концентрованого колоїдного розчину наносрібла в гліцерині „Срібний щит-1000”.

Концентрований колоїдний розчин наносрібла в гліцерині „Срібний щит-1000”, в основі якого – металеве срібло (Ag, ГОСТ 6836-2002), диспергований за допомогою модуля плазмового диспергування, розробленого в Інституті надтвердих матеріалів ім. В.М. Бакуля (патент України №80513 від 25.09.2007 р.) та розчинник гліцерин (C₃H₇O₃). Мінімальну інгібуючу концентрацію препарату „Стрептоміцин” визначали в розчинах з концентраціями антибіотика 100 мкг/мл, 25 мкг/мл, 10 мкг/мл, 5 мкг/мл, 1 мкг/мл, 0,5 мкг/мл, 0,1 мкг/мл. Мінімальну інгібуючу концентрацію препарату „Канаміцин” визначали в розчинах з концентраціями антибіотика 100 мкг/мл, 25 мкг/мл, 10 мкг/мл, 5 мкг/мл, 1 мкг/мл, 0,5 мкг/мл, 0,1 мкг/мл. Антимікробну дію концентрованого колоїдного розчину срібла в гліцерині „Срібний щит-1000” визначали в розбавленнях препарату 1:2; 1:3; 1:4; 1:5. Досліджували антимікробні властивості комбінацій: колоїдного розчину срібла „Срібний щит-1000” з антибіотиком „Стрептоміцин”; колоїдного розчину срібла „Срібний щит-1000” з антибіотиком „Канаміцин”.

Дослідження проводили з використанням наступних тест-мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 (*S. aureus*), *Escherichia coli* K12 NCTC 10538 (*E. coli*) і *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442 (*P. aeruginosa*) – для визначення бактерицидної активності; *Candida albicans* ATCC 10231 (*C. albicans*) – для визначення дріжджецидної активності.

Для виготовлення робочих суспензій мікроорганізмів (*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*) у всіх дослідженнях використовували буферний розчин рН 7,0. Кількість клітин у вихідній суспензії визначали за оптичною густиною з використанням фотоелектроколориметру (КФК-3) (довжина хвилі біля 620 нм, кювета довжиною 10 мм). Для кожного виду бактерій та дріжджеподібного грибу *C. albicans* було

проведено калібрування приладу і побудовано графік залежності кількості колонієутворюючих одиниць (КУО) мікроорганізмів в см³ від оптичної густини суспензії тестштамів. Кількість бактерій у вихідній суспензії при використанні суспензійного методу становила від (1,5×10⁸) до (5,0×10⁸) КУО/см³ (8,17-8,70 lg), бактеріальних спор і грибів – від (1,5×10⁷) – до (5,0×10⁷) КУО/см³ (7,17-7,70 lg).

Критеріями активності вихідних агентів та розведень композитів були мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) – найменша концентрація досліджуваного зразку, яка затримує ріст тест-культури, і мінімальна бактерицидна концентрація (МБК) – найменша концентрація досліджуваного зразку, яка спричиняє бактерицидний ефект.

Вивчення антимікробних властивостей вихідних агентів та розведень композицій на основі розчину срібла „Срібний щит-1000” та антибіотиків проводили методом серійних розведень у рідких живильних середовищах.

Паралельно з дослідом ставили контроль кількості мікроорганізмів у робочій тест-суспензії та контроль стерильності поживних середовищ.

Результати проведених досліджень та їх обговорення. За результатами лабораторних досліджень було проведено оцінку та порівняння антимікробної дії вихідних агентів – колоїдного розчину наносрібла „Срібний щит-1000” та антибіотиків – «Стрептоміцину» і «Канаміцину», які використані для створення композицій (наносрібло + „Стрептоміцин”, наносрібло + „Канаміцин”).

„Стрептоміцин” є антибіотиком з широким спектром антибактеріальної дії. Він добре розчинний у воді та зберігає свою активність при рН розчинів від 4,0 до 7,0 на протязі двох – трьох місяців. За даними літератури, пригнічення росту більшості грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів спостерігалось при концентраціях цього антибіотику 10-100 мкг/мл.

„Канаміцин” – також високоактивний антибіотик відносно більшості грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Оптимальна дія канаміцину спостерігається при рН розчинів 7,6-8,0, необхідна концентрація

для пригнічення росту мікроорганізмів 15-100 мкг/мл.

Визначали антимікробну дію складових агентів композитів по відношенню до тест-штамів *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* методом серійних розведень. Наявність або відсутність росту тест-штамів у присутності дослідних зразків здійснювали шляхом візуального контролю пробірок з помутнінням (наявності або відсутності росту мікроорганізмів) у поживному бульйоні.

За найменшу концентрацію препарату, яка гальмує ріст тест-культури (МІК), приймали останнє розведення дослідного

зразку без помітних ознак помутніння рідкого поживного середовища, що свідчить про ріст мікроорганізмів.

Для визначення бактерицидної концентрації із двох останніх пробірок з відсутністю видимого росту проводили посів на відповідне щільне поживне середовище. Через 24 години інкубації у термостаті відмічали ту найменшу концентрацію препарату в пробірці, посів із якої не дав росту мікроорганізмів (МБК).

Результати досліджень представлені в таблицях 1-2.

Таблиця 1. Визначення антимікробної дії антибіотика «Стрептоміцин».

Розведення антибіотика	Тест-штами							
	<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>C. albicans</i>	
	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК
100 мкг/мл	-*	-	-	-	-	-	-	-
25 мкг/мл	-	+	-	+	-	+	-	+
10 мкг/мл	+**	+	+	+	+	+	+	+
5 мкг/мл	+	+	+	+	+	+	+	+
1 мкг/мл	+	+	+	+	+	+	+	+
0,5 мкг/мл	+	+	+	+	+	+	+	+
0,1 мкг/мл	+	+	+	+	+	+	+	+

Примітки: * – відсутність росту тест-культур; ** + наявність росту тест-культур.

Як свідчать дані табл. 1, МБК антибіотика «Стрептоміцин» – 100 мкг/мл по відношенню до всіх використаних в експе-

рименті тест-штамів, а МІК – на рівні 25 мкг/мл.

Таблиця 2. Визначення антимікробної дії антибіотика «Канаміцин».

Розведення антибіотика	Тест-штами							
	<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>C. albicans</i>	
	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК
100 мкг/мл	-*	-	-	-	-	-	-	-
25 мкг/мл	-	+	-	+	-	+	-	+
10 мкг/мл	+**	+	+	+	+	+	+	+
5 мкг/мл	+	+	+	+	+	+	+	+
1 мкг/мл	+	+	+	+	+	+	+	+
0,5 мкг/мл	+	+	+	+	+	+	+	+
0,1 мкг/мл	+	+	+	+	+	+	+	+

Примітки: * – відсутність росту тест-культур; ** + наявність росту тест-культур.

Як свідчать дані табл. 2, МБК антибіотика «Канаміцин» складала 100 мкг/мл по відношенню до всіх використаних в експе-

рименті штамів мікроорганізмів, МІК була на рівні 25 мкг/мл. Тобто антимікробна дія обох антибіотиків була однаковою.

За узагальнюючими результатами досліджень МІК колоїдного розчину срібла «Срібний щит-1000» по відношенню до тест-штамів *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* та *C. albicans* реєстрували при розведенні препарату у 3 рази. Розведений у два рази розчин наносрібла володів МБК відносно тест-штамів *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, виключенням був тест-мікроорганізм *C. albicans* (при обліку результатів посіву на щільних поживних середовищах спостерігався ріст стійких колоній в незначній кількості).

Дослідження композиційних систем на основі колоїдного розчину наносрібла «Срібний щит-1000» з антибіотиками по відношенню до тест-штамів мікроорганізмів було визначення МІК та МБК композиційних сумішей та порівняння отриманих результатів з антимікробною дією вихідних агентів.

Результати досліджень представлені в таблицях 3-4.

Таблиця 3. Визначення антимікробної дії композиту колоїдного розчину «Срібний щит-1000» в комбінації з антибіотиком «Стрептоміцин».

Розведення розчину «Срібний щит»	Концентрація антибіотика	Тест-штами							
		<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>C. albicans</i>	
		МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК
1 : 2	25 мкг/мл	-*	-	-	-	-	-	-	+-
1 : 3		-	-	-	-	-	-	-	+
1 : 4		-	-	-	+-	-	-	+-	+
1 : 5		-	-	-	+-	-	-	+	+
1 : 2	10 мкг/мл	-	-	-	-	-	-	+-	+-
1 : 3		-	+	+	+	+-	+-	+	+
1 : 4		+***	+	+	+	+	+	+	+
1 : 5		+	+	+	+	+	+	+	+
1 : 2	5 мкг/мл	-	-	+***	+	+	+	+-	+-
1 : 3		-	+	+	+	+	+	+	+
1 : 4		+	+	+	+	+	+	+	+
1 : 5		+	+	+	+	+	+	+	+
1 : 2	1 мкг/мл	-	-	+-	+	+	+-	+-	+-
1 : 3		-	+	+	+	+	+	+	+
1 : 4		+	+	+	+	+	+	+	+
1 : 5		+	+	+	+	+	+	+	+

Примітки: * – відсутність росту тест-культур; ** + наявність росту тест-культур; *** +- ріст стійких колоній в незначній кількості.

Згідно отриманих результатів, представлених в табл. 3, встановлено, що композиційна система на основі колоїдного розчину наносрібла «Срібний щит-1000» з антибіотиком «Стрептоміцин» проявляє антимікробний ефект по відношенню до тест-штамів *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*.

Найбільш чутливими до дії композиту виявились тест-штами *S. aureus* та *P. aeruginosa*. МІК для цих мікроорганізмів реєструвалася у композиційній суміші із вмістом антибіотику 10 мкг/мл та розведенням наносрібла у два (*P. aeruginosa*) і три рази

(*S. aureus*). Також нижчою була МБК композиту у порівнянні із антимікробною дією складових компонентів суміші. Так, у відношенні *S. aureus* і *P. aeruginosa* суміш із вмістом антибіотику 10 мкг/мл та розведенням наносрібла у два рази проявляла мінімальний бактерицидний ефект.

Щодо тест-штаму *E. coli* МІК композиту зафіксовано із вмістом антибіотику 10 мкг/мл та розведенням наносрібла у два рази; МБК – із вмістом антибіотику 25 мкг/мл та розведенням наносрібла у три рази та вмістом антибіотику 10 мкг/мл і роз-

веденням наносрібла у два рази. Різниці між антимікробною дією досліджуваного композиту та його складових на тест-штам *S. albicans* ми не виявили.

Таблиця 4. Визначення антимікробної дії композиту колоїдного розчину «Срібний щит-1000» в комбінації з антибіотиком «Канаміцин».

Розведення розчину «Срібний щит»	Концентрація антибіотика	Тест-штами							
		<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>C. albicans</i>	
		МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК
1 : 2	25 мкг/мл	-*	-	-	-	-	-	-	-
1 : 3		-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 4		-	-	-	-	+***	+-	-	-
1 : 5		-	-	-	-	+-	+-	+-	+-
1 : 2	10 мкг/мл	-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 3		-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 4		-	-	-	-	+-	+-	-	-
1 : 5		-	-	-	-	+**	+-	+-	+-
1 : 2	5 мкг/мл	-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 3		-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 4		-	-	-	-	+-	+-	-	-
1 : 5		-	-	-	-	+-	+-	+-	+-
1 : 2	1 мкг/мл	-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 3		-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 4		-	-	-	-	+-	+-	-	-
1 : 5		-	-	-	-	+-	+-	+-	+-

Примітки: * – відсутність росту тест-культур; ** + наявність росту тест-культур; *** +- ріст стійких колоній в незначній кількості.

За результатами досліджень антимікробної активності композиційної системи на основі колоїдного розчину наносрібла «Срібний щит-1000» з антибіотиком «Канаміцин» межу антимікробної дії відносно тест-штамів *S. aureus* та *E. coli* не встановлено (табл.4). Антимікробна дія композиту на тест-мікроорганізми *P. aeruginosa* і *C. albicans* виявлена у всіх досліджуваних розведеннях антибіотика. МБК композиту у відношенні цих мікроорганізмів реєструвалася при різних співвідношеннях антибіотик/наносрібло. При пересіванні на щільні поживні середовища розведень, в яких не виявлена антимікробна активність, спостерігали ріст стійких колоній в незначній кількості.

Узагальнюючи результати випробувань антимікробної дії композиційних систем на основі колоїдного розчину срібла „Срібний щит-1000” з антибіотиками групи аміноглікозидів відносно тест-мікроорганізмів, можна констатувати перевищення сукупної дії композиту відносно суми його складових факторів, тобто явище синергізму. Застосування розчину наносрібла у комбінації з антибіотиками дозволило знизити концентрацію складових композиту при збереженні його бактерицидних властивостей. В той же час виявлена різниця антимікробної дії в залежності від виду антибіотика, незважаючи на те, що вони належать до однієї групи аміноглікозидів.

Висновки

1. Встановлена висока антимікробна дія за комбінованого застосування колоїдного розчину наносрібла «Срібний щит-1000» та антибіотиків «Стрептоміцину» та «Канаміцину», яка в декілька разів перевищувала активність вихідних компонентів, що оцінено як прояв синергізму і свідчить про перспективність подальших досліджень.

2. Виявлена різниця специфічної антимікробної дії «Стрептоміцину» та «Канаміцину» за комбінованим застосуванням з наносріблом, незважаючи на те, що антибіотики належать до однієї хімічної групи аміноглікозидів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Масычева В.И. Наноматериалы. Регуляторные вопросы / В.И. Масычева, Е.Д. Даниленко, А.О. Белкина и др. // Ремедиум. 2008. – №9. – С. 12-16.
2. Чекман И.С. Наносеребро: технология получения, фармакологические свойства, показания к применению / И.С. Чекман, Б.А. Мовчан, М.И. Загородный и др. // Мистецтво лікування. 2008. – №5 (51). – С. 32-34.
3. Shahverdi A.R. Synthesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotics against Staphylococcus aureus and Escherichia coli / A.R. Shahverdi, H.R. Fakhimi et al. // Nanomedicine. 2007. – №3 (2). – P. 168-171.
4. Ping L. Synergistic antibacterial effects of β -lactam antibiotic combined with silver nanoparticles / L. Ping, W. Changzhu et al // Nanotechnology. 2005. – Vol.16, – №9. – 1912 p.
5. Biradar Diva. Antibacterial activity of nano gold particles synthesized by Bacillus sps. / Diva Biradar, K. Lingappa, A. Dayanand // Journal of Ecobiotechnology. 2012. – №4 (1). – P. 43-45.
6. Thati Venubabu. Nanostructured zinc oxide enhances the activity of antibiotics against staphylococcus aureus / Venubabu Thati, Aashis. S Roy, M.V.N. Ambika Prasad et al. // J. Biosci. Tech. 2010. Vol.1 (2). – P. 64-69.

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА И АНТИБИОТИКОВ

*Сурмашева Е.В., Романенко Л.И., Росада М.А.,
Никонова Н.А., Журба А.Ю., Березовчук С.М., Олийнык З.А.*

Цель работы – определить антимикробную активность комбинированного применения наносеребра и антибиотиков. Изучена антимикробная активность композитов на основе коллоидного раствора наносеребра «Серебряный щит–1000» и антибиотиков группы аминогликозидов – стрептомицина и канамицина. Комбинация указанных составляющих проявляла бактерицидную активность, которая в несколько раз была выше активности исходных компонентов, что является проявлением синергизма. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований.

THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF COMBINED APPLICATION OF SILVER NANOPARTICLES AND ANTIBIOTICS

*E.V. Surmasheva, L.I. Romanenko, M.A. Rosada,
N.A. Nikonova, A.Y. Zhurba, S.M. Berezovchuk, Z.A. Oliynyk*

The objective was to determine the antimicrobial activity of the combined use of nano silver and antibiotics. Studied the antimicrobial activity of the composites on the basis of colloidal solution of nano-silver "Silver shield–1000" and group antibiotics aminoglycosides – streptomycin and kanamycin. The combination of these components showed bactericidal activity, which was several times higher activity of the starting components, which is a manifestation of synergism. The results obtained indicate a promising outlook for further research.

Куратор розділу – к. мед. наук, Голіченков О.М.