

Р.И. ДОВНАР<sup>1</sup>, А.Ю. ВАСИЛЬКОВ<sup>2</sup>, Т.Н. СОКОЛОВА<sup>1</sup>,  
И.Е. БУТЕНКО<sup>2</sup>, С.М. СМОТРИН<sup>1</sup>, Н.Н. ИОСКЕВИЧ<sup>1</sup>



## АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА

Гродненский государственный медицинский университет<sup>1</sup>, г. Гродно,  
Республика Беларусь,  
Институт элементоорганических соединений  
имени А.Н. Несмеянова Российской академии наук<sup>2</sup>, г. Москва,  
Российская Федерация

**Цель.** Определить минимальную ингибирующую концентрацию наночастиц Ag по отношению к клиническим патогенным штаммам микроорганизмов.

**Материал и методы.** Изучена минимальная ингибирующая концентрация наночастиц Ag, полученных методом металлопарового синтеза, на шести штаммах патогенных бактерий, включающих представителей грамположительной и грамотрицательной групп. На микробиологическом анализаторе Vitek 2 Compact производилась идентификация каждого штамма и определение антибиотикограммы. Используемые в исследовании металлические наночастицы были получены методом металлопарового синтеза. Наночастицы Ag были изучены методами ПЭМ и РФЭС. Определение минимальной ингибирующей концентрации производилось методом серийных разведений с использованием стерильных 96-луночных планшетов и применением методики положительного и отрицательного контроля. Концентрация микроорганизмов контролировалась по стандарту мутности.

**Результаты.** Все используемые в исследовании патогенные штаммы бактерий характеризовались выраженной полиантибиотикорезистентностью, причём процент антибиотиков, по отношению к которым штамм был резистентен, колебался от 12,5 до 93,3%. Минимальная ингибирующая концентрация наночастиц серебра составила от 7,81 до 31,25 мкг/мл в зависимости от вида микроорганизма. Грамположительные микроорганизмы, в отличие от грамотрицательных, характеризовались меньшими значениями минимальной ингибирующей концентрации. Данные просвечивающей электронной и рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии показали, что размер изученных наночастиц находится в пределах 2-15 нм.

**Заключение.** Наночастицы серебра с размерами 2-15 нм обладают противомикробным действием по отношению к клинически значимым, полиантибиотикорезистентным штаммам микроорганизмов. Минимальная ингибирующая концентрация наночастиц серебра в зависимости от штамма микроорганизма изменяется в пределах от 7,81 до 31,25 мкг/мл. Наночастицы серебра оказывают ингибирующее действие на микроорганизмы и в большей степени подавляют рост грамположительных по сравнению с грамотрицательными. Полученные материалы на основе наночастиц серебра представляют собой эффективную альтернативу применяемым в настоящее время антибактериальным препаратам.

*Ключевые слова:* серебро, металлические наночастицы, антибактериальные агенты, лекарственная устойчивость, тесты на чувствительность микробов, нанотехнологии, технология зеленой химии

**Objective.** To determine the minimum inhibitory concentration of Ag nanoparticles in relation to clinical pathogenic strains of microorganisms.

**Methods.** The minimum inhibitory concentration of Ag nanoparticles, obtained by metal vapor synthesis was studied on six strains of pathogenic bacteria, including representatives of gram-positive and gram-negative groups. The microbiological analyzer Vitek 2 Compact was used to identify each strain and to determine the antibiogram. The metal nanoparticles used in the study were synthesized by the method of metalvapor synthesis. Ag nanoparticles were studied by transmission electron microscopy (TEM) and X-ray photoelectron spectroscopy (XPS) methods. Determination of the minimum inhibitory concentration was performed by the method of serial dilution using sterile 96-well plates with using the tests of positive and negative control. The concentration of microorganisms was controlled by the turbidity standard.

**Results.** All pathogenic strains of bacteria used in the study were characterized by pronounced polyantibiotic resistance, and the percentage of antibiotics against which the strain was resistant ranged from 12.5 to 93.3%. The minimum inhibitory concentration of silver nanoparticles ranged from 7.81 to 31.25 µg/ml, depending on the type of microorganism. Gram-positive microorganisms, in contrast to gram-negative ones, were characterized by lower values of the minimum inhibitory concentration. The data of transmission electron and X-ray photoelectron spectroscopy showed that the size of the studied nanoparticles is in the range of 2-15 nm.

**Conclusion.** Silver nanoparticles (2-15 nm in size) have antimicrobial action against clinically significant, polyantibiotic-resistant strains of microorganisms. The minimum inhibitory concentration of silver nanoparticles, depending on the strain of the microorganism, varies from 7.81 to 31.25 µg/ml. Silver nanoparticles have an inhibitory impact on microorganisms and to a greater extent inhibit the growth of gram-positive versus gram-

negative. The obtained materials based on silver nanoparticles represent an effective alternative to the currently used antibacterial drugs.

*Keywords: silver, metal nanoparticles, anti-bacterial agents, drug resistance, microbial sensitivity tests, nanotechnology, green chemistry technology*

**Novosti Khirurgii. 2022 Jan-Feb; Vol 30 (1): 38-45**

The articles published under CC BY NC-ND license

**Antibacterial Action of Silver Nanoparticles**

**R.I. Dovnar, A.Yu. Vasil'kov, T.M. Sakalova, I.E. Butenko, S.M. Smotryn, N.N. Iaskevich**



### Научная новизна статьи

Впервые на патогенных полиантибиотикорезистентных штаммах микроорганизмов изучены количественные характеристики антибактериального действия наночастиц серебра. Показано, что выраженность антибактериальной устойчивости бактерий не влияет на степень противомикробного действия данных наночастиц. Определение минимальной ингибирующей концентрации наночастиц серебра является значительным шагом в развитии научнообоснованного подхода применения данного класса веществ в хирургии.

### What this paper adds

The quantitative indices of the antibacterial action of silver nanoparticles have been firstly studied on pathogenic polyantibiotic-resistant strains of microorganisms. The impact of the antibacterial resistance of bacteria does not affect the degree of antimicrobial action of these nanoparticles has been demonstrated. Determination of the minimum inhibitory concentration of silver nanoparticles is considered to be a significant step in the development of a scientifically based method of using this class of substances in surgery.

### Введение

Одним из наиболее ярких достижений XX века в борьбе с инфекционными процессами явилось открытие в 1928 году А. Флемингом первого антибиотика – пенициллина [1]. За прошедшее столетие были получены десятки антибиотиков, которые эффективно используются в клинической практике. Однако их применение не привело к исчезновению хирургической инфекции. Это обусловлено не только нерациональным употреблением противомикробных средств, но и возникновением резистентности к их воздействию у патогенных микроорганизмов. Так, если в 1942 году от пациентов были высеяны только 4 резистентных к пенициллину штамма *Staphylococcus aureus*, то к концу 60-х годов XX века более 80% всех внутрибольничных штаммов золотистого стафилококка были устойчивы к данному препарату [2]. В настоящее время растущая антибиотикорезистентность микроорганизмов признается общемировой проблемой, она не зависит от социального положения и уровня дохода пациента, резко увеличивает стоимость лечения, повышает временную нетрудоспособность, процент выхода на инвалидность и даже смертность. Так, по подсчетам американских ученых, экономические потери в США вследствие наличия антибиотикорезистентности микроорганизмов составляют 55 млрд долларов, что составляет 1,7% всех расходов США на здравоохранение, в странах Латинской Америки ежегодно из-за антибактериальной устойчивости теряется 1,2% валового внутреннего продукта [3].

Поиск альтернатив применяемым антибиотикам происходит в разных направлениях,

одним из которых является оценка возможности использования биологически активных наночастиц металлов и их оксидов [4, 5]. Особенность наночастиц металлов размерами от 1 до 100 нм заключается в наличии у них уникальных физических, химических, биологических и ряда других свойств, нередко отсутствующих у компактного металла, что позволяет широко применять наноматериалы в различных областях человеческой деятельности.

Металлическое серебро и его соли используются в медицине на протяжении тысячелетий. Первое упоминание его применения относится к 3000 г. до н. э. [6]. Распространение антибиотикорезистентности микроорганизмов привело к резко возросшему интересу исследователей к применению новых наноматериалов в качестве лекарственных форм, в том числе наночастиц серебра. При изучении биологической активности наночастиц серебра важно не только выявить его возможный антибактериальный эффект, но и оценить последний с точки зрения необходимой концентрации, чтобы минимизировать количество используемого материала и не допустить развития аргироза – токсического состояния макроорганизма вследствие избыточного накопления серебра.

**Цель.** Определить минимальную ингибирующую концентрацию наночастиц Ag по отношению к клиническим патогенным штаммам микроорганизмов.

### Материал и методы

В связи с тем, что у микроорганизмов при неоднократных пересевах происходит процесс диссоциации культуры, приводящий в том

числе и к потере имеющейся антибиотикорезистентности, в данном исследовании были использованы не музейные штаммы, а клинические патогенные микроорганизмы, обладающие резистентностью к нескольким антибиотикам. Последние были изолированы из гнойных ран хирургических пациентов, находящихся на лечении в Гродненской университетской клинике.

На микробиологическом анализаторе Vitek 2 Compact фирмы «BioMérieux» производилась идентификация, типирование и определение антибиотикограммы микроорганизмов. С целью повышения точности эксперимента непосредственно перед передачей микроорганизмов для выполнения исследований осуществлялась повторная идентификация микроорганизмов.

Наночастицы серебра, использованные в данном исследовании, были синтезированы методом металлопарового синтеза по методике, описанной ранее [7, 8]. Для выполнения эксперимента эти наночастицы были получены в виде золя в изопропиловом спирте. Наночастицы серебра были изучены методами просвечивающей электронной спектроскопии (ПЭМ) и рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (РФЭС).

Микрофотографии образца Ag/изопропанол были получены с использованием прибора JEOL JEM 2100F / UHR с разрешением 0,1 нм.

Состояние металла в наночастицах Ag оценивали методом РФЭС. Спектры получали с помощью спектрометра Axis Ultra DLD (Kratos, UK). Спектры РФЭС возбуждали при комнатной температуре. Энергетическая шкала спектрометра была откалибрована по стандартной методике по фотоэлектронным пикам Au 4f<sub>7/2</sub>, Ag 3d<sub>5/2</sub> и Cu 2p<sub>3/2</sub> чистых металлов при 83,96, 368,21 и 932,62 эВ соответственно.

В качестве микробиологического этапа эксперимента был выбран метод серийных разведений, позволяющий количественно оценить антибактериальные свойства наночастиц по отношению к микроорганизмам, выросшим в жидких питательных средах, и, соответственно, определить минимальную ингибирующую концентрацию. Исследование производилось в стерильных 96-луночных плоскодонных полистироловых планшетах с крышкой. Первоначально был приготовлен основной раствор, содержащий максимальную концентрацию наночастиц серебра, составляющую 1 мг/мл. При этом в первой лунке планшета была приготовлена концентрация наночастиц серебра, равная 1:2 от начальной, в последующих лунках формировались убывающие двукратные разведения наночастиц 1:4; 1:8; 1:16; 1:32; 1:64; 1:128; 1:256. В каждую лунку планшетов, объемом 200

мкл каждая, помещалось 100 мкл золя наночастиц серебра, 5 мкл взвеси микроорганизмов в концентрации  $7,5 \times 10^6$  КОЕ/мл и питательный бульон объемом 95 мкл. В качестве питательного бульона использовался мясопептонный бульон Мюллера-Хинтона. Выбор данной среды был обусловлен высокой воспроизводимостью результатов при её применении, а также рекомендациями экспертов ВОЗ для её использования при проведении тестов чувствительности микроорганизмов. Концентрация микроорганизмов контролировалась по стандарту мутности на лабораторном денситометре Biosan McFarland DEN-1. В качестве контроля использовали лунки с мясопептонным бульоном, микроорганизмами и изопропиловым спиртом (контроль-1), мясопептонным бульоном и взвесью микроорганизмов (контроль-2) и мясопептонным бульоном (контроль-3). После заполнения лунок определяли оптическую плотность опытной и контрольных групп на фотометре при длине волны 540 нм. Затем осуществляли инкубацию в течение 24 часов в термостате ТС 1/80 СПУ при 37,0 градусов по Цельсию. После этого повторно проводили определение оптической плотности опытной и контрольных лунок на фотометре Ф300, позволяющем работать с 96-луночными плоскодонными планшетами с обработкой результатов встроенным микроконтроллером. Отсутствие роста микроорганизмов подтверждалось идентичными данными фотометра, в то время как фиксируемая прибором мутность была обусловлена микробным ростом.

В данном исследовании использовали шесть клинических патогенных штаммов бактерий, включающих представителей грамположительной (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*) и грамотрицательной (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*) групп.

Концентрация наночастиц в последней лунке планшета, в которой имелась видимая задержка роста, соответствовала минимальной ингибирующей концентрации. Эксперименты проводили в пятикратной повторности.

### Статистика

Результаты экспериментов были обработаны с помощью программ STATISTICA 10.0.1011.0 (StatSoft Inc., лицензия STA999K347156-W), и Microsoft Excel 2007 (12.0.4518.1014) (Microsoft Corporation, серийный номер 89388-707-1528066-65902). Данные представлены в виде абсолютных величин и процентов. Для изучения взаимосвязи между параметрами использовался непараметрический корреляционный анализ.

Интенсивность корреляционной связи оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (r).

### Результаты

На рисунках 1-2 представлены микрофотографии ПЭМ и гистограмма распределения наночастиц по размерам.

На рисунке 3 представлены спектры РФЭС для наночастиц серебра. Данные рисунка 3 подтверждают присутствие в образцах нульвалентного серебра.

Оценка антибактериальной резистентности изучаемых микроорганизмов производилась с помощью стандартных автономных, одно-разовых тестовых карт для определения чувствительности к антимикробным препаратам

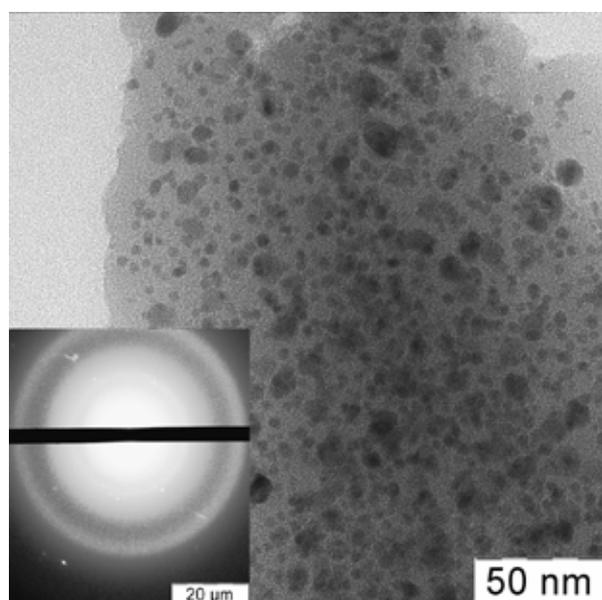


Рис. 1. Микрофотография органозоля Ag/изопропанол; в левом нижнем углу – электронограмма наночастиц серебра.

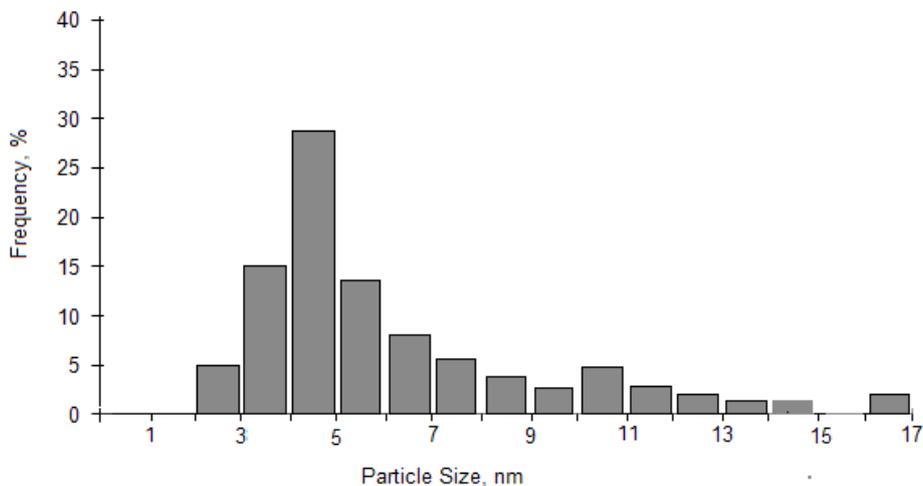


Рис. 2. Гистограмма распределения частиц по размерам.

фирмы-производителя микробиологического анализатора с учетом принадлежности бактерии к определенному штамму. Вследствие этого сравнение устойчивости исследуемых штаммов выполняли исходя из количества антибиотиков, к которым резистентен штамм, и процента данных антибиотиков по отношению ко всем используемым в исследовании штамма антибактериальным препаратам. Результаты исследований приведены в таблице 1.

Анализ данных таблицы 1 показал, что в исследовании не было штаммов, чувствительных ко всем или устойчивых только к одному антибиотику. Все изучаемые клинические штаммы были полиантибиотикорезистентны, причем процент антибиотиков, по отношению к которым штамм резистентен, колебался от 12,5 до 93,3%. При этом большая резистентность наблюдалась у грамотрицательных микроорганизмов в сравнении с грамположительными.

При оценке минимальной ингибирующей

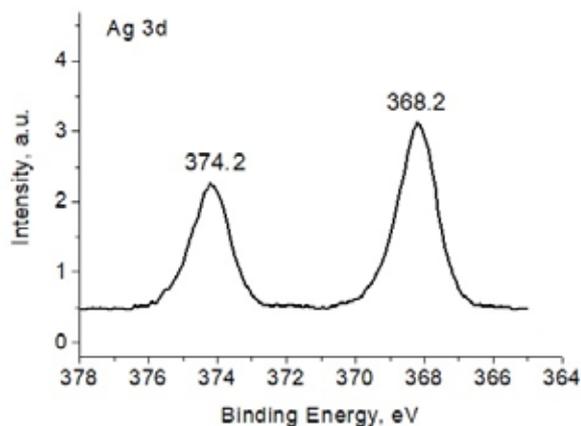


Рис. 3. Фотоэлектронный спектр Ag 3d наночастиц Ag/изопропанол.

Таблица 1

**Количественная оценка антибактериальной резистентности исследованных штаммов**

Штамм микроорганизма	Общее количество антибиотиков в антибиотикограмме	Количество антибиотиков, к которым штамм резистентен	Доля антибиотиков, по отношению к которым штамм устойчив
<i>S. aureus</i>	16	2	12,5%
<i>S. haemolyticus</i>	16	6	37,5%
<i>P. aeruginosa</i>	15	7	46,7%
<i>K. pneumonia</i>	15	14	93,3%
<i>E. coli</i>	16	2	12,5%
<i>P. mirabilis</i>	16	13	81,3%

концентрации наночастиц серебра в 96-луночных планшетах с использованием методики положительного и отрицательного контроля были получены результаты, отраженные в таблице 2. Положительный контроль был представлен группой «контроль 2», в которой в мясопептонный бульон была внесена взвесь микроорганизмов и здесь всегда происходил рост последних. Отрицательный контроль состоял в наличии группы «контроль 3», в которой имелся только мясопептонный бульон в стерильных условиях, соответственно, роста микроорганизмов в нём не происходило. Наличие групп «контроль 2» и «контроль 3» было необходимо для правильной

работы спектрометра.

В таблице 3 приведены рассчитанные концентрации наночастиц серебра в соответствии с номером разведения таблицы 2.

Представленные в таблице 3 данные при сопоставлении с таблицей 2 позволяют рассчитать минимальную ингибирующую концентрацию наночастиц серебра для различных штаммов микроорганизмов и определить МИК 50 и МИК 90 – минимальные ингибирующие концентрации, вызывающие гибель соответственно 50 % и 90 % штаммов микроорганизмов. Результаты исследований приведены в таблице 4.

Был вычислен коэффициент корреляции

Таблица 2

**Результаты роста микроорганизмов после 24-часовой инкубации в термостате при 37 °С в различных группах**

Штамм микроорганизма	Группа	Номер разведения							
		1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Staphylococcus aureus</i>	опыт	н	н	н	н	н	н	н	р
	контроль-1	н	н	р	р	р	р	р	р
	контроль-2	р	р	р	р	р	р	р	р
	контроль-3	н	н	н	н	н	н	н	н
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	опыт	н	н	н	н	н	н	н	р
	контроль-1	н	н	р	р	р	р	р	р
	контроль-2	р	р	р	р	р	р	р	р
	контроль-3	н	н	н	н	н	н	н	н
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	опыт	н	н	н	н	н	н	р	р
	контроль-1	н	н	н	р	р	р	р	р
	контроль-2	р	р	р	р	р	р	р	р
	контроль-3	н	н	н	н	н	н	н	н
<i>Klebsiella pneumonia</i>	опыт	н	н	н	н	н	р	р	р
	контроль-1	н	н	н	р	р	р	р	р
	контроль-2	р	р	р	р	р	р	р	р
	контроль-3	н	н	н	н	н	н	н	н
<i>Escherichia coli</i>	опыт	н	н	н	н	н	р	р	р
	контроль-1	н	н	р	р	р	р	р	р
	контроль-2	р	р	р	р	р	р	р	р
	контроль-3	н	н	н	н	н	н	н	н
<i>Proteus mirabilis</i>	опыт	н	н	н	н	н	н	р	р
	контроль-1	н	н	н	р	р	р	р	р
	контроль-2	р	р	р	р	р	р	р	р
	контроль-3	н	н	н	н	н	н	н	н

Примечания: н – в лунке отсутствует рост микроорганизмов; р – в лунке имеется рост микроорганизмов.

Таблица 3

**Соотношение номера разведения по таблице 2, непосредственно физического разведения и концентрации наночастиц серебра**

Номер разведения по таблице 2	Пропорция разведения золя	Концентрация наночастиц серебра, мкг/мл
1	1:2	500
2	1:4	250
3	1:8	125
4	1:16	62,5
5	1:32	31,25
6	1:64	15,63
7	1:128	7,81
8	1:256	3,91

Таблица 4

**Минимальные ингибирующие концентрации наночастиц серебра по отношению к различным штаммам микроорганизмов**

Штамм микроорганизма	Минимальная ингибирующая концентрация наночастиц серебра, мкг/мл
<i>Staphylococcus aureus</i>	7,81
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	7,81
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15,63
<i>Klebsiella pneumonia</i>	31,25
<i>Escherichia coli</i>	31,25
<i>Proteus mirabilis</i>	15,63

между минимальной ингибирующей концентрацией металлических частиц и количеством антибиотиков, к которым резистентен каждый штамм, а также между МИК и процентом антибиотиков, по отношению к которым штамм устойчив. В первом случае коэффициент корреляции равен 0,26, а во втором – 0,29. Так как значение коэффициента корреляции ближе к 0, чем к 1, то выраженной взаимосвязи между более высокой минимальной ингибирующей концентрацией и антибиотикорезистентностью изучаемых микроорганизмов нет. Следовательно, наночастицы серебра эффективны при применении не только у антибиотикочувствительных, но и у антибиотикорезистентных штаммов.

**Обсуждение**

Данные, представленные на рисунках 1 и 2, показывают, что наночастицы серебра, использованные в исследовании, имеют сферическую форму и их размер варьирует от 2 до 15 нм. При этом распределение наночастиц по размерам соответствует закону нормального распределения Гаусса со средним размером 4-5 нм.

Данные рисунка 3 показывают, что энергии связи пиков  $Ag 3d_{5/2}$  и  $Ag 3d_{3/2}$  для исследованных образцов составляли 368,2 и 374,2 эВ соответственно. Небольшое увеличение энергии связи фотоэлектронных пиков по сравнению с чистым компактным серебром может быть вызвано размерным эффектом, то есть нано-

метровыми размерами частиц серебра [9, 10].

В рамках проведенных исследований металлических наночастиц были определены минимальная ингибирующая концентрация (МИК) металлических наночастиц, а также МИК 50 и МИК 90 – концентрации препарата, к которым чувствительно соответственно 50% и 90% исследуемых штаммов.

Анализ результатов, представленных в таблице 4, показал, что минимальные ингибирующие концентрации наночастиц серебра отличаются для разных микроорганизмов. При этом грамотрицательные микроорганизмы имеют большее значение МИК. Минимальная ингибирующая концентрация наночастиц серебра, вызывающая гибель 50% штаммов микроорганизмов, составляет 15,63 мкг/мл, а МИК 90 равна 31,25 мкг/мл.

Результаты исследований показали, что среднее значение МИК для грамположительных и грамотрицательных штаммов составило 7,81 мкг/мл и 23,44 мкг/мл соответственно. Известно, что основное отличие грамотрицательных бактерий от грамположительных заключается в строении клеточной стенки, а именно, в наличии у первых дополнительного липополисахаридного слоя, поэтому можно предположить, что механизм антибактериального действия серебра может быть многокомпонентным, но обязательно включающим в себя момент повреждения бактериальной стенки. Полученные материалы на основе наночастиц серебра представляют собой эффективную

альтернативу применяемым в настоящее время антибактериальным препаратам, особенно по отношению к полиантибиотикорезистентным штаммам.

### Выводы

1. Наночастицы серебра с размерами 2-15 нм обладают противомикробным действием по отношению к клинически значимым, полиантибиотикорезистентным штаммам микроорганизмов.

2. Минимальная ингибирующая концентрация наночастиц серебра в зависимости от штамма микроорганизма варьируется от 7,81 до 31,25 мкг/мл.

3. Наночастицы серебра оказывают ингибирующее действие на микроорганизмы и в большей степени подавляют рост грамположительных по сравнению с грамотрицательными. Одним из механизмов противомикробного действия наночастиц является повреждение бактериальной клеточной стенки.

4. В условиях постоянного роста резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам наночастицы Ag перспективны для создания на их основе как новых антибактериальных препаратов, так и различных изделий медицинского назначения, в том числе инновационных перевязочных материалов.

### Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект М20Р-086) и Российского фонда фундаментальных исследований (грант 20-53-00030 Бел-а).

Исследования методом просвечивающей электронной микроскопии проведены при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Bennett JW, Chung KT. Alexander Fleming and the discovery of penicillin. *Adv Appl Microbiol.* 2001;49:163-84. doi: 10.1016/s0065-2164(01)49013-7

2. Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's discovery and antibiotic resistance: lessons for the future? *Yale J Biol Med.* 2017 Mar 29;90(1):135-45. eCollection 2017 Mar. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5369031/>

3. Ahmad M, Khan AU. Global economic impact of antibiotic resistance: a review. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019 Dec;19:313-16. doi: 10.1016/j.jgar.2019.05.024

4. Федотчева ТА, Оленин АЮ, Старостин КМ, Лисичкин ГВ, Банин ВВ, Шимановский НЛ. Перспективы применения наночастиц золота, серебра и оксида железа для повышения эффективности химиотерапии опухолевых новообразований. *Хим-Фарм Журн.* 2015;49(4):11-22. doi: 10.1007/s11094-015-1260-6

5. Gherasim O, Puiu RA, Borc AC, Burduel AC, Grumezescu AM. An Updated Review on Silver Nanoparticles in Biomedicine. *Nanomaterials (Basel).* 2020 Nov 23;10(11):2318. doi: 10.3390/nano10112318

6. Блажитко ЕМ, Бурмистров ВА, Колесников АП, Михайлов ЮИ, Родионов ПП. Серебро в медицине. Новосибирск, РФ: Наука-Центр; 2004. 254 с.

7. Abd-El Salam KA, Alghuthaymi MA, Shami A, Rubina MS, Abramchuk SS, Shtykova EV, Vasil'kov AYU. Copper-chitosan nanocomposite hydrogels against aflatoxigenic *Aspergillus flavus* from dairy cattle feed. *J Fungi (Basel).* 2020 Jul 21;6(3):112. doi: 10.3390/jof6030112

8. Vasil'kov AY, Dovnar RI, Smotryn SM, Iaskevich NN, Naumkin AV. Plasmon resonance of silver nanoparticles as a method of increasing their antibacterial action. *Antibiotics (Basel).* 2018 Aug 22;7(3):80. doi: 10.3390/antibiotics7030080

9. Beamson G, Briggs D. High resolution XPS of organic polymers: The scienta ESCA300 database. Chichester, GB: Wiley; 1992. 306 p.

10. Naumkin AV, Kraut-Vass A, Gaarenstroom SW, Powell CJ. NIST X-ray photoelectron spectroscopy database, NIST standard reference database number 20. Gaithersburg, USA: National Institute of Standards and Technology; 2000. doi: 10.18434/T4T88K

### REFERENCES

1. Bennett JW, Chung KT. Alexander Fleming and the discovery of penicillin. *Adv Appl Microbiol.* 2001;49:163-84. doi: 10.1016/s0065-2164(01)49013-7

2. Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's discovery and antibiotic resistance: lessons for the future? *Yale J Biol Med.* 2017 Mar 29;90(1):135-45. eCollection 2017 Mar. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5369031/>

3. Ahmad M, Khan AU. Global economic impact of antibiotic resistance: a review. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019 Dec;19:313-16. doi: 10.1016/j.jgar.2019.05.024

4. Fedotcheva TA, Olenin AYU, Starostin KM, Lisichkin GV, Banin VV, Shimanovskij NL Prospects for using gold, silver, and iron oxide nanoparticles for increasing the efficacy of chemotherapy. *Him-Farm Zhurn.* 2015;49(4):11-22. doi: 10.1007/s11094-015-1260-6 (In Russ.)

5. Gherasim O, Puiu RA, Borc AC, Burduel AC, Grumezescu AM. An Updated Review on Silver Nanoparticles in Biomedicine. *Nanomaterials (Basel).* 2020 Nov 23;10(11):2318. doi: 10.3390/nano10112318

6. Blagitko EM, Burmistrov VA, Kolesnikov AP, Mihajlov JuI, Rodionov PP. Serebro V Medicine.

Novosibirsk, *RF: Nauka-Centr*; 2004. 254 p. (In Russ.)  
7. Abd-Elsalam KA, Alghuthaymi MA, Shami A, Rubina MS, Abramchuk SS, Shtykova EV, Vasil'kov AY. Copper-chitosan nanocomposite hydrogels against aflatoxigenic *Aspergillus flavus* from dairy cattle feed. *J Fungi (Basel)*. 2020 Jul 21;6(3):112. doi: 10.3390/jof6030112  
8. Vasil'kov AY, Dovnar RI, Smotryn SM, Iaskevich NN, Naumkin AV. Plasmon resonance of silver nanoparticles as a method of increasing their

antibacterial action. *Antibiotics (Basel)*. 2018 Aug 22;7(3):80. doi: 10.3390/antibiotics7030080  
9. Beamson G, Briggs D. High resolution XPS of organic polymers: The scienta ESCA300 database. Chichester, GB: Wiley; 1992. 306 p.  
10. Naumkin AV, Kraut-Vass A, Gaarenstroom SW, Powell CJ. NIST X-ray photoelectron spectroscopy database, NIST standard reference database number 20. Gaithersburg, USA: National Institute of Standards and Technology; 2000. doi: 10.18434/T4T88K

#### Адрес для корреспонденции

230009, Республика Беларусь,  
г. Гродно, ул. Горького, д. 80,  
Гродненский государственный  
медицинский университет,  
2-я кафедра хирургических болезней,  
тел.: +375 29 786-86-43,  
e-mail: dr\_ruslan@mail.ru,  
Довнар Руслан Игоревич

#### Address for correspondence

230009, Belarus,  
Grodno, Gorky Str., 80,  
Grodno State Medical University,  
the Department of Surgical Diseases No2,  
tel. +375 297 868643,  
e-mail: dr\_ruslan@mail.ru,  
Dovnar Ruslan I.

#### Сведения об авторах

Довнар Руслан Игоревич, к.м.н., доцент, доцент 2-й кафедры хирургических болезней, Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь  
<https://orcid.org/0000-0003-3462-1465>  
Васильков Александр Юрьевич, к.х.н., доцент, ведущий научный сотрудник группы металлосодержащих гибридных материалов, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, г. Москва, Российская Федерация.  
<https://orcid.org/0000-0001-8225-647X>  
Соколова Татьяна Николаевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь  
<https://orcid.org/0000-0002-4075-4515>  
Бутенко Иван Евгеньевич, старший инженер группы металлосодержащих гибридных материалов, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, г. Москва, Российская Федерация.  
<https://orcid.org/0000-0002-1741-6155>  
Смотрин Сергей Михайлович, д.м.н., профессор, профессор 2-й кафедры хирургических болезней, Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь.  
<https://orcid.org/0000-0002-3944-1124>  
Иоскевич Николай Николаевич, д.м.н., профессор, профессор 1-й кафедры хирургических болезней, Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь.  
<https://orcid.org/0000-0002-2954-0452>

#### Information about the authors

Dovnar Ruslan I., PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No2, Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus.  
<https://orcid.org/0000-0003-3462-1465>  
Vasil'kov Alexander Yu., 1 PhD (Chem), Associate Professor, Leading Researcher of the Laboratory of Hybrid Metal-Containing Materials of A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation.  
<https://orcid.org/0000-0001-8225-647X>  
Sakalova Tatsiana M., PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus.  
<https://orcid.org/0000-0002-4075-4515>  
Butenko Ivan E., Senior Engineer of the Laboratory of Hybrid Metal-Containing Materials of A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation.  
<https://orcid.org/0000-0002-1741-6155>  
Smotryn Siarhei M., MD, Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases No2, Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus.  
<https://orcid.org/0000-0002-3944-1124>  
Iaskevich Nikolai N., MD, Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases No1, Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus.  
<https://orcid.org/0000-0002-2954-0452>

#### Информация о статье

Поступила 1 марта 2021 г.  
Принята в печать 11 октября 2021 г.  
Доступна на сайте 1 марта 2022 г.

#### Article history

Arrived: 1 March 2021  
Accepted for publication: 11 October 2021  
Available online: 1 March 2022