

© С.Й. Запорожан, О.В. Покришко, Н.В. Тузюк, 2021

УДК 616-001.17-085.361:546.57]

## **Мікробіологічне обґрунтування використання ксенотрансплантантів, насичених нанокристалом срібла, для лікування опікових ран**

С.Й. Запорожан, О.В. Покришко, Н.В. Тузюк

*Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль*

### **Реферат**

**Вступ.** Одним із головних факторів, що визначає прогноз перебігу опікової хвороби, є мікробна контамінація рани. Колонізація мікроорганізмами ранової поверхні уповільнює процеси загоєння ран, призводить до їх поглиблення опікових, а також є джерелом генералізації інфекції. Доведено, що застосування препаратів срібла підвищує загоєння ран, зокрема опікових, через зменшення запальних процесів у рані, попередження її інфікування. Ці дані лягли в основу нового терапевтичного напрямку лікування ран у клінічній практиці.

**Мета дослідження** – вивчити антимікробну ефективність насичених нанокристалом срібла ксенотрансплантантів, які використовуватимуться у лікуванні опікових ран.

**Матеріали та методи.** Протимікробну ефективність ксенотрансплантантів, насичених нанокристалом срібла, досліджували *in vitro* методом дифузії в агар, у рідкому поживному середовищі та вивчаючи адгезивну активність за допомогою тест-культур: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 та *Candida albicans* ATCC 885-653.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Протимікробні властивості срібла, яким були насичені клапти кріоліофілізованої ксеношкіри, не поступалися за ступенем ефективності сучасним перев'язувальним матеріалам, які використовували як позитивний контроль (пов'язки Mepilex Transfer Ag та Atrauman Ag) у дослідженнях. Наносрібло знижує показники адгезивного потенціалу мікроорганізмів, що важливо для попередження контамінації опікових ран.

**Висновки.** Отримані результати дозволяють розглядати можливість використання ксенотрансплантантів, насичених нанокристалом срібла для місцевого лікування опікових ран з метою профілактики гнійно-запальних ускладнень, що можуть виникати.

**Ключові слова:** опікові рани, ксенотрансплантант, нанокристали срібла, антимікробні властивості.

### **Microbiological justification of the use of xenotransplants saturated with silver nanocrystals for the treatment of burn wounds**

S.Y. Zaporozhan, O.V. Pokryshko, N.V. Tuzyuk

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil*

### **Abstract**

One of the main factors determining the prognosis of burn disease is microbial contamination of the wound. A colonization of the wound surface by microorganisms slows down its healing, leads to their deepening, and is also a source of generalization of the infection. It has been proven that the use of silver preparations increases the healing of wounds, in particular burns, due to the reduction of inflammatory processes in the wound, the prevention of its infection. These data formed the basis for a new therapeutic way of wound treatment in clinical practice.

**The aim of the study.** To study the antimicrobial efficacy of xenografts saturated by silver nanocrystals, which may be applied in the treatment of burned wounds.

**Materials and methods.** The antimicrobial efficacy of xenografts saturated with silver nanocrystals was investigated *in vitro* by diffusion into agar, in a liquid nutrient medium and by studying the adhesive activity using test cultures: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 та *Candida albicans* ATCC 885-653.

**Results.** The antimicrobial properties of silver, which was saturated the pieces of cryolyophilized xenoskin, were not inferior to the effectiveness of modern dressings, which were used as a positive control (wound dressing applications Mepilex Transfer Ag and Atrauman Ag) in studies. Nanosilver had reduced the adhesive potential of microorganisms, which is important to prevent contamination of burn wounds.

**Conclusions.** Thus, the possibility of using xenografts saturated with silver nanocrystals it is considered for local treatment of burns in order to prevent purulent-inflammatory complications that may occur.

**Key words:** burns, xenograft, silver nanocrystals, antimicrobial properties

**Вступ.** Одним із головних факторів, що визначає прогноз опікової хвороби, є мікробна контамінація рани [1]. Адже відомо, що щонайменше 50% усіх смертей, спричинених опіками, саме є наслідком інфікування рани [2], яке є неминучим навіть при ідеальному виконанні правил асептики і антисептики. Згідно з даними наукових літературних

джерел, критична кількість мікробів, яка зумовлює розвиток ранового процесу, становить  $\geq 10^5$  мікробних клітин в 1 г ранової тканини [3]. Бактеріальна флора зазнає змін протягом певного періоду часу [4] і залежить від тривалості госпіталізації, забруднення навколишнього середовища, ендогенної бактеріальної флори пацієнтів та виду перев'язки

[5]. Колонізація мікроорганізмами ранової поверхні уповільнює процеси загоювання ран, призводить до їх поглиблення опікових, а також є джерелом генералізації інфекції [6]. Саме цим зумовлена необхідність застосування в місцевому лікуванні засобів, що сприяють попередженню мікробної забрудненості опікових ран або зниженню її нижче за критичний рівень.

Розробка срібловмісних засобів є одним із сучасних напрямків розвитку антисептики. Насамперед це зумовлено фармакологічними ефектами цього металу: широким спектром антимікробної дії, відсутністю розвитку стійкості до препаратів срібла більшістю патогенних мікроорганізмів, імуномодуючими властивостями, відсутністю даних про алергізацію ними організму людини [7, 8, 9]. Механізми протимікробної дії цього металу ще не до кінця вивчені [10]. Згідно з даними літератури, вона зумовлена взаємодією позитивно заряджених іонів срібла з електростатичними силами мікробної клітини, які мають від'ємний заряд [11, 12]; пригніченням трансмембранного транспорту іонів  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{Na}^+$  [13, 14]; утворенням комплексів срібла з нуклеїновими кислотами, що веде до порушення стабільності ДНК, або з атомом сірки, що веде до інактивації білків, що містять тіольні групи, тим самим пригнічує життєздатність мікроорганізмів [15, 16, 17]. Інші автори стверджують, що іони срібла проявляють бактерицидні властивості, пригнічуючи синтез клітинної стінки бактерій та впливаючи на синтез білка рибосомами на рівні 30S субодиниці [18, 19], або пригнічуючи активність деяких трансмембранних ферментів, тим самим пошкоджуючи будову клітинної мембрани бактерій [20].

Відома виключно висока активність срібла, особливо в нанокристалічній формі, щодо різноманітних патогенних та умовно патогенних грибів [21, 22]. За даними літератури, механізм фунгіцидної дії срібла на *C. albicans* полягає в необоротному зв'язуванні цього металу з цистеїновим залишком, який містить тіолову групу в ізомеразі фосфоманози, перериває синтез стінок клітини і, у свою чергу, веде до втрати незамінних поживних речовин і загибелі [23].

Вважається, що антимікробні властивості срібла значно посилюються при переході його в наночастинки [17]. Наночастинки срібла завдяки малому розміру, але маючи велику питому поверхню, надзвичайно активні й можуть викликати загибель різних мікроорганізмів на великих поверхнях, що значно підвищує його бактерицидні властивості [24]. Застосування срібла у вигляді наночастинок дозволяє в сотні разів знизити концентрацію металу при збереженні всіх його бактерицидних властивостей. Доведено, що застосування препаратів срібла підвищує заживлення ран [17, 25], зокрема, опікових через зменшення запальних процесів у рані, попередженню її інфікування та модуляції фіброгенних цитокінів [26, 27, 28, 29]. Ці дані

лягли в основу нового терапевтичного напрямку лікування ран у клінічній практиці.

**Мета дослідження.** Вивчити антимікробну ефективність насичених нанокристаллами срібла ксенотрансплантантів, які використовуватимуться у лікуванні опікових ран.

**Матеріали та методи.** Протимікробну ефективність ксенотрансплантантів, насичених нанокристаллами срібла, вивчали *in vitro* методом дифузії в агар та у рідкому поживному середовищі. Дослідження проводили у лабораторії мікробіологічних та паразитологічних досліджень ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського за стандартними загальноприйнятими методиками [30].

В експериментах використовували однодобові культури тест-мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 та *Candida albicans* ATCC 885-653, вирощених на щільних поживних середовищах – м'ясо-пептонному агарі (для бактерій) і агарі Сабуро (для дріжджових грибів).

Стандартизація умов методу дифузії в агар була забезпечена товщиною поживного середовища Мюллер-Хінтона (10 мм), площею клаптів ксенотрансплантанту ( $1 \text{ см}^2$ ). У розтопленій і охолодженій агар додавали суспензію добової культури тест-мікроорганізму у концентрації 0,5 за шкалою Mc-Farland. На поверхню середовища поміщали клаптики ксенотрансплантанту, насичені нанокристаллами срібла та без нього, та клаптики перем'язувальних матеріалів Mepilex Transfer Ag (Mölnlycke, Sweden) такого ж розміру, які використовували як контроль. Клапти ксенотрансплантанту попередньо змочували стерильним фізіологічним розчином натрію хлориду. Посіви культивували в термостаті при  $37^\circ\text{C}$ . Облік результатів проводили через 24 год шляхом вимірювання діаметра зони затримки росту мікроорганізмів навколо клаптиків. Оцінку антимікробної активності, враховуючи розміри клаптиків, проводили за наступними критеріями: відсутність зони затримки росту мікроорганізмів навколо клаптика та зону затримки діаметром до 16 мм оцінювали як «нечутливість» мікроорганізмів до досліджуваного зразка; зону затримки росту діаметром 16–19 мм оцінювали як невисоку чутливість культури до досліджуваного зразка; зону затримки росту діаметром 19–29 мм оцінювали як достатню чутливість мікроорганізмів до зразка, понад 29 мм – як високу. Як позитивний контроль використовували клаптики стерильних пов'язок Mepilex Transfer Ag (Mölnlycke, Sweden) та Atrauman Ag (Heidenheim, Germany), які містять срібло, як негативний контроль – стерильний клаптик ксенотрансплантанту.

Антибактеріальний й антигрибковий вплив на життєдіяльність мікроорганізмів визначали також використовуючи рідке поживне середовище. У пробірку з 1 мл стерильного цукрового м'ясопептонного бульйону (МПБ) вносили клаптики

ксенотрансплантанту, насичені нанокристалом срібла та без нього, та клаптики пов'язок Merilex Transfer Ag (Mölnlycke, Sweden) та Atrauman Ag (Heidenheim, Germany) однакових розмірів 10x10 мм. Після чого додавали 0,1 мл стандартизованої добової суспензії тест-культур у концентрації 0,5 за шкалою McFarland. Пробірки з тест-об'єктами інкубували при 37 °C протягом 1 год., 24 год., 48 год. та 72 год., після чого візуально оцінювали наявність чи відсутність росту мікроорганізмів та висівали вміст пробірок на цукровий м'ясо-пептонний агар (МПА) у чашках Петрі методом штрихів, використовуючи бактеріальну петлю діаметром 2 мм. Далі після 24 год інкубації посівів при 37 °C, визначали мікробну концентрацію клітин за методом Голда. Кожен із методів проводили в 10-кратній повторності. Статистичний аналіз одержаних результатів проводили за допомогою пакета програм Statistica 10.0 та Microsoft Office Excel.

Процес адгезії мікроорганізмів досліджували на формалінованих еритроцитах людини 0(I) групи крові, Rh(+) за методикою, запропонованою В.І. Бріліс [31]. Перед використанням еритроцити двічі відмивали 0,1 М розчином фосфату натрію шляхом центрифугування при 3000 об/хв протягом 15 хв. На буфері готували завесь еритроцитів, що мала концентрацію  $10^8$  клітин/мл. На знежирене предметне скло наносили суспензію еритроцитів і змішували із бульйонною культурою бактерій, які були культивовані у присутності досліджуваних зразків кріоліофілізованої ксеношкіри та перев'язувального матеріалу протягом 72-х годин. Скегля інкубували протягом 30 хвилин у термостаті при 37 °C у вологій камері. Далі мазки на предметному склі, висушували на повітрі, фіксували за Май-Грюнвальдом та фарбували за Романовським-Гімзою. Мікроскопію препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа SEO-SCAN 1000M з окуляром 40x та імерсійним об'єктивом 100x. Для оцінки впливу наночастинок срібла на адгезивну активність мікроорганізмів визначали основні показники адгезії – середній показник адгезії (СПА), коефіцієнт адгезії (КА) і індекс адгезії мікроорганізму (ІАМ). Показник КА – це кількість еритроцитів, що мають на своїй поверхні мікроорганізми, у відсотках. За середнім числом бактерій, що прикріпилися до поверхні одного еритроцита, при підрахунку не менше 25 еритроцитів у 5 полях зору, визначали СПА. Кількість мікробних клітин на одному еритроциті, що брали участь в адгезивному процесі, визначали ІАМ. Цей показник вираховували за формулою:  $(КА: СПА) \times 100$ . За ІАМ бактерії вважали неадгезивними, якщо  $ІАМ < 1,75$ , низькоадгезивними, якщо  $ІАМ = 1,76 - 2,5$ , середньоадгезивні ( $ІАМ = 2,5 - 4,0$ ), високоадгезивні ( $ІАМ > 4,0$ ). При оцінці змін показників адгезивного потенціалу бактерій за впливу наносрібла значною вважали різницю між показниками дослідів і контролю у 20 % і більше.

Експерименти проводили тричі. Отримані дані відображали як середні арифметичні зі стандартним відхиленням ( $x \pm SD$ ), піддавали статистичній обробці з використанням програми Microsoft Excel 2003.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Оцінка антимікробної активності дослідних зразків ксенотрансплантантів та перев'язувальних матеріалів за методом дифузії в агар показана у таблиці 1. Згідно з отриманими даними, ксенотрансплантант, насичений нанокристалом срібла, не поступався ефективності перев'язувального матеріалу Merilex Transfer і виявився кращим у порівнянні Ag (Mölnlycke, Sweden).

Згідно з отриманими зонами затримки росту тест-культур на твердому поживному середовищі, грампозитивні бактерії *S. aureus* та дріжджові гриби *C. albicans*, неферментуючі грамнегативні палички *P. aeruginosa* виявляли невисоку чутливість до наносрібла. Чутливість до досліджуваних зразків ентеробактерій *E. coli* оцінили як достатню.

У результаті проведеного інкубування стандартизованої суспензії чистої культури тест-мікроорганізмів (золотистого стафілококу, кишкової та синьогнійної паличок та дріжджових грибів роду *Candida*) в цукровому МПБ у присутності досліджуваних зразків встановлено виражений протимікробний ефект нанокристалів срібла (табл. 2). Через 1 годину культивування тест-культур у присутності клаптиків ксеношкіри з нанокристалом срібла, пов'язок Merilex Transfer Ag та Atrauman Ag росту грамнегативних бактерій не виявлено, проте спостерігали дуже слабкий ріст золотистих стафілококів та кандид. Дуже слабкий ріст був також у пробірках з клаптиками ксеношкіри без нанокристалів срібла. Концентрація зависі мікроорганізмів у цих пробірках зменшилася, очевидно, за рахунок адсорбційних властивостей кріоліофілізованої ксеношкіри. Найефективнішою була дія нанокристалів срібла проти тест-культур *E. coli* та *C. albicans*. Навіть через 48 год. бульйон залишався стерильним, а через 72 год. спостерігали дуже слабкий ріст цих мікроорганізмів. Ріст поодиноких колоній тест-штамів *S. aureus*, *P. aeruginosa* був виявлений тільки через 48 год. культивування. Протимікробні властивості срібла, яким були насичені клапти кріоліофілізованої ксеношкіри, не поступалися за ступенем ефективності сучасним перев'язувальним матеріалам, які використовували як позитивний контроль (табл. 2). Клаптики пов'язки Merilex Transfer Ag продемонстрували таку ж протимікробну активність, а клаптики Atrauman Ag – дещо нижчу. Причому опосередковано можна відмітити кращі адсорбційні властивості ксеношкіри у порівнянні з контролем за більш інтенсивним зеленим забарвленням МПБ у результаті виділення пігменту *P. aeruginosa* у пробірках з клаптиками перев'язувального матеріалу.

Таблиця 1

Визначення антимікробної активності кріоліофілізованої ксеношкіри з нанокристаллами срібла методом дифузії в агар

№ з/п	Мікроорганізм	Ксеношкіра з нанокристаллами срібла		Контроль					
				Ксеношкіра без нанокристалів срібла		Mepilex Transfer Ag		Atrauman Ag	
		зона затримки росту, мм	ступінь чутливості	зона затримки росту, мм	ступінь чутливості	зона затримки росту, мм	ступінь чутливості	зона затримки росту, мм	ступінь чутливості
1	<i>S. aureus</i>	18,1±0,6	невисока	0	немає	17,3±0,9	невисока	16,3±1,5	невисока
2		21,8±1,8	достатня	0	немає	20,3±2,2	достатня	18,3±1,1	невисока
3	<i>P. aeruginosa</i>	18,5±1,8	невисока	0	немає	16,0±0,8	невисока	13,8±2,2	невисока
4	<i>C. albicans</i>	16,7±1,6	невисока	0	немає	15,5±2,1	невисока	15,1±1,4	невисока

Таблиця 2

Визначення антимікробних властивостей кріоліофілізованої ксеношкіри з нанокристаллами срібла у рідкому поживному середовищі

№ з/п	Мікроорганізм	Час	Кількість колоній мікроорганізмів				
			клаптик ксеношкіри з нанокристаллами срібла	контроль			
				клаптик ксеношкіри без нанокристалів срібла	Mepilex Transfer Ag	Atrauman Ag	тест-культура в МПБ
1	<i>S. aureus</i>	1 год.	+	+	+	+	+++
		24 год.	-	++	-	-	++++
		48 год.	+	+++	+	+	++++
		72 год.	+	++++	+	++	++++
2	<i>E. coli</i>	1 год.	-	++	-	-	+++
		24 год.	-	+++	-	-	++++
		48 год.	-	++++	-	+	++++
		72 год.	+	++++	+	+++	++++
3	<i>P. aeruginosa</i>	1 год.	-	++	-	-	+++
		24 год.	-	+++	+	+	++++
		48 год.	+	++++	++	++	++++
		72 год.	++	++++	+++	++++	++++
4	<i>C. albicans</i>	1 год.	+	++	+	+	+++
		24 год.	-	+++	-	-	++++
		48 год.	-	++++	+	+	++++
		72 год.	+	++++	++	++	++++

Примітки: + – дуже слабкий ріст (ріст поодиноких колоній – до 10 на чашці із середовищем), що складає менше  $10^3$  колонієутворювальних одиниць (КУО)/мл; ++ – слабкий ріст (10–25 колоній), що складає  $10^3 - 5 \cdot 10^3$  КУО/мл; +++ – помірний ріст (від 50 до 100 колоній), що складає  $10^4 - 10^6$  КУО/мл; ++++ – масивний ріст (суцільний газон колоній, які не піддаються підрахунку), що складає  $10^9$  КУО/мл.

У дослідженнях щодо впливу нанокристалів срібла на адгезивні властивості використовували такі тест-штами: грампозитивні коки *S. aureus* ATCC 6538, грамнегативні палички *E. coli* ATCC

25922, *P. aeruginosa* ATCC 9027 та дріжджові гриби *C. albicans* ATCC 885-653. Отримані результати представлені в таблиці 3.

Значення індексу адгезії мікроорганізмів досліджуваних бактерій при дії наночастинок срібла

Мікроорганізм	клаптик ксеношкі-ри з Ag	Mepilex Trans-fer Ag	Atrauman Ag	клаптик ксе-ношкіри без Ag	тест-культура в МПБ
<i>S. aureus</i>	2,56±0,24*	2,81±0,23*	2,94±0,41*	4,61±0,27	5,52±0,41
<i>E. coli</i>	1,86±0,63*	1,89±0,52*	2,25±0,48*	3,9±0,73	3,93±0,28
<i>P. aeruginosa</i>	2,21±0,59*	1,94±0,34	2,47±0,80	3,84±0,36	3,88±0,81
<i>C. albicans</i>	1,78±0,32	2,16±0,37	2,35±0,54	2,70±0,93	2,85±0,43

Примітки: – \* наявність достовірності при рівні значущості  $p < 0,05$  щодо контролю (тест-культура в МПБ);

☐ перехід культури в категорію з нижчою адгезивною здатністю

Тест-культура *S. aureus* за показниками ІАМ характеризувалася як високоадгезивна. Проте культивування її в присутності наночастинок срібла приводило до зниження адгезивної активності стафілококів до середнього рівня (ІАМ=2,56±0,24). При оцінці адгезивної здатності грамнегативних бактерій було встановлено, що середньоадгезивні тест-штами *E. coli* та *P. aeruginosa* під впливом срібла ставали низькоадгезивними (ІАМ дорівнював (1,86±0,63) і (2,21±0,59) відповідно). Тест-культура *C. albicans* мала вони мали середній адгезивний потенціал, присутність наночастинок срібла викликала зниження рівня адгезії до низького, у порівнянні з контролем. Показники адгезивного потенціалу мікроорганізмів за впливу наносрібла значно змінилися, оскільки різниця між показниками досліді і контролю становила більше, ніж у 20 %.

Проведені дослідження показали, що кріоліофілізована ксеношкіра з нанокристалом срібла може ефективно використовуватися для профілактики розвитку гнійно-запальних ускладнень при лікуванні опікових ран, оскільки цей метал надає ксеношкірі бактеріоцидних і бактеріостатичних властивостей. Доведено, що існує різниця у ефективності нанокристалів срібла проти грамположитивної і грамнегативної флори. Різницю в ступені чутливості до наносрібла грамнегативної та грамположитивної мікрофлори, очевидно, зумовлена особливостями будови клітинної оболонки, що підтверджено іншими дослідженнями [23, 32]. Грамположитивні бактерії, зокрема *S. aureus*, мають клітинну стінку, що складається з багатошарового пептидоглікану, тейхоївих кислот. Грамположитивні бактерії, маючи іншу будову клітинної стінки, є більш уразливими мішенями для срібла, тому що ферменти, які містять тіолові групи, розташовані в цитоплазматичній мембрані, у грамположитивних

мікроорганізмів захищені потужним шаром пептидоглікану. Тому інактивація сульфгідрильних груп іонами або кластерами срібла слабша та «розтягнута» у часі порівняно з їхньою дією на грамнегативні бактерії [33].

Результати досліджень показали, що нанокристали срібла, яким були насичені ксенотрансплантанти та перев'язувальний матеріал, спричиняли перехід тест-культури *S. aureus* з категорії «високоадгезивних» в категорію «середньоадгезивних», а тест-культур *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* – з категорії «середньоадгезивних» в категорію «низькоадгезивних». Зниження адгезивних властивостей грамположитивних мікроорганізмів, ймовірно, пов'язано з блокуванням наночастинок срібла поверхневих структур мікробних клітин, необхідних для зв'язку з фібронектином еритроцитів. Зниження адгезивної активності грамнегативних бактерій відбувається за рахунок деструктивного дії наночастинок металу в відношенні фімбріального структур бактерій, забезпечують адгезію [34]. Зменшення адгезивного потенціалу дослідних мікроорганізмів – патогенетично обґрунтований підхід до профілактики гнійно-запальних ускладнень опікових ран.

**Висновки.** Отримані результати дозволяють розглядати можливість використання ксенотрансплантантів, насичених нанокристалом срібла для місцевого лікування опікових ран з метою профілактики гнійно-запальних ускладнень, що можуть виникати.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому планується дослідити питання лікування пацієнтів різного ступеня опіків з використанням ксенотрансплантантів насичених нанокристалом срібла на ранніх етапах надання спеціалізованої медичної допомоги пацієнтів із опіковою травмою.

**Інформація про конфлікт інтересів:** відсутній.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок автора:**

**Запорожан С.Й.** – концепція та дизайн дослідження; редагування статті; остаточне затвердження статті;

**Покришко О.В.** – збір даних; аналіз та інтерпретація даних; написання статті; редагування статті;

**Тузюк Н.В.** – збір даних; аналіз та інтерпретація даних; написання статті.

## Список використаної літератури

1. Alekseyev A.A., Krutikov M.G., Bobrovnikov A.E. Sepsis u obozhzhennykh: voprosy diagnostiki profilaktiki i lecheniya // *Inf. i antimikrob. ter.* 2001. № 3. S. 74-76. [In Russian].
2. Monafo WW. Supportive therapy in burn care. An overview of infection control. *J Trauma.* 1979;19:879–880. [PubMed] [Google Scholar].
3. Chernyakova H. M. Zastosuvannya sorbtsiynykh tekhnolohiy dlya likuvannya infikovanykh opikovykh ran v eksperymenty / *Zaporozhskyy medytsynskyy zhurnal.* 2017. T. 19. № 6(105). S. 793–797. [In Ukrainian].
4. Atoyebi OA, Sowemimo GO, Odugbemi T. Bacterial flora of burn wounds in Lagos, Nigeria: a prospective study. *Burns.* 1992;18:448–451. [PubMed] [Google Scholar].
5. Pandit DV, Gore MA, Saileshwar N, Deodhar LP. Laboratory data from the surveillance of a burns ward for the detection of hospital infection. *Burns.* 1993;19:52–55. [PubMed] [Google Scholar].
6. Bowler, P. G., Duerden, B. I., & Armstrong, D. G. (2001) Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clinical Microbiology Reviews*, 14(2), 244–269. DOI: 10.1128/CMR.14.2.244-269.2001
7. Current development of silver nanoparticle preparation, investigation, and application in the field of medicine / M. Murphy et al. *Journal of Nanomaterials.* 2015. Vol. 2015. P. 5.
8. Chakravarthi V. P., Balaji S. N. Applications of Nanotechnology in Veterinary Medicine. *Veterinary World.* 2010. Vol. 3, № 10. P. 477–480. 457
9. Eid KA, Azzazy HM. Sustained broad-spectrum antibacterial effects of nanoliposomes loaded with silver nanoparticles. *Nanomedicine (Lond).* 2014;9(9):1301-1310. doi:10.2217/nmm.13.89.
10. Lara et al.: Silver nanoparticles are broad-spectrum bactericidal and virucidal compounds. *Journal of Nanobiotechnology* 2011 9:30 doi:10.1186/1477-3155-9-30.
11. Chen X., Schluesener J. Nanosilver: a nanoparticle in medical application. *Toxicol. Lett.* 2008. Vol. 176, № 1. P. 1–12.
12. Kim JS, Kuk E, Yu KN, Kim JH, Park SJ, Lee HJ, Kim SH, Park YK, Park YH, Hwang CY, Kim YK, Lee YS, Jeong DH, Cho MH: Antimicrobial effects of silver nanoparticles. *Nanomedicine* 2007, 3:95-101.
13. Interaction of silver nanoparticles with serum proteins affects their antimicrobial activity in vivo / D. P. Gnanadhas et al. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2013. № 57(10). P. 4945–4955.
14. Ramalingam B, Parandhaman T, Das SK. Antibacterial Effects of Biosynthesized Silver Nanoparticles on Surface Ultrastructure and Nanomechanical Properties of Gram-Negative Bacteria viz. *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2016 Feb;8(7):4963-76. doi: 10.1021/acsami.6b00161. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26829373.
15. Chung YC, Chen IH, Chen CJ: The surface modification of silver nanoparticles by phosphoryl disulfides for improved biocompatibility and intracellular uptake. *Biomaterials* 2008, 29:1807-1816.
16. Bhabra, G. Nanoparticles can cause DNA damage across a cellular barrier / G. Bhabra, A. Sood, B. Fisher, L. Cartwright, M. Saunders et al. // *Nature Nanotechnology.* – 2009. – № 4. – P. 876-883.
17. Silver nanoparticles are broad-spectrum bactericidal and virucidal compounds / H. H. Lara, E. N. Garza-Treviño, L. [et al.] // *J. Nanobiotechnology.* – 2011. – V. 9. – 30 [Electronic resource]. – Regimen of access; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3199605/> doi:10.1186/1477-3155-9-30
18. Lara HH, Ayala-Nuñez NV, Ixtapan-Turrent L, Rodriguez-Padilla C: Bactericidal effect of silver nanoparticles against multidrug-resistant bacteria. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* 2010, 26:615-621.
19. Ravishankar Rai V, Jamuna Bai A. Nanoparticles and their potential application as antimicrobials. *FOR-MATEX.* 2011. P. 197-209.
20. Li WR, Xie XB, Shi QS, Zeng HY, Ou-Yang YS, Chen YB: Antibacterial activity and mechanism of silver nanoparticles on *Escherichia coli*. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2010. 85:1115-1122.
21. Revina A. A., Baranova Ye. K., Mulyukin A. L., & Sorokin V. V. (2005). Nekotoryye osobennosti vozdeystviya klasternogo serebra na drozhzhevyye kletki *Candida utilis*. Issledovano v Rossii, 8, 1403-1409. [In Russian]. <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-osobennosti-vozdeystviya-klasternogo-serebra-na-drozhzhevyye-kletki-candida-utilis>
22. Andreychyn M. A. Tayemnycha khvoroba Morheloniv / M. A. Andreychyn, V. V. Bihunyak, V. V. Dem"yanenko // *Klinichna imunolohiya. Alerholohiya. Infektolohiya.* – 2010. – № 5–6. – S. 5–10. [In Ukrainian].
23. Vazhnycha O. M., Bobrova N. O., Hanch O. V., Loban' H. A. Nanochastynky sribla: antybakterial'ni ta antyfunhal'ni vlastyvyosti Farmakolohiya ta likars'ka toksykolohiya №2(38)/2014. [In Ukrainian]. <http://ru.ift.org.ua/node/224>
24. Chekman I.S., Movchan B.A., Zagorodnyy M.I., Gaponov Yu.V., Kurapov Yu.A., Krushinskaya L.A., Kardash M.V. Nanosrebro: tekhnologii polucheniya, farmakologicheskiye svoystva, pokazaniya k primeneniyu. Preparaty i tekhnologii. 2008. № 5 (51). <https://www.health-medix.com/articles/misteztvo/2008-06-15/32-34.pdf>
25. M.A. Ansari, H.M. Khan, A.A. Khan, et al. Evaluation of antibacterial activity of silver nanoparticles against MSSA and MRSA on isolates from skin infections. *Biol & Med*, 3 (2) (2011), pp. 141-146

26. Tian J, Wong KK, Ho CM, Lok CN, Yu WY, Che CM, Chiu JF, Tam PK: Topical delivery of silver nanoparticles promotes wound healing. *ChemMedChem* 2007, 2:129-136.
27. Bishara S. Atiyeh, Michel Costagliola, Shady N. Hayek, Saad A. Dibo, Effect of silver on burn wound infection control and healing: Review of the literature, *Burns*, Volume 33, Issue 2, 2007, Pages 139-148, <https://doi.org/10.1016/j.burns.2006.06.010>.
28. Chinnasamy, G., Chandrasekharan, S., Koh, T. W., & Bhatnagar, S. (2021). Synthesis, Characterization, Antibacterial and Wound Healing Efficacy of Silver Nanoparticles From *Azadirachta indica*. *Frontiers in microbiology*, 12, 611560. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.611560>
29. Thirumurugan Gunasekaran, Tadele Nigusse, Magharla Dasaratha Dhanaraju. 2011. Silver Nanoparticles as Real Topical Bullets for Wound Healing. *Journal of the American College of Clinical Wound Specialists*, Volume 3, Issue 4. 82-96. <https://doi.org/10.1016/j.jcws.2012.05.001>.
30. Derzhavna farmakopeya Ukrainy / Derzh. sluzhba Ukrainy z likar. zasobiv, Ukr. nauk. farm. tsentr yakosti likar. zasobiv. – 1-e vyd. – Kharkiv, 2011 – Dopov. 4: vved. v diyu z 1 trav. 2011 r. Nakazom MOZ Ukrainy vid 23 berez. 2011 r. № 162. – 538 s.
31. Brilis VI, Brilene TA, Lentsner HP, Lentsner AA. Metodika izucheniya adgezivnogo protsessa mikroorganizmov [Method of studying the adhesive process of microorganisms. *Laboratornoe delo*. 1986; 4:210-2. (Russian).
32. Mikrobiologiya i immunologiya dlya stomatologov / R. Dzh. Lamont, M. S. Lantts, G. A. Berne, D. Dzh. LeBlank / [pod red. V. K. Leont'yeva]; per. s angl. Smirnova I. V. – M.: Prakticheskaya meditsina, 2010. 504 s.
33. I. Sondi, B. Salopek-Sondi Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on E. coli as a model for Gram-negative bacteria. *J. Colloid Interface Sc.* 2004. V. 275. № 1. P. 177–182.
34. G. Gahlawat et al. Microbial glycolipoprotein-capped silver nanoparticles as emerging antibacterial agents. *Microb Cell Fact.* 2016. Vol. 15. P. 1-14.

**Стаття надійшла до редакції: 4.03.2021 р.**