

**АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА В
ОТНОШЕНИИ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ БАКТЕРИЙ И ИХ
ПЕРСПЕКТИВЫ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ**

Курбанова М. А. 1

1-Ташкентский Государственный Медицинский Университет,
Кафедра медицинской и биологической химии №1

Шарофиддинова И. Б. 2

2-Ташкентский Государственный Медицинский Университет,
Лечебный факультет, 1 курс

Аннотация:

В данной статье предлагается работа об антимикробной активности наночастиц серебра в отношении антибиотикорезистентных бактерий и их перспективы в современной медицине, также рассматривается ряд несколько видов бактерий и борьбы с ним антибиотиков. Приведены ряд анализы и методы лечения лекарственных препаратов на основе ионы серебра в виде наночастиц.

Ключевые слова: Антимикробы, наночастицы, серебро, бактерия, антибиотики, инфекции.

Introduction

Антибиотики стали одним из величайших достижений медицины XX века и радикально снизили смертность от инфекционных заболеваний. Однако чрезмерное и часто необоснованное использование антибактериальных препаратов привело к стремительному росту антибиотикорезистентности [1]. Сегодня эта проблема признана Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) одной из наиболее опасных глобальных угроз человечеству [2]. Бактерии приобретают устойчивость быстрее, чем фармакология успевает создавать новые лекарства, в результате чего даже простые инфекции могут становиться смертельно опасными.

Особую тревогу вызывают так называемые «супербактерии» — микроорганизмы, устойчивые сразу к нескольким классам антибиотиков. К наиболее проблемным возбудителям относят MRSA (Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus), карбапенем-резистентные штаммы *Klebsiella pneumoniae*, ESBL-продуцирующие энтеробактерии, а также *Pseudomonas aeruginosa* [3,4], демонстрирующую выраженную природную устойчивость к большинству известных антибиотиков. Лечение инфекций, вызванных этими патогенами, становится затруднительным, требующим дорогостоящей терапии и длительной госпитализации.

В условиях нарастающего кризиса устойчивости крайне актуальным является поиск альтернативных антимикробных средств. Одним из таких направлений стали нанотехнологии, которые открыли новые возможности в борьбе с инфекционными

заболеваниями. Наибольший интерес в биомедицине представляют наночастицы серебра (AgNPs) [1, 2]. Серебро как антисептик известно ещё со времён древних цивилизаций, однако именно переход в наноформу многократно усилил его антимикробные свойства [1, 7].

Наночастицы серебра обладают рядом преимуществ: они значительно активнее обычного серебра, способны действовать на широкий спектр бактерий, включая антибиотикорезистентные, нарушают образование биоплёнок, а также демонстрируют низкую вероятность формирования резистентности [2, 3, 10].

Благодаря малому размеру (обычно 10–50 нм) они легко взаимодействуют с поверхностью бактериальной клетки, проникают внутрь и нарушают важнейшие процессы жизнедеятельности микроорганизмов [7, 12].

Однако полное понимание механизмов действия AgNPs, их преимуществ, ограничений и возможных направлений использования является ключом к созданию новых медицинских материалов, антисептиков и терапевтических препаратов [5, 14].

Схема механизмов действия ионов серебра (Ag^+ / Ag-наночастиц) на бактериальную клетку

1. Ионы серебра проникают через мембрану бактерии и вызывают повреждение и разрушение клеточной стенки до момента проникновения в саму клетку.

2. Ионы серебра обладают высокой реакционной способностью с клеточными ферментами и могут деактивировать эти жизненно важные молекулы.

3. Ионы серебра проникают в ДНК клетки и препятствуют воспроизведению и формированию клеток.



Целью исследования предлагаемой работе является изучение антимикробные свойства наночастиц серебра в отношении антибиотикорезистентных бактерий и оценить механизмы их действия, эффективность и перспективы применения в медицине.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать проблему антибиотикорезистентности.
2. Изучить механизм действия наночастиц серебра.
3. Проанализировать данные о влиянии AgNPs на MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* ESBL+ и *Klebsiella pneumoniae*.
4. Рассмотреть их способность разрушать биоплёнки.
5. Оценить перспективы клинического применения AgNPs.

Материалы и методы

В работе проведён анализ данных современных исследований, включающих:

- исследование устойчивых штаммов MRSA, ESBL+ и карбапенем-резистентных бактерий [1, 3, 8];
- изучение наночастиц серебра, полученных химическим, физическим и биологическим методами [7, 12];
- сопоставление данных о размерах, форме, концентрации и стабилизации AgNPs.

Используемые методы анализа [1, 2, 6]:

1. **Диск-диффузионный метод** — визуальная оценка зон подавления роста.
2. **MIC и MBC** — определение минимальных ингибирующих и бактерицидных концентраций.
3. **Спектрофотометрия** — измерение ростовой активности бактерий.
4. **Электронная микроскопия (SEM/TEM)** — визуализация повреждений клеточных структур [6, 7].
5. **Оценка биоплёнок методом кристалл-виолета** [10, 11].
6. **Определение образования активных форм кислорода (ROS)** [6].

Все результаты анализировались на основе опубликованных экспериментальных данных и сопоставлялись между собой.

При исследовании антибактериальной активности наночастиц серебра привели к положительным результатам. Проведённый анализ показал, что наночастицы серебра (AgNPs) обладали выраженной бактерицидной и бактериостатической активностью по отношению ко всем исследуемым антибиотикорезистентным штаммам.

Полученные данные согласуются с результатами исследований Rai et al. и Franci et al. [1, 2], подтверждающих широкий спектр действия AgNPs.

Средние значения зон ингибирования роста в методе Кирби–Бауэра составили:

- **MRSA** — 18–30 мм (значительно выше, чем у большинства β -лактамов) [1, 3];
- ***Pseudomonas aeruginosa*** — 14–22 мм (типично низкая чувствительность к антибиотикам делает это значение высокосignificant) [8, 10];
- ***Klebsiella pneumoniae* (CRKP)** — 12–20 мм [3, 15];
- ***E. coli* ESBL+** — 17–25 мм [2].

Высокий бактериостатический эффект объясняется способностью AgNPs высвобождать ионы Ag^+ , взаимодействующие с белками клеточной стенки и цитоплазматической мембраны [6, 7].

2. MIC и MBC (минимальная ингибирующая и бактерицидная концентрации)

Определение MIC и MBC продемонстрировало высокую эффективность AgNPs в низких концентрациях [1, 2]:

MRSA

- MIC: 2–4 мкг/мл
- MBC: 4–8 мкг/мл

Pseudomonas aeruginosa

- MIC: 4–8 мкг/мл
- MBC: 8–16 мкг/мл

ESBL E. coli

- MIC: 2–6 мкг/мл
- MBC: 4–8 мкг/мл

Низкие MIC и MBC объясняются высокой реакционной способностью мелкодисперсных частиц (10–20 нм), которые имеют большую площадь поверхности и увеличенную скорость ионного высвобождения [12].

3. Морфологические изменения бактериальных клеток

SEM/ТЕМ-анализ выявил характерные повреждения клеточных структур [7- 9]:

- деструкция пептидогликанового слоя;
- формирование **пороморфных дефектов** (сквозные отверстия);
- нарушение целостности цитоплазматической мембраны;
- утечка внутриклеточного содержимого (эффект «коагуляционного лизиса»);
- конденсация и фрагментация нуклеоида.

Эти данные совпадают с наблюдениями Morones et al. и Lara et al. [3, 7], подтверждающими, что AgNPs вызывают необратимое повреждение мембранных структур.

При изучении влияние на биоплёнки на организм исследования подтвердили выраженную антибиоплёночную активность AgNPs.

Плотность биоплёнок, измеренная методом кристалл-виолета (OD590), снижалась на:

- до 70–80% у MRSA,
- до 60–75% у *Pseudomonas aeruginosa*,
- до 50–65% у *Klebsiella pneumoniae*.

Механизм антибиоплёночного действия включает ингибирование матриксных полисахаридов, нарушение синтеза экзопротеинов и подавление quorum sensing-систем [8]. AgNPs разрушают EPS-матрицу (экстрацеллюлярную полисахаридную субстанцию), делая бактерии уязвимыми к действию ROS и ионов Ag⁺ [10,11].

При исследовании в генерации активных форм кислорода (ROS) спектрофотометрический анализ показал повышение уровня ROS у обработанных культур, что согласуется с данными Prabhu & Poulouse и Panáček et al. [6, 8].

Образование ROS приводит к:

- окислению клеточных липидов,
- инаktivации ферментов,
- повреждению ДНК,
- запуску каскада клеточной гибели.

Этот механизм является ключевым фактором бактерицидности AgNPs.

6. Зависимость эффекта от размера наночастиц

Сравнение публикаций Choi & Hu и Xu et al. показывает:

- частицы **10–20 нм** наиболее активны;

- частицы >50 нм имеют слабое бактерицидное действие;
 - сферическая форма проявляет более высокую активность, чем треугольная.
- Меньший размер = большая площадь поверхности = более мощное высвобождение Ag^+ = усиленная бактерицидность.

В предлагаемом научных исследованиях наночастицы серебра обладают уникальным комплексным механизмом действия, который делает их особенно эффективными против устойчивых бактерий. В отличие от антибиотиков, которые обычно имеют одну мишень, серебро воздействует сразу на несколько процессов, что минимизирует вероятность выработки резистентности.

Ключевыми механизмом является **разрушение мембраны бактерий в клетках, повреждение белков и ферментов** за счет связывания с SH-группами, генерация ROS, вызывающая окислительный стресс, **повреждение ДНК и нарушение репликации**. Также предлагаемых работах встречается подавление сигнальных систем **Quorum Sensing, разрушение биоплёнок** [7-11].

Все эти механизмы делают серебро мощным средством против внутрибольничных патогенов [1, 5, 14].

Научная новизна

- Представлен анализ современных данных об использовании AgNPs против устойчивых бактерий [1–3].
- Подчеркнута способность наночастиц разрушать биоплёнки — ключевой фактор хронических инфекций [10, 11].
- Показана зависимость активности от размера наночастиц [12].
- Рассмотрены новые комбинированные подходы: AgNPs + антибиотики [5, 14].

В последнее время перспективы применения является создание противомикробных повязок для ран для больных, в приготовление покрытия для катетеров, имплантов и шовного материала, спреи и растворы для обработки ран и ожогов, комбинированные препараты с антибиотиками и широкое применение в стоматологии, хирургии, дерматологии [13-14].

В заключение надо отметить, что наночастицы серебра являются одним из наиболее перспективных антимикробных средств XXI века. Они демонстрируют высокую активность против широкого спектра антибиотикорезистентных патогенов, разрушая клеточные структуры и биоплёнки [11]. Множественность механизмов действия делает их эффективными там, где традиционные препараты оказываются бессильны.

Дальнейшие исследования могут привести к созданию новых поколений антисептических материалов, медицинских покрытий и лекарственных форм, способных повысить эффективность лечения инфекций и снизить риск распространения устойчивых бактерий [15].

Литература

1. Rai M., et al. Silver nanoparticles as antimicrobial agents. **Biotechnol Adv.**, 2012.
2. Franci G., et al. Silver nanoparticles as antimicrobial agents: a state of the art. **Int J Mol Sci.**, 2015.
3. Morones J.R., et al. The bactericidal effect of silver nanoparticles. **Nanotechnology**, 2005.
4. WHO. Global Antimicrobial Resistance Report, 2022.
5. Lee S.H., Jun B.H. Silver nanoparticles in biomedical applications. **Materials**, 2019.
6. Prabhu S., Poulouse E.K. Silver nanoparticles: mechanism and applications. **Int Nano Lett.**, 2012.
7. Lara H.H., et al. Mechanisms of silver nanoparticles against bacteria. **J Nanobiotechnology**, 2010.
8. Panáček A., et al. Strong antibacterial activity of AgNPs. **J Phys Chem B.**, 2006.
9. Kim J.S., et al. Antimicrobial effects of silver nanoparticles. **Nanomedicine**, 2007.
10. Xu L., et al. Silver nanoparticles: synthesis and antimicrobial activity. **Colloids Surf B.**, 2020.
11. Gao W., et al. AgNP inhibition of biofilms. **ACS Appl Mater Interfaces**, 2019.
12. Choi O., Hu Z. Size-dependent properties of AgNPs. **Environ Sci Technol.**, 2008.
13. Kędziora A., et al. Silver nanoparticles in wound healing. **Nanomedicine**, 2018.
14. Slavin Y.N., et al. Silver nanoparticles in medicine. **J Nanobiotechnol.**, 2017.
15. Marambio-Jones C., Hoek E.M.V. A review of the antibacterial effects of silver nanomaterials. **J Nanopart Res.**, 2010.