

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГОПТА ОЛЕНА ВАЛЕРІЇВНА

УДК: 579.262:616.992-002.3-022.7-085.28-085.462:678.742.2:546.56/.57-
022.513.2(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

**МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ
ІМПРЕГНАЦІЇ НАНОЧАСТИНКАМИ СРІБЛА ТА МІДІ
ПОЛІМЕРНИХ ВИРОБІВ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ**

спеціальність 222 «Медицина»,
спеціалізація «Мікробіологія», (медичні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD).
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ О.В. Гопта

Науковий керівник: Мішина Марина Митрофанівна
(доктор медичних наук, професор)

Харків – 2021

АНОТАЦІЯ

Гонта О.В. Мікробіологічне обґрунтування доцільності імпрегнації наночастинками срібла та міді полімерних виробів для медичного застосування. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Мікробіологія», (медичні науки) – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

Дисертація присвячена вивченню протимікробної дії виробів медичного призначення з полімерів, імпрегнованих наночастинками Ag та Cu, на планктонні та біоплівкові форми існування мікроорганізмів, збудників гнійно-запальних захворювань та мікозів.

Основна група досліджуваних – 33 дитини з мікробно-запальними захворюваннями(МЗЗ) віком від 1 до 18 років, що перебували на лікуванні в хірургічному відділенні Харківської обласної дитячої клінічної лікарні № 1 та 60 осіб з мікозами, що проходили обстеження й лікування у Харківському міському клінічному шкірно-венерологічному диспансері №5. За допомогою мікробіологічних методів дослідження та ідентифікації збудників МЗЗ у 33 дітей виявлено 37 штамів бактерій: *Staphylococcus aureus* – 15 штамів (40,6%), *Escherichia coli* – 12 штамів (32,4%), *Pseudomonas aeruginosa* – 5 штамів (13,5%), *Streptococcus pyogenes* – 3 штами (8,1%) й *Klebsiella pneumoniae* – 2 штами (5,4%).

Мікологічному обстеженню підлягало 60 пацієнтів, запальні захворювання яких ускладнювалися оніхомікозом, руброфітією стоп, епідермофітією й мікозами, спричиненими *Candida albicans* й *Trichophyton spp.* При виявленні основних патогенів було висіяно 12 штамів *Candida albicans* (20% випадків) й 48 штамів *Trichophyton spp.* (80% випадків).

З метою спрощення технологічного процесу одержання поліетилену з антимікробними властивостями й забезпечення розподілу наночастинок срібла у всьому об'ємі матеріалу було проведено дослідження щодо

одержання поліетилену з антимікробними властивостями, який включає змішування поліетилену з наночастинками срібла з грануляцією суміші, екструзією при температурі 160-190⁰С, завдяки чому наночастинки срібла рівномірно розподіляються у розтопі по всьому об'єму поліетилену, що забезпечує стійку антимікробну дію.

При визначенні дії наночастинок Ag, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, на здатність клінічних і тест-штамів мікроорганізмів до формування біоплівки та на добові біоплівки використовували якісний та кількісний методи оцінки. Мікроскопія препаратів проводилася за допомогою мікроскопа Granum з масляною імерсією та скануючого електронного мікроскопа. Показано, що наночастинки Ag, імпрегновані в катетер з поліетилену високого тиску, викликають руйнування добових біоплівок і загибель клітин у них.

Аналізуючи отримані результати щодо здатності формування біоплівок планктонними клітинами мікроорганізмів за дії наночастинок Ag, імпрегнованих у нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, визначено, що здатність до формування біоплівок знижується від 4,4 (*Candida albicans*) до 10,9 (*Klebsiella pneumonia*) разів порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок срібла.

При визначенні дії наночастинок Ag, імпрегнованих у нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, на сформовані добові біоплівки мікроорганізмів, було встановлено зниження показника щільності від 1,6 (*Escherichia coli*) до 1,8 (*Klebsiella pneumonia* та *Staphylococcus aureus*) разів порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок срібла.

Визначено, що здатність до формування біоплівок планктонними клітинами мікроорганізмів з використанням катетерів, імпрегнованих наночастинками Cu, знижується від 1,7 (*Escherichia coli*) до 12,3 (*Klebsiella pneumonia*) разів. При використанні нетканого матеріалу на основі вовни й

синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, імпрегнованого наночастинками Cu, здатність до утворення біоплівки знижувалась від 1,8 (*Escherichia coli*) до 21,8 (*Klebsiella pneumonia*) раз порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок.

Оцінювання результатів, отриманих після визначення дії наночастинок Cu на сформовані добові біоплівки мікроорганізмів референт-штамів, було виявлено деструкцію біоплівки дослідних штамів мікроорганізмів, порушення цілісності моношару біоплівки та зниження показнику щільності при використанні катетерів, що оброблені наночастинками Cu, від 1,6 (*Pseudomonas aeruginosa*) до 1,9 (*Klebsiella pneumonia* та *Candida albicans*) раз. З використанням устилки для медичного взуття, обробленої наночастинками Cu, здатність до утворення біоплівки знижувалась від 1,8 (*Escherichia coli*) до 2,6 (*Candida albicans*) разів у штамів порівняно з контрольними значеннями.

При вивченні здатності формування біоплівки планктонними клітинами мікроорганізмів за дії наночастинок Ag, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску та світлодіодного випромінювання червоного (ЧСВ) й фіолетового (ФСВ) спектрів, було виявлено, що оптична щільність добової біоплівки дослідних штамів знижується в комплексі з ЧСВ від 10,5 (*Escherichia coli*) до 20,4 (*Streptococcus pyogenes*), у комплексі з ФСВ – від 33,3 (*Candida albicans*) до 56,8 (*Streptococcus pyogenes*) раз порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок срібла й світлодіодного випромінювання. Відбувається зниження оптичної щільності утворених біоплівки ізолятами у комплексі з ЧСВ від 3 (*Escherichia coli*) до 15 (*Streptococcus pyogenes*), у комплексі з ФСВ – від 9,5 (*Klebsiella pneumoniae*) до 48,9 (*Staphylococcus aureus*) раз порівняно з показниками за впливу наночастинок срібла без світлодіодного випромінювання.

При вивченні здатності формування біоплівки планктонними клітинами мікроорганізмів за дії наночастинок Ag, імпрегнованих у нетканий полімерний матеріал, та ЧСВ й ФСВ спектрів, було визначено, що оптична

щільність добової біоплівки у комплексі з ЧСВ знижується від 21,3 (*Candida albicans*) до 36,9 (*Klebsiella pneumoniae*) раза, у комплексі з ФСВ – від 43,3 (*Escherichia coli*) до 64,7 (*Streptococcus pyogenes*) раза порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок срібла й світлодіодного випромінювання. Відбувається зниження оптичної щільності утворених біоплівок ізолятами у комплексі з ЧСВ від 3,4 (*Klebsiella pneumoniae*) до 6,2 (*Pseudomonas aeruginosa*) раза, у комплексі з ФСВ – від 5,3 (*Klebsiella pneumoniae*) до 14,7 (*Candida albicans*) раза порівняно з показниками за впливу наночастинок срібла без світлодіодного випромінювання.

Визначення дії наночастинок Ag, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, одночасно зі світлодіодним випромінюванням червоного та фіолетового спектрів на сформовані добові біоплівки ізолятів, збудників запальних процесів дозволило встановити, що оптична щільність добової біоплівки дослідних штамів у комплексі з ЧСВ знижується від 9,7 (*Escherichia coli*) до 14,5 (*Streptococcus pyogenes*) раза, з ФСВ – від 30,2 (*Candida albicans*) до 42,6 (*Klebsiella pneumoniae*) порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок срібла й світлодіодного випромінювання. Спостерігається зниження оптичної щільності сформованих біоплівок ізолятами від 6,8 (*Escherichia coli*) до 10,1 (*Streptococcus pyogenes*) раза за дії Ag й ЧСВ та від 18,5 (*Candida albicans*) до 27,9 (*Pseudomonas aeruginosa*) разів за дії Ag й ФСВ порівняно з показниками за впливу наночастинок срібла без світлодіодного випромінювання.

Аналіз одержаних результатів показав, що за дії світлодіодного випромінювання комплексно з наночастинок Ag, що імпрегновані у нетканий полімерний матеріал, на сформовані добові біоплівки ізолятів знижується за дії Ag й ЧСВ від 13,8 (*Streptococcus pyogenes*) до 29,4 (*Escherichia coli*) раза, у комплексі з ФСВ – від 36,5 (*Candida albicans*) до 47,8 (*Klebsiella pneumoniae*) раза порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок срібла й світлодіодного випромінювання.

Відбувається зниження оптичної щільності сформованих добових біоплівки за дії Ag й ЧСВ від 8,3 (*Streptococcus pyogenes*) до 18,1 (*Escherichia coli*) раз, за дії Ag й ФСВ – від 20,4 (*Candida albicans*) до 27,1 (*Klebsiella pneumoniae*) порівняно з показниками за впливу наночастинок срібла без світлодіодного випромінювання.

При вивченні здатності формування біоплівки планктонними клітинами мікроорганізмів за дії наночастинок Cu, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, та світлодіодного випромінювання було встановлено, що оптична щільність добової біоплівки дослідних штамів знижується за дії Cu й ЧСВ від 9,2 (*Escherichia coli*) до 23,2 (*Staphylococcus aureus*) раз, у комплексі з ФСВ – від 28,8 (*Klebsiella pneumoniae*) до 64,4 (*Staphylococcus aureus*) раз порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок міді й світлодіодного випромінювання. Відбувається зниження оптичної щільності утворених біоплівки ізолятами від 1,4 (*Klebsiella pneumoniae*) до 5,7 (*Escherichia coli*) раз за дії Cu й ЧСВ, у комплексі з ФСВ від 2,4 (*Klebsiella pneumoniae*) до 17,2 (*Escherichia coli*) раз порівняно з показниками за впливу наночастинок міді без світлодіодного випромінювання.

При вивченні дії наночастинок Cu, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, та світлодіодного випромінювання червоного на сформовані біоплівки ізолятами, було визначено, що оптична щільність добової біоплівки дослідних штамів знижується за дії Cu й ЧСВ від 6 (*Klebsiella pneumoniae*) до 21,8 (*Staphylococcus aureus*) раз, у комплексі з ФСВ – від 9,5 (*Klebsiella pneumoniae*) до 41,3 (*Staphylococcus aureus*) раз порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок міді й світлодіодного випромінювання. Відбувається зниження оптичної щільності сформованих добових біоплівки ізолятами за дії Cu й ЧСВ від 3,2 (*Klebsiella pneumoniae*) до 12,3 (*Staphylococcus aureus*) раз, за впливу Cu й ФСВ – від 5 (*Klebsiella pneumoniae*) до 23,8 (*Streptococcus pyogenes*) разів порівняно з показниками за впливу наночастинок міді без світлодіодного випромінювання.

При вивченні здатності формування біоплівки планктонними клітинами мікроорганізмів за дії наночастинок Cu, імпрегнованих у нетканий полімерний матеріал, та світлодіодного випромінювання, було визначено, що оптична щільність добової біоплівки дослідних штамів знижується за дії Cu й ЧСВ від 13,4 (*Escherichia coli*) до 29,9 (*Klebsiella pneumoniae*) раз, у комплексі з ФСВ – від 17,7 (*Escherichia coli*) до 47,7 (*Candida albicans*) раз порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок міді.

Відбувається зниження оптичної щільності сформованих біоплівок ізолятами за впливу Cu та ЧСВ від 3,5 (*Klebsiella pneumoniae*) до 10,4 (*Staphylococcus aureus*) раз, у комплексі з ФСВ – від 5,2 (*Klebsiella pneumoniae*) до 23,2 (*Streptococcus pyogenes*) раз порівняно з показниками за впливу наночастинок міді без світлодіодного випромінювання.

Новизна роботи полягає щось у чому. Уперше виявлено, що за дії наночастинок Ag й Cu, імпрегнованих у вироби для медичного застосування з поліетилену, здатність до формування біоплівок знижується у всіх дослідних штамів.

Уперше виявлено порушення цілісності моношару добової сформованої біоплівки зі зниженням показнику щільності за дії наночастинок Ag й Cu, імпрегнованих у вироби для медичного застосування: катетер з поліетилену високого тиску та нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату.

Доповнено наукові дані щодо впливу світлодіодного випромінювання на клінічні штами мікроорганізмів й виявлено, що за дії світлодіодного випромінювання фіолетового й червоного випромінювання комплексно з наночастинами Ag й Cu, імпрегнованими в нетканий полімерний матеріал, на сформовані добові біоплівки ізолятів відбувається дезорганізація добових біоплівок з утворенням отворів, через які можливе проникнення протимікробних препаратів.

У роботі уточнено наукові дані щодо впливу Ag й Cu, імпрегнованих у вироби для медичного застосування з поліетилену на ізоляти *Trichophyton*

rubrum, й показано, що збудники мікозів утворюють дрібні колонії та зростають повільно й через 18 діб утворюють невеликі за розміром колонії до 6 мм, а через 26 діб - 17 мм блідо-коричневого кольору з щільним центром. Доведено, що за дії комплексного застосування наночастинок Cu й ЧСД діаметр колонії становив 4 мм, а за дії ФСВ – 2 мм. За комплексної дії наночастинок Ag й ЧСД діаметр колонії становив до 2 мм, а за дії ФСВ – до 1 мм.

На основі поглибленого вивчення вперше доведено доцільність та ефективність імпрегнації наночастинами Ag та Cu виробів з поліетилену високого тиску та нетканих полімерних матеріалів для медичного застосування разом із застосуванням світлодіодного випромінювання червоного й фіолетового спектрів з можливістю профілактики виникнення гнійно-запальних процесів та мікозів.

Практичне значення одержаних результатів полягає в науковому обґрунтуванні механізмів комплексної дії наночастинок Ag й Cu, які імпрегновані у полімерний матеріал для медичного використання й світлодіодного випромінювання червоного й фіолетового спектрів.

На основі визначення здатності до формування біоплівок збудників гнійно-запальних захворювань у дітей та мікотичних ускладнень у дорослих зі шкірним захворюванням можливе мікробіологічне обґрунтування нових підходів до комплексної терапії й вдосконалення методів профілактики мікробних ускладнень.

Результати дисертації впроваджено в наукову роботу споріднених вищих навчальних закладів України.

Ключові слова: біоплівки мікроорганізмів, діти, мікотичні ускладнення, гнійно-запальні захворювання, вироби медичного призначення, наночастинок Ag й Cu, світлодіодне випромінювання червоного й фіолетового спектрів, вікова категорія.

SUMMARY

Hopta OV. Microbiological substantiation of the feasibility of polymeric products for medical application impregnation by nanoparticles of silver and copper. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 «Medicine», specialization «Microbiology», (medical sciences) – Kharkiv national medical university of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The dissertation is devoted to the study of antimicrobial action of medical products from polymers impregnated with Ag and Cu nanoparticles, on planktonic and biofilm forms of microorganisms, causative agents of purulent inflammatory diseases and mycoses existence.

The main group of the researched consisted of 33 children with microbial-inflammatory diseases (MID) of the age from 1 to 18 years treated in the surgical department of the Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital №1 and 60 persons with mycoses examined and treated in Kharkiv city clinical skin and venereal dispensary №5 on the day of hospitalization. 37 strains of bacteria were detected in 33 children with the help of microbiological methods of research and identification of MID causative agents: *Staphylococcus aureus* – 15 strains (40.6%), *Escherichia coli* – 12 strains (32.4%), *Pseudomonas aeruginosa* – 5 strains (13.5%), *Streptococcus pyogenes* – 3 strains (8.1%) й *Klebsiella pneumoniae* – 2 strains (5.4%).

60 patients were subject to mycological examination, their inflammatory diseases were complicated by onychomycosis, feet rubrophytosis, epidermophytosis and mycoses caused by *Candida albicans* and *Trichophyton spp.* In detecting basic causative agents 12 strains were cultivated: *Candida albicans* (20% of cases) and 48 strains of *Trichophyton spp.*

In order to simplify the technological process of the production of polyethylene with antimicrobial properties and the provision of the distribution of particles of silver nanoparticles in the entire volume of the material, a study was conducted to produce polyethylene with antimicrobial properties which includes

mixing of polyethylene with silver nanoparticles with granulation of extrusion mixture at a temperature of 160-190⁰C, thereby silver nanoparticles are evenly distributed in the melt throughout the polyethylene volume, which provides stable antimicrobial effect.

In determining the action of Ag nanoparticles impregnated with high pressure polyethylene catheter on the ability of clinical and test-strains of microorganisms to the formation of biofilms and on daily biofilms the qualitative and quantitative assessment method was used. Microscopy of the preparations was carried out using a Granum microscope with oil immersion and scanning electron microscope. It is shown that Ag nanoparticles impregnated with a high pressure polyethylene catheter cause the destruction of daily biofilms and death of cells in them.

Analyzing the obtained results for the ability to form biofilms with planktonic cells of microorganisms for the action of Ag nanoparticles impregnated with the non-woven fabric based on wool and synthetic polyethylene terephthalate polyester fiber, it has been found that the ability to form biofilms is reduced from 4.4 (*Candida albicans*) to 10.9 (*Klebsiella pneumonia*) times compared to control meanings without Ag nanoparticles impact.

In determining the action of Ag nanoparticles impregnated with the non-woven material based on wool and synthetic polyethylene terephthalate polyester fiber on formed microorganisms daily biofilms the decrease in density index from 1.6 (*Escherichia coli*) to 1.8 (*Klebsiella pneumonia* and *Staphylococcus aureus*) times compared to control meanings without Ag nanoparticles impact has been found.

It has been established that the ability to form biofilms with microorganisms planktonic cells using catheters impregnated by Cu decreases from 1.7 (*Escherichia coli*) to 12.3 (*Klebsiella pneumonia*) times., The ability to form biofilms decreased from 1.8 (*Escherichia coli*) to 21.8 (*Klebsiella pneumonia*) times compared to control meanings without nanoparticles impact

with the use of non-woven material based on wool and synthetic terephthalate polyester polyethylene fiber impregnated with Cu nanoparticles.

Assessing the results obtained after determining the action of Cu nanoparticles on the formed microorganisms daily biofilms of reference strains, the destruction of biofilms of experimental strains of microorganisms, violation of the integrity of biofilm monolayer and the reduce of the density index were established: when using catheter, treated by Cu nanoparticles from 1.6 (*Pseudomonas aeruginosa*) to 1.9 (*Klebsiella pneumonia* and *Candida albicans*) times in a strain; using the insole for medical shoes treated by Cu nanoparticles, the ability to form biofilms reduced from 1.8 (*Escherichia coli*) to 2.6 (*Candida albicans*) times in strains compared to control meanings.

In studying the ability to form biofilms with microorganisms planktonic cells under the action of Ag nanoparticles impregnated with a high pressure polyethylene catheter and LED radiation of red (RLEDR) and violet (VLEDR) spectra, it has been found that the optical density of the daily biofilm of the experimental strains decreases together with RLEDR from 10.5 (*Escherichia coli*) to 20.4 (*Streptococcus pyogenes*), together with VLEDR – from 33.3 (*Candida albicans*) to 56.8 (*Streptococcus pyogenes*) times compared to control meanings without Ag nanoparticles and LED radiation impact. There is a decrease of optical density by isolates together with RLEDR from 3 (*Escherichia coli*) to 15 (*Streptococcus pyogenes*), together with VLEDR – from 9.5 (*Klebsiella pneumoniae*) to 48.9 (*Staphylococcus aureus*) times compared to indices for influence of Cu nanoparticles without LED radiation.

In the study of the ability to form a biofilm with microorganisms planktonic cells under the action of Ag nanoparticles, impregnated with the non-woven polymeric material, and RLEDR and VLEDR spectra, it has been found that the optical density of the daily biofilm together with RLEDR is reduced from 21.3 (*Candida albicans*) to 36.9 (*Klebsiella pneumoniae*) times, together with VLEDR – from 43.3 (*Escherichia coli*) to 64.7 (*Streptococcus pyogenes*) times compared to control meanings without Cu nanoparticles and LED radiation impact.

Decrease of optical density of the formed biofilms together with RLEDR from 3.4 (*Klebsiella pneumoniae*) to 6.2 (*Pseudomonas aeruginosa*) times, together with VLEDR – from 5.3 (*Klebsiella pneumoniae*) to 14.7 (*Candida albicans*) times compared to the indices for influence of Cu nanoparticles without LED radiation.

Determination of Ag nanoparticles, impregnated with high pressure polyethylene catheter, simultaneously with LED radiation of red and violet spectra on the formed daily biofilms of isolates and inflammatory processes causative agents allowed to establish that the optical density of the daily biofilm of experimental strains together with RLEDR is reduced from 9.7 (*Escherichia coli*) to 14.5 (*Streptococcus pyogenes*) times, with VLEDR – from 30.2 (*Candida albicans*) to 42.6 (*Klebsiella pneumoniae*) compared to control meanings without Cu nanoparticles and LED radiation impact. There is a decrease in the optical density of the formed biofilms with isolates from 6.8 (*Escherichia coli*) to 10.1 (*Streptococcus pyogenes*) times for influence of Ag and ELEDR and from 18.5 (*Candida albicans*) to 27.9 (*Pseudomonas aeruginosa*) times for influence of Ag and VLEDR compared to the indices for influence of Cu nanoparticles and LED radiation impact.

Analysis of the obtained results showed that the action of LED radiation together with Ag nanoparticles impregnated with the non-woven polymeric material, on formed daily biofilms of isolates was decreased under Ag and RLEDR action from 13.8 (*Streptococcus pyogenes*) to 29.4 (*Escherichia coli*) times, together with VLEDR – from 36.5 (*Candida albicans*) to 47.8 (*Klebsiella pneumoniae*) times compared to control meanings without Cu nanoparticles and LED radiation impact. There is a decrease of optical density of formed daily biofilms for the influence of Ag and RLEDR from 8.3 (*Streptococcus pyogenes*) to 18.1 (*Escherichia coli*) times, under the action of Ag and VLEDR – from 20.4 (*Candida albicans*) to 27.1 (*Klebsiella pneumoniae*) times compared to the indices for the influence of Cu nanoparticles without LED radiation.

In the study of the ability to form biofilms with microorganisms planktonic cells for the actions of Cu nanoparticles, impregnated with high pressure polyethylene catheter, and LED radiation it has been found that the optical density of the daily biofilm of the experimental strains decreases by the action of Cu and RLEDR from 9.2 (*Escherichia coli*) to 23.2 (*Staphylococcus aureus*) times, together with VLEDR– from 28.8 (*Klebsiella pneumoniae*) to 64.4 (*Staphylococcus aureus*) times compared to control meanings without Cu nanoparticles and LED radiation impact. There is a decrease of optical density of the formed biofilms with isolated from 1.4 (*Klebsiella pneumoniae*) to 5.7 (*Escherichia coli*) times under the action of Cu and RLEDR, together with VLEDR - from 2.4 (*Klebsiella pneumoniae*) to 17.2 (*Escherichia coli*) times compared to the indices of Cu nanoparticles impact without LED radiation.

When studying the action of Cu nanoparticles, impregnated with high pressure polyethylene catheter, and red LED radiation to formed biofilms with isolates, it has been found that the optical density of the daily biofilm of the experimental strains decreases by the action of Cu and RLEDR from 6 (*Klebsiella pneumoniae*) to 21.8 (*Staphylococcus aureus*) times, together with VLEDR – from 9.5 (*Klebsiella pneumoniae*) to 41.3 (*Staphylococcus aureus*) times compared to control meanings without Cu nanoparticles and LED radiation impact. There is a decrease in the optical density of the formed daily biofilms with isolates for the action of Cu and RLEDR from 3.2 (*Klebsiella pneumoniae*) to 12.3 (*Staphylococcus aureus*) times, for the influence of Cu and VLEDR – from 5 (*Klebsiella pneumoniae*) to 23.8 (*Streptococcus pyogenes*) times compared to the indices of Cu nanoparticles without LED radiation.

In studying the ability to form biofilms with microorganisms planktonic cells for the action of Cu nanoparticles, impregnated with non-woven polymeric material, and LED radiation, it has been found that the optical density of the daily biofilm of the experimental strains decreases by Cu and RLEDR action from 13.4 (*Escherichia coli*) to 29.9 (*Klebsiella pneumoniae*) times, together with VLEDR –

from 17.7 (*Escherichia coli*) to 47.7 (*Candida albicans*) times compared to control meanings without Cu nanoparticles impact.

There is a decrease in the optical density of the formed biofilms with isolates for the influence of Cu and RLEDR from 3.5 (*Klebsiella pneumoniae*) to 10.4 (*Staphylococcus aureus*) times, together with VLEDR – from 5.2 (*Klebsiella pneumoniae*) to 23.2 (*Streptococcus pyogenes*) times compared to the indices for the influence of Cu nanoparticles without LED radiation.

Novelty of work is as follows. For the first time, it was found that for the actions of Ag and Cu nanoparticles impregnated with polyethylene products, the ability to form biofilms is reduced in all experimental strains.

For the first time a violation of the integrity of the daily formed biofilm monolayer with a decrease in the density for the action of Ag and Cu nanoparticles impregnated with the products for medical use was found: a high pressure polyethylene catheter and a non-woven material on the basis of wool and synthetic polyethylene terephthalate polyester fiber.

Scientific data on the influence of LED radiation on clinical strains of microorganisms are complemented and it has been found that for the action of LED radiation of violet and red spectra together with Ag and Cu nanoparticles impregnated with non-woven polymeric material, on the formed daily biofilms of isolates there is a disorganization of daily biofilms with the formation of holes through which penetration of antimicrobial preparations is possible.

Scientific data on the influence of Ag and Cu, impregnated with the products for medical use of polyethylene on *Trichophyton rubrum* isolates have been clarified by the research as well as it has been demonstrated that mycosis causative agents form small colonies and grow gradually and form small in size colonies up to 6 mm in 18 days, in 26 days - 17 mm of pale brown color with dense center. It has been proved that with complex use of Cu nanoparticles the diameter of colonies was 4 mm, with the action of VLEDR – up to 1 mm.

On the basis of in-depth study, the feasibility and efficacy of Ag and Cu nanoparticles impregnation of the products of high pressure polyethylene and non-

woven polymeric materials for medical use together with the use of LED radiation of red and violet spectra with the possibility of prophylaxis of purulent-inflammatory processes and mycoses was proved.

The practical value of the obtained results is in the scientific substantiation of the mechanisms of complex action of Ag and Cu nanoparticles, impregnated with a polymeric material for medical use, and LED radiation of red and violet spectra.

Based on the determination of the ability to form biofilms of purulent-inflammatory diseases causative agents in children and mycotic complications in adults with skin diseases, the microbiological justification of new approaches to complex therapy and improvement of prophylaxis methods of microbial complications are possible.

The results of the dissertation are introduced into the scientific work of the related higher educational institutions of Ukraine.

Key words: microorganisms biofilms, children, mycotic complications, purulent-inflammatory diseases, medical products, Ag and Cu nanoparticles, LED radiation of red and violet spectrum, age category.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

У фахових виданнях (основні наукові результати дисертації):

(* особистий вклад дисертанта) [Додаток 1].

1. Mishina M.M., Syrova A.O., Abramenko V.L., Makarov V.O., Нопта О.В. Impact of Ag nanoparticles on microorganisms, causative agents of purulent-inflammatory processes. Georgian medical news. 2019. №4 (289). P.139-143 (**визначено вплив наночастинок срібла на сформовані біоплівки мікрорганізмів*).
2. Нопта, О. В., Mishyna, M. M., Syrova, A. O., Makarov, V. O., Avramenko, V. L., & MishurovD. O. Evaluation of antimicrobial properties of polymer nanocomposites for medical application. Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2019; №4 (10). P. 484-488 (**визначено антимікробну активність полімерних нанокмпозитів за дії наночастинок міді*).
3. Mishyna M. M., Нопта О.В., Syrova G. O., Mozgova Yu. A., Malanchuk S. G., Makarov V. O., Avramenko V. L., Marchenko I. A., Dubovyk O. S., Mishyn Yu. M. Determination of the effect of Ag nanoparticles impregnated in medical polyethylene products together with the LED radiation of the red and violet spectra on the ability of microorganisms to form biofilms and on daily biofilms. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(1):225-237. eISSN 2391-8306. (**визначено визначення комплексної дії наночастинок Ag, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску та у нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна, зі світлодіодним випромінюванням червоного й фіолетового спектрів на здатність мікрорганізмів до формування біоплівок та на добові біоплівки*).
4. Mishyna M.M., Нопта О.В., Syrova G.O., Avramenko V.L., Mozgova Yu. A., Malanchuk S.G., Makarov V.O., Dubovyk O.S., Marchenko I.A., Mishyn Yu. M. Assessment of the biological effect of Cu nanoparticles

impregnated in polyethylene medical devices combined with the effect of LED radiation of the red and violet spectra on the ability of microorganisms to form biofilms and on daily biofilms. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(2):133-144. eISSN 2391-8306. (**визначено комплексну дію наночастинок Си, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску та у нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна, із дією світлодіодного випромінювання червоного й фіолетового спектрів на здатність мікроорганізмів до формування біоплівки та на добові біоплівки.*)

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Сирова Г.О., Мішина М.М., Авраменко В.Л., Макаров В.О., Лапшин В.В., Мішуров Д.О., Гаркавий Д.В., Гопта О.В. винахідники; ХНМУ. Спосіб одержання мікробіологічно стійкого поліетилену: Патент України на винахід № 121442. 2020 Трав 25.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Гопта О.В. Здатність до утворення біоплівки мікроорганізмів, збудниками гнійно-запальних процесів, за впливу наночастинок Ag. Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків – 29-31 січня 2019р.) Харків, 2019. С. 14-15.
2. Мішина М.М., Гопта О.В., Штерєб О.І., Овсієнко Є.В. Вплив наночастинок Си на мікроорганізми, збудники гнійно-запальних процесів. Актуальні питання сучасної мікробіології та імунології: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з

- міжнародною участю (Харків, 24–26 червня 2019 р.) Харків : ХНМУ, 2019. С. 61-62. (**визначено вплив наночастинок міді, імпрегнованих у полімерні вироби медичного призначення на ізоляти, збудники гнійно-запальних процесів*).
3. Нопта О. Antimicrobial activity of non-woven polymer material processed with Cu nanoparticles. ISIC: Abstractbook. Kharkiv, 2019. P. 22-23.
 4. Гопта О.В. Перспективи використання нанокompозитів у якості антибактеріальних агентів. Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків – 20-22 січня 2020р.) Харків, 2020. С. 35-36.
 5. Гопта О.В. Профілактика катетер-асоційованих інфекцій. Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки: Збірник наукових праць. Харків, 2020. С.20-21.
 6. О.В. Гопта, М.М. Мішина. Сучасні тенденції профілактики катетер-асоційованих інфекцій кровотоку. *Матеріали науково-практичної конференції “Довкілля і здоров'я” 23-25 квітня 2020 року, м. Тернопіль, С. 63* (**на підставі аналізу літературних даних визначено сучасні тенденції профілактики катетер-асоційованих інфекцій кровотоку*).
 7. Гопта О.В., Мішина М.М., Дащук А.А. Проблематика профілактики дерматомікозів. Актуальні питання дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД інфекції: Збірник наукових праць. Харків, 2020. С. 23-24. (**визначено проблеми профілактики дерматомікозів*).
 8. Гопта О.В., Топчий А.С. Проблема утворення біоплівки мікроорганізмами, збудниками запальних захворювань. Мікробіологія-перспективи розвитку.: матеріали наук.- практи. конф. студентів та молодих вчених, присвяч.140-річчю проф. Д.П. Гриньова (Харків, 10 грудня 2020 р.) / ред. колегія. - Харків : ХНМУ, 2020. – с. 28 (**визначено здатність збудників гнійно-запальних процесів до утворення щільних біоплівок й зазначено проблеми їх подолання*).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	22
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ АСПЕКТИ ВИКОРИСТАННЯ НАНОКОМПОЗИТИВ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ВИНИКНЕННЯ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ Й МІКОЗІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	32
1.1 Проблема виникнення гнійно-запальних захворювань й мікозів.....	32
1.2 Сучасні погляди на проблему утворення біоплівки клінічними штамами мікроорганізмів.....	33
1.3 Застосування нанокompatитів у медицині: проблеми й шляхи їх подолання.....	35
1.4 Доцільність використання світлодіодного випромінювання у медичній практиці при гнійно-запальних процесах у складі комплексної терапії....	47
Висновки до розділу 1.....	55
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	57
2.1 Об'єкти і матеріал дослідження.....	57
2.2 Методи дослідження.....	60
РОЗДІЛ 3 ХАРАКТЕРИСТИКА ЕТІОЛОГІЧНИХ ЧИННИКІВ МІКРОБНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.....	66
Висновки до розділу 3.....	74
РОЗДІЛ 4 ВПЛИВ НАНОЧАСТИНОК Ag й Cu, ІМПРЕГНОВАНИХ У ПОЛІЕТИЛЕН ВИСОКОГО ТИСКУ Й У НЕТКАНИЙ МАТЕРІАЛ НА ОСНОВІ ВОВНИ Й СИНТЕТИЧНОГО ПОЛІЕСТЕРНОГО ВОЛОКНА ПОЛІЕТИЛЕН-	

ТЕРЕФТАЛАТУ, НА МІКРООРГАНІЗМИ, ЗБУДНИКИ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ.....	75
4.1 Спосіб одержання мікробіологічно стійкого поліетилену із наночастинками срібла для виготовлення виробів медичного застосування.....	75
4.2. Визначення впливу наночастинок Ag, що імпрегновані у вироби з поліетилену високого тиску, на клінічні й референтні штами мікроорганізмів...	79
4.3 Визначення антибактеріального ефекту наночастинок Ag, імпрегнованих у нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, на клінічні й референтні штами мікроорганізмів.....	85
4.4 Визначення впливу наночастинок Cu, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску та у нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, на здатність тест-штамів мікроорганізмів до формування біоплівки та на добові біоплівки.....	92
Висновки до розділу 4.....	100
РОЗДІЛ 5 ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ НАНОЧАСТИНОК Ag Й Cu, ІМПРЕГНОВАНИХ У ПОЛІЕТИЛЕН ВИСОКОГО ТИСКУ ТА В НЕТКАНИЙ МАТЕРІАЛ НА ОСНОВІ ВОВНИ Й СИНТЕТИЧНОГО ПОЛІЕСТЕРНОГО ВОЛОКНА, РАЗОМ ІЗ ДІЄЮ СВІТЛОДІОДНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ЧЕРВОНОГО Й ФІОЛЕТОВОГО СПЕКТРІВ НА ЗДАТНІСТЬ МІКРООРГАНІЗМІВ ДО ФОРМУВАННЯ БІОПЛІВОК ТА НА ДОБОВІ	

	21
БІОПЛІВКИ.....	104
5.1 Визначення впливу наночастинок Ag й Cu комплексно зі світлодіодним випромінюванням червоного й фіолетового спектрів на клінічні штами бактерій та <i>Candida albicans</i>	104
5.2 Визначення впливу наночастинок Ag й Cu комплексно зі світлодіодним випромінюванням червоного й фіолетового спектрів на клінічні штами <i>Trichophyton spp.</i>	119
Висновки до розділу 5.....	124
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	127
ВИСНОВКИ.....	134
ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ.....	138
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	139
ДОДАТКИ.....	162

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І
ТЕРМІНІВ

ГЗЗ – гнійно-запальні захворювання

ГЗП – гнійно-запальні процеси

КАІК – катетер-асоційовані інфекції кровотоку

КАІСВШ – катетер-асоційовані інфекції сечовивідних шляхів

МЗЗ – мікробно-запальні захворювання

НЧ Ag – наночастинки Ag

НЧ Cu – наночастинки Cu

СДВ - світлодіодне випромінювання

ФСД – фіолетовий світлодіод

ЧСД – червоний світлодіод

МІС – minimal inhibitory concentration

ТІС – total inhibitory concentration

ВСТУП

У сучасних умовах галузі застосування полімерних матеріалів стрімко розширюються. Розвиток таких галузей техніки, як авіація, машинобудування, транспорт, побутова техніка, будівництво, харчова промисловість неможливо уявити без застосування полімерних матеріалів [86;89;113].

Надзвичайна важлива роль полімерів в сучасній медицині, в якій полімери використовують як медико-технічні матеріали у відновлювальній хірургії, травматології та ортопедії, офтальмології, стоматології та щелепно-лицьовому протезуванні, у функціональних вузлах хірургічних апаратів та ін. [56;156]

Зараз виконано численні дослідження експлуатаційних властивостей полімерів в умовах різних видів деструкції – термічної, термоокислювальної, радіаційної, механічної, фотохімічної та інших видів деструкції. Однак до цього часу систематично не досліджувалась мікробіологічна деструкція полімерів, тобто деструкція під впливом різних мікроорганізмів. Між іншим, відомо, що мікробіологічна деструкція – один з найнебезпечніших видів деструкції, який може руйнувати вироби з полімерів і обумовлювати відмову в роботі різних технічних систем. Відомо, що основним фактором патогенності мікроорганізмів є утворення біоплівки [32;72;101;141;146].

Утворення біоплівки мікроорганізмів на виробах з полімерів має топографічний характер. Гігроскопічність пластичних мас сприяє розповсюдженню мікроорганізмів, що призводить до суттєвої зміни властивостей виробів з полімерів або до повного їх руйнування [17].

Тому розвиток досліджень мікробіологічної деструкції полімерних матеріалів є актуальним і дозволяє розробляти нові методи захисту виробів від впливу мікроорганізмів на відміну від відомих, в яких доволі часто використовують токсичні речовини [7;42].

Зараз добре відомо, що як природні високомолекулярні сполуки (клітковина, білки), так і синтетичні можуть руйнуватися під впливом живих організмів, переважно біоплівки мікроорганізмів. Однак, до сьогодні не виявлено здатність утворення біоплівок мікроорганізмів на різних нетканих матеріалах.

Стрімкий ріст наукових досліджень в галузі нанотехнологій, що обіцяє низку переваг за рахунок використання нових ресурсів – наночасток металів. Відомо, що наноматеріали виявляють якісно нові характеристики, завдяки зростанню величини відношення площі вільної поверхні частинок до їх об'єму, збільшенню частки поверхневих атомів речовини і тому підвищенню реакційної здатності та біологічної активності.

Упродовж останніх років зростає інтерес з дослідження використання наночасток металів не тільки в техніці, а і у практичній медицині. Наприклад, біодоступність міді з організмом людини пояснюється тим, що цей метал є складником великої кількості життєво важливих ферментів, таких як лізилоксидаза, Cu-Zn-супероксиддисмутаза, тирозиназа, церулоплазмін, цитохромоксидаза та інших [84].

Є наукові дослідження [49;60;70;101;103;107;122;132], в яких розглядається позитивний ефект наночасток такого металу, як мідь, у зв'язку з бактерицидними властивостями. Визначено дезінфікуючі властивості поверхонь мідних сплавів, але ж механізми антибактеріальної дії міді, її антимікробні властивості та здатність впливати на утворення біоплівок мікроорганізмів [29], усе ще є несистемними і знаходяться в стані розрізнених досліджень. Наномідь має низку переваг перед наносріблом, нанозолотом, нанотитаном: по-перше – біосумісність з організмом людини; по-друге – значну протимікробну ефективність; по-третє – економічність при виробництві.

Усе викладене вище визначає актуальність проведених досліджень, що дасть змогу обґрунтувати нові підходи до підвищення ефективної протимікробної профілактики утворення щільних біоплівок мікроорганізмів,

збудників гнійно-запальних процесів, на медичних виробках з поліетилену шляхом застосування наночастинок Ag та Cu, імпрегнованих у поліетилен високого тиску.

Гіпотеза дослідження полягає в тому, що визначення механізмів впливу наночастинок Ag та Cu, імпрегнованих у вироби медичного призначення з полімерів, на фактори патогенності мікроорганізмів, збудників мікробно-запальних захворювань й мікозів, у тому числі й на здатність до біоплівкоутворення, дозволить довести доцільності використання їх у медичній практиці для підвищення ефективності комплексної протимікробної терапії хворих та для запобігання виникнення ускладнень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

НДР виконувалася в рамках науково-дослідних робіт Харківського національного медичного університету кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д. П. Гриньова: теми з фінансуванням за рахунок Держбюджету МОЗ України: «Вплив фізико-біологічних факторів на комунікативні властивості мікроорганізмів, збудників гнійно-запальних процесів» (№ держреєстрації: 0112U001822 2012-2014 рр.), теми кафедри: «Експериментальне мікробіологічне обґрунтування протимікробної терапії гнійно-запальних захворювань» (№ держреєстрації: 0114U003390, 2014-2016 рр.), «Удосконалення методів діагностики та лікування гнійно-запальних захворювань, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами» (№ держреєстрації: 0118U000930, 2017-2019 рр.) та Експериментальне обґрунтування застосування комплексу протимікробних засобів на підставі визначення особливостей мікробіологічних властивостей збудників гнійно-запальних захворювань (№ держреєстрації: 0120U102569, КПКВК 2301020 – прикладна 2020-2024 рр.)

Мета і завдання дослідження

Мета – визначення протимікробної дії виробів медичного призначення з полімерів, імпрегнованих наночастинками Ag та Cu, на планктонні та

біоплівкові форми існування мікроорганізмів, збудників мікробно-запальних захворювань та мікозів.

Для досягнення мети було сформульовано **завдання**:

1. Визначити видовий склад збудників мікробно-запальних захворювань та мікозів.
2. Розробити спосіб одержання мікробіологічно стійкого поліетилену із наночастинками для виготовлення виробів медичного застосування.
3. Вивчити здатність до формування біоплівок мікроорганізмами за дії наночастинок Ag та Cu, імпрегнованих у вироби медичного призначення з полімерів.
4. Встановити антимікробну активність поліетилену високого тиску та нетканого матеріалу на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, імпрегнованих наночастинками Ag та Cu на референтні та клінічні штами мікроорганізмів (*in vitro*).
5. Визначити комплексний вплив наночастинок Ag та Cu, імпрегнованих у вироби медичного призначення з полімерів, та світлодіодного випромінювання червоного й фіолетового спектрів на провідні збудники запальних захворювань та мікозів залежно від віку.
6. Обґрунтувати доцільність використання наночастинок Ag та Cu для імпрегнації виробів з поліетилену високого тиску та нетканих полімерних матеріалів для медичного застосування, окремо й разом із світлодіодним випромінюванням червоного й фіолетового спектрів.

Об'єкт дослідження – протимікробна дія наноконструктивів.

Предмет дослідження – визначення здатності до формування біоплівок ізолятами у планктонній та біоплівковій формах існування за дії полімерних виробів, імпрегнованих наночастинками Ag та Cu.

Методи дослідження:

1. Мікробіологічний – ідентифікація мікроорганізмів за допомогою ідентифікаційних наборів «МІКРО-ЛА-ТЕСТ®»; визначення чутливості штамів мікроорганізмів до наночастинок Ag та Cu,

імпрегнованих у виробі медичного призначення з полімерів. Тестування ізолятів на здатність утворювати біоплівки у чашках Петрі $d=40\text{мм}$ та в плоскодонних полістиролових планшетах. Вимірювання оптичної щільності (од.ощ.) вихідної бактеріальної суспензії проводилося на приборі «Densi-La-Meter», а інокульованих бактеріальних клітин – на фотометрі «Multiskan EX» при довжині хвилі 540 нм; мікроскопічний – використання світлової та скануючої електронної мікроскопії.

2. Фізичний – визначення комплексного впливу світлодіодного випромінювання червоного й фіолетового спектрів з наночастинками Ag та Cu, імпрегнованих у виробі медичного призначення з полімерів.
3. Статистичний – оцінювання достовірності досліджених показників. При обробленні результатів використано методи параметричної статистики із застосуванням програми «Statistica 7».

Наукова новизна отриманих результатів

На регіонарному рівні визначено, що провідними збудниками мікробно-запальних захворювань у дітей у 40,6% є *Staphylococcus aureus*, у 32,4% - *Escherichia coli*, у 13,5% - *Pseudomonas aeruginosa*, у 8,1% - *Streptococcus pyogenes* й у 5,4% - *Klebsiella pneumoniae*, а основними патогенами, які зумовлюють мікозні ускладнення у дорослих зі шкірною патологією є штами *Candida albicans* й *Trichophyton spp.*, з них найчастіше зустрічаються *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* й *Trichophyton concentricum*.

Набули подальшого розвитку наукові положення щодо вдосконалення технологічного процесу одержання поліетилену з антимікробними властивостями, який включає змішування поліетилену з наночастинками срібла, який відрізняється від аналогічних тим, що поліетилен попередньо обробляють 1% вазелінової олії від маси поліетилену, суміш змішують протягом 30-50 хв при кімнатній температурі, після чого до складу суміші

вводять срібло у вигляді наночастинок і одержану суміш змішують ще 30-60 хв при кімнатній температурі, після чого одержану суміш гранулюють екструзією при температурі 160-190⁰С.

Уперше виявлено, що за дії наночастинок Ag й Cu, імпрегнованих у виробу для медичного застосування з поліетилену, здатність до формування біоплівок знижується у всіх дослідних штамів.

Уперше виявлено порушення цілісності моношару добової сформованої біоплівки зі зниженням показнику щільності за дії наночастинок Ag й Cu, імпрегнованих у виробу для медичного застосування: катетер з поліетилену високого тиску та нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату.

Доповнено наукові дані щодо впливу світлодіодного випромінювання на клінічні штами мікроорганізмів і виявлено, що за дії світлодіодного випромінювання фіолетового й червоного випромінювання комплексно з наночастинками Ag й Cu, імпрегнованими в нетканий полімерний матеріал, на сформовані добові біоплівки ізолятів відбувається дезорганізація добових біоплівок з утворенням отворів, через які можливе проникнення протимікробних препаратів.

У роботі уточнено наукові дані щодо впливу Ag й Cu, імпрегнованих у виробу для медичного застосування з поліетилену на ізоляти *Trichophyton rubrum* й показано, що збудники мікозів утворюють дрібні колонії й зростають повільно й через 18 діб утворюють невеликі за розміром колонії до 6 мм, а через 26 діб - 17 мм блідо-коричневого кольору з щільним центром.

Доведено, що за дії комплексного застосування наночастинок Cu й ЧСД діаметр колонії складав 4 мм, а за дії ФСВ – 2 мм та за комплексної дії наночастинок Ag й ЧСД діаметр колонії становив до 2 мм, а за дії ФСВ – до 1 мм.

На основі поглибленого вивчення вперше доведено доцільність та ефективність імпрегнації наночастинками Ag та Cu виробів з поліетилену високого тиску та нетканих полімерних матеріалів для медичного

застосування разом із застосуванням світлодіодного випромінювання червоного й фіолетового спектрів з можливістю профілактики виникнення гнійно-запальних процесів та мікозів.

Практичне значення отриманих результатів

Практичне значення одержаних результатів полягає в науковому обґрунтуванні механізмів комплексної дії наночастинок Ag й Cu, імпрегнованих у полімерний матеріал для медичного використання, й світлодіодного випромінювання червоного й фіолетового спектрів.

На основі визначення здатності до формування біоплівки збудників гнійно-запальних захворювань у дітей та мікотичних ускладнень у дорослих зі шкірним захворюванням можливе мікробіологічне обґрунтування нових підходів до комплексної терапії й вдосконалення методів профілактики мікробних ускладнень.

На підставі проведеного дослідження запропоновано: спосіб одержання мікробіологічно стійкого поліетилену, що є технологічною розробкою одержання поліетилену з антимікробними властивостями (Сирова Г.О., Мішина М.М., Авраменко В.Л., Макаров В.О., Лапшин В.В., Мішуров Д.О., Гаркавий Д.В., Гопта О.В. винахідники; ХНМУ. Спосіб одержання мікробіологічно стійкого поліетилену: Патент України на винахід № 121442. 2020 Трав 25. [Додаток 2]).

Результати дисертації впроваджено в наукову роботу кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д. П. Гриньова Харківського національного медичного університету, кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного фармацевтичного університету (м. Харків), кафедри загальної та клінічної імунології й алергології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна [Додаток 3].

Особистий внесок здобувача

Дисертанткою самостійно проаналізовано наукову літературу за темою дисертаційної роботи, проведено патентно-інформаційний пошук, визначено мету й завдання дослідження, обґрунтовано та сформульовано основні

висновки роботи. Самостійно обрано методологічні підходи, згідно з якими виконано дослідження щодо виділення ізолятів з визначенням здатності збудників запальних захворювань формувати біоплівки. Авторкою самостійно проведено дослідження з вивчення та оцінки протимікробної активності виробів з поліетилену високого тиску та нетканного полімерного матеріалу, імпрегнованого наночастинками Cu та Ag, при експериментальному локалізованому запальному процесі. У співавторстві з науковим керівником д. мед. н., професоркою Мішиною М. М. та д. фарм. н., професоркою Сировою Г.О., Авраменко В.Л., Макаровим В.О., Лапшиним В.В., Мішуровим Д.О., Гаркавим Д.В. було розроблено спосіб одержання мікробіологічно стійкого поліетилену; у співавторстві з к. ф.-м. н. провідним науковим співробітником кафедри експериментальної фізики фізичного факультету Дукаровим С. В. та доценткою кафедри клінічної імунології та алергології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Маланчук С.Г. було визначено здатність до формування біоплівок збудниками запальних процесів та мікозів за допомогою скануючої електронної мікроскопії.

Дисертанткою проведено лабораторні дослідження самостійно та за консультативної допомоги наукового керівника д. мед. н., проф. Мішиної М.М. Авторкою проаналізовано й узагальнено всі отримані лабораторні результати та статистично оброблено отримані результати. Самостійно написано всі розділи дисертації, разом з науковим керівником сформульовано висновки й практичні рекомендації. За основними положеннями виконаної роботи підготовлено доповіді на конференціях, наукові праці до друку, дисертацію до захисту.

Апробація результатів дисертації

Матеріали дисертації оприлюднено на Міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м.Харків, 2019); на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні

питання сучасної мікробіології та імунології» (м.Харків, 2019); на конференції ISIC-2019 (м. Харків, 2019); на Міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м.Харків, 2020); на II Реферативній конференції, присвяченій засновнику біоетики В.Р. Поттеру «Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки» (м.Харків, 2020); на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Довкілля і здоров'я»(м.Тернопіль, 2020); на онлайн науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД інфекції» (м.Харків, 2020); на науково-практичній конференції студентів та молодих вчених, присвяч. 140-річчю проф. Д.П. Гриньова «Мікробіологія-перспективи розвитку»(м.Харків, 2020)

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, серед яких 4 статті, з них 2 статті – у періодичному науковому фаховому виданні, яке виходить у Європейському Союзі, 1 стаття – у журналі, внесеному до міжнародної наукометричної бази *Scopus*, 1 стаття – у журналі, що належить до наукометричної платформи *Web of Science*, 8 тез доповідей у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій, конгресів; 1 патент України на винахід. Перелічені публікації достатньо повно відображають запропоновані в роботі теоретичні та практичні вирішення.

Структура та обсяг дисертації

Дисертацію викладено українською мовою, загальним обсягом 167 сторінок машинописного тексту, з яких 110 сторінок займає основний текст. Дисертація складається зі змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури. Бібліографія містить 180 джерела, з яких 47 позицій – кирилицею і 133 – латиницею. Роботу ілюстровано 2 таблицями та 54 рисунками.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ АСПЕКТИ ВИКОРИСТАННЯ НАНОКОМПОЗИТІВ ДЛЯ
МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ
ВИНИКНЕННЯ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ Й МІКОЗІВ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Проблема виникнення мікробно-запальних захворювань й мікозів

Виникнення мікробно-запальних захворювань (МЗЗ) й мікозів є актуальною проблемою сьогодення у зв'язку з тим, що вони стали реєструватися як нозокоміальна інфекція, що виникає у пацієнтів, які знаходяться на лікуванні. Основними збудниками нозокоміальних інфекцій є *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes* та гриби роду *Candida spp.* й *Trichophyton spp.*

Незважаючи на бурхливий розвиток медицини, нозокоміальна інфекція розвивається у 8% пацієнтів, характеризується тяжким клінічним перебігом та рівнем летальності у 82%, тож завдає величезних матеріальних збитків, що сягають мільярдів доларів за рік, у зв'язку з ускладненням станів, збільшенням термінів відновлення пацієнтів, необхідністю у повторних хірургічних утручаннях, зростання рівня летальності, а також психологічних та соціальних збитків [13;99;123]. У зв'язку з впровадженням у медичній практиці великої кількості катетеризації судин задля діагностичної та лікувальної мети ризик зростання катетер-асоційованих інфекцій кровотоку (КАІК) значно підвищився [40;43;150]. В Україні статистика щодо КАІК не ведеться, але масштаби цієї проблеми можна оцінити за даними інших держав, наприклад, у США КАІК становить 11% усіх нозокоміальних

інфекцій, у країнах Європи – до 37%, а також являє собою одну з основних причин летальних випадків серед гемодіалізних пацієнтів [15;94]. У наш час оброблення катетерів проводиться шляхом покриття поверхні антибактеріальними препаратами, що зменшує вірогідність катетер-асоційованих інфекцій, але ризик їх появи залишається досить високим [5;29;130]. До того ж, завдяки несистемному та неконтрольованому застосуванню антибіотиків зростання числа умовно-патогенних та патогенних бактерій, що є резистентними до антибактеріальних засобів, стає проблемою глобального масштабу в наш час [166].

Упродовж останніх років в Україні збільшилася захворюваність на мікози у 2-3 рази, а саме на руброфітію та оніхомікози, спричинені *Trichophyton rubrum* та *Candida albicans* [28]. Поширеність у країнах Європи цих мікозів становить майже 30% [148] та 25% - у всьому світі [81]. Здаючись, на перший погляд, такою неважливою косметичною проблемою, дерматомікози можуть призводити до психічних розладів, а зважаючи на довготривале та недешеве лікування, – до економічних проблем у пацієнтів [12].

1.2. Сучасні погляди на проблему утворення біоплівки клінічними штамами мікроорганізмів

Актуальним питанням в лікуванні МЗЗ й мікозів є стрімкий розвиток резистентності збудників до антибактеріальних засобів [149], що пов'язано з виникненням біоплівкової форми існування збудників та є основною причиною розвитку мікробних ускладнень [46;117].

Достовірно відомо, що біоплівка - це конгломерат мікробних клітин, які існують у середині позаклітинного полімерного матриксу, що захищає їх від несприятливих факторів зовнішнього середовища, а також сприяє стійкості до антибактеріальних препаратів унаслідок фенотипової мінливості мікроорганізмів та містить фактор патогенності й вірулентності, який

відсутній у поодиноких мікробів. Майже всі патогенні бактерії здатні до утворення біоплівки [16;150;168]. Прикріплюючись до поверхонь медичних засобів, таких як сечові та внутрішньовенні катетери, імпланти, штучні серцеві клапани та ін., мікроорганізми формують екзополісахаридний матрикс, що оточує біоплівку навколо себе й сприяє розвитку насамперед нозокоміальних полірезистентних інфекцій [115].

Провідними фахівцями світу доведено, що біоплівки можуть бути утворені мікроорганізмами одного або декількох видів і складатися з активно функціонуючих клітин й клітин, що знаходяться у стані спокою. Розвиток біоплівкової форми існування у мікроорганізмів є однією з основних стратегій виживання в організмі інфікованого макроорганізму [33;66]. У складі біоплівки клітини мікроорганізмів об'єднані складними міжклітинними зв'язками, які здійснюють регуляцію обміну речовин на різних стадіях розвитку біоплівки, у результаті чого популяцію біоплівкових мікроорганізмів розглядають як функціональний аналог багатоклітинного організму [74;145].

Відомо, що формування біоплівки є складним багатостадійним і суворо регульованим біологічним процесом, що включає адгезію планктонних клітин до поверхні; проліферацію, подальше накопичення біомаси клітин у вигляді багатошарової структури, що містить полімерний позаклітинний матрикс, який синтезується клітинами; дозрівання і поширення фрагментів біоплівки [92;98;140;177].

Адгезія планктонних клітин бактерій до поверхні субстрату має двоетапний перебіг. Перший етап адгезії мікроорганізмів являє собою оборотний процес, пов'язаний з дією неспецифічних фізико-хімічних сил взаємодії між молекулами й структурами на поверхнях мікроорганізму й твердого субстрату [79;135]. Другий етап мікробної адгезії незворотній: бактеріальна клітина після адсорбції переміщується уздовж поверхні субстрату, міцно зв'язується з ним за допомогою факторів адгезії. Після завершення процесу адгезії, планктонні клітини втрачають рухливість, деякі

з них прилипають одна до одної, починають відокремлювати позаклітинні полімери, що обмежують скупчення мікробних клітин і сприяють прикріпленню їх до субстрату [62;119;143]. Далі бактерії більш міцно прилипають до поверхні клітинного моношару на субстраті, обмінюються генами, починають синтезувати позаклітинну полімерну речовину, що є матриксом і сприяє утворенню біоплівки. Після колонізації мікроорганізмами поверхні субстрату й початку формування екзополісахаридного матриксу відбувається процес дозрівання біоплівки. У зрілої структурованої біоплівки мікроорганізми практично не діляться, оскільки поділу клітин перешкоджає оточуючий їх полісахаридний матрикс, але зберігають високу життєздатність [8;19;121;144;174]. Зріла біоплівка через певний період руйнується з подальшою дисперсією, що супроводжується планктонізацією. У руйнуванні біоплівки беруть участь власні ферменти [67;105], у результаті чого клітина отримує деяку кількість поживних речовин і звільняється від структури біоплівки. У доступній літературі знайдені роботи [92;98;120], що описують процес утворення біоплівок різними клінічними штамами мікроорганізмів, але є досить суперечливі дані щодо впливу різних фізико-хімічних факторів на структуру біоплівок мікроорганізмів. Тому вивчення процесів біоплінкоутворення у провідних збудників локалізованих МЗЗ й мікозів за впливу наночастинок срібла й міді, імпрегнованих у медичні вироби з поліетилену, дозволить оцінити структурно-функціональні характеристики біоплівок та надати рекомендації щодо попередження розвитку запальних ускладнень.

1.3. Застосування нанокompозитів у медицині: проблеми й шляхи їх подолання

На сьогодні поширюється застосування нанокompозитів у медицині як альтернатива антибіотикам завдяки їх сорбційним та антимікробним властивостям без розвитку резистентності [1;83]. Нанокompозити - це

гетерофазні матеріали, що складаються з матриці та наповнювача, який за розмірами не перевищує 100 нм. Матриці можуть бути використані керамічні, полімерні чи металічні [14;47;138]. У медицині частіше використовують полімерні матриці. Так, у кардіології з полімерних матеріалів виготовляють серцеві клапани, протези судин, катетери, шовні нитки, у нефрології – мембрани для гемодіалізу, в ортопедії – штучні суглоби, в офтальмології – контактні лінзи, у хірургії – штучний стравохід, імпланти і т.ін. для виготовлення полімерних засобів використовують такі матеріали: поліетилен, поліетилен терефталат, поліпропілен, полііміди, поліаміди, полікарбонати, поліметиметакрилат та ін. [56]. Полімерним нанокомпозитам притаманні такі властивості, як зносостійкість, вогнетривкість, стійкість до хімічного впливу, а також специфічні оптичні та електричні властивості. Полімерні нанокомпозити широко використовуються у господарстві, авіа-, ракето- та машинобудуванні, а також у фармацевтиці та медицині [100]. Як нанонаповнювач найчастіше використовують важкі метали та їх оксиди, які мають широкий спектр протимікробної активності [6].

Механізм антимікробної дії наночастинок металів все ще не повністю з'ясований та є в стадії вивчення [11;27;76], але є теорії, що полягають в тому, що завдяки позитивному заряду нанокомпозитів вони прикріплюються до поверхонь мікробних клітин, які мають негативний заряд [50], призводять до індукції окислювального стресу та активна форма кисню, що утворюється, сприяє руйнуванню таких мікробних компонентів, як мембрана, ДНК та мітохондрії. Цей необоротний процес призводить до загибелі мікробної клітини [78;83;96;109;110]. Чимало наукових праць стверджують, що наночастинок металів мають більшу антимікробну активність до грампозитивних бактерій, ніж до грамнегативних, і пов'язують це з різницею у будові клітинної стінки. Грампозитивні бактерії у складі своєї стінки мають пептидоглікан, тейхоеві кислоти та пори, що дозволяють наночастинкам металів проникати у середину клітин. Клітинна стінка грамнегативних

бактерій складається з ліпополісахаридів, ліпопротеїнів та фосфоліпиду, що створюють бар'єр, який пропускає тільки макромолекули [170;172].

Широкий спектр протимікробної активності, біосумісність та легкодоступність робить срібло та мідь ідеальними кандидатами на роль нових антибактеріальних агентів [39].

Уже сьогодні наносрібло застосовують в дерматології для лікування різноманітних косметичних проблем, у хірургії – для лікування ран, опіків та пошкоджень використовують пов'язки зі структурованим наносріблом, а також у травматології, онкології, офтальмології та багатьох інших галузях медицини [41]. Було досліджено властивості ранозагоювального гелю з наночастинками Ag та глюкозаміном за умов лінійної різаної та площинної асептичної рани. Автори визначили, що цей гель сприяє швидкості загоювального процесу, скороченню запального процесу та зменшенню площі ранового дефекту. Науковці зазначили, що НЧ Ag відкривають перспективу створення місцевого антимікробного засобу нового покоління для лікування ран, опіків, гнійно-запальних захворювань шкіри та ін. [4].

У результаті спільних досліджень протимікробної активності нанокомпозиту високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла щодо планктонної та біоплівкової форми *Pseudomonas aeruginosa* вченими з кафедри фармакології та клінічної фармакології НМУ імені О.О. Богомольця та Інституту хімії поверхні ім. О.О. Чуйко НАН України було визначено, що вищезазначений нанокомпозит однаково ефективно впливає на біоплівкову та планктонну форми *Pseudomonas aeruginosa*, а також спричиняє деградацію сформованих біоплівок [35].

Доведено, що місцеве застосування колоїдного розчину наночастинок срібла 30 нм та парентерально препаратів тіопетинів значно прискорює загоєння експериментальної рани шкіри [1].

Дослідники з ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» вивчили та визначили, що наносрібло у субінгубуючій концентрації 0,01 мг/мл запобігає розмноженню та попереджає

біоплівкоутворення *Enterococcus faecalis* на поверхні силіконових катетерів [36;37]. Було порівняно антимікробну активність наночастинок срібла та 0,5% розчину хлоргексидину, що зазвичай використовується як антисептик у стоматології, проти *Streptococcus mutans*. Автори експериментальним шляхом довели, що коефіцієнт виживання *Streptococcus mutans* за дії наночастинок срібла у 25 разів нижче порівняно з дією хлоргексидину [58].

Доведено, що сферичний полівінілпирролідон, який є стабілізуючим агентом (PVP), вкритий наночастинами срібла різних розмірів пригнічує ріст *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa* шляхом порушення цілісності поверхневої мембрани та визначено, що для оцінювання антимікробної активності наночастинок можна використовувати такі показники, як розміри мікробної клітини та ступінь шорсткості її поверхні [80].

Вивчено антимікробну активність наночастинок хітозан-мідь розміром 2 нм диско-дифузійним методом щодо *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella choleraesuis*, *Bacillus subtilis* та *Candida albicans*. Було визначено оптимальну концентрацію наночастинок 0,2% wt, при якій досягалася висока протимікробна активність [171].

Вчені з Японії порівняли вплив НЧ Ag та НЧ Au на формування біоплівки *Streptococcus mutans* та з'ясували, що НЧ золота не мають інгібуючого ефекту, на відміну від НЧ срібла [95].

Фахівцями було досліджено нанокompозит нетканий поліетилентерефталат з рівномірно нанесеним наносрібним наповнювачем, який розмістили між двома шарами кремнієорганічних плівок. Протимікробна активність досліджувалася на *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans*. Науковці зазначили, що кремнієорганічна матриця може забезпечити контроль вивільнення іонів срібла з нетканого матеріалу, забезпечуючи високу й тривалу антимікробну активність [71].

Мідь на сьогодні являє собою легкодоступний метал, що широко використовується у різних галузях нашого життя. Її сполуки

використовуються як неорганічний антибактеріальний агент, а водні розчини як фунгіцидний засіб. Іонізація системи водопостачання Cu та Ag є доволі поширеним методом боротьби з легіонелами у лікарнях [127].

Польські вчені вивчили вплив НЧ Cu та НЧ Ag на формування біоплівки *Staphylococcus aureus* шляхом обробки мікробних клітин наночастинками у концентраціях: 5 мкг/мл, 12,5 мкг/мл й 25 мкг/мл. Було відзначено, що антимікробна активність НЧ срібла вище, ніж у НЧ міді, але обидва зразка інгібують формування біоплівок. Автори рекомендували дані НЧ для покриття хірургічного інструментарію та ендопротезів задля профілактики гнійно-запальних процесів [175].

Науковці дослідили вплив НЧ Cu_2O на формування біоплівок гетерогенних ванкоміцин-проміжних клінічних штамів *Staphylococcus aureus*. Було виявлено, що НЧ Cu_2O інгібували зростання кількості ізолятів та знижували здатність до формування біоплівок. Науковці припустили ймовірну причину цього факту, а саме: НЧ Cu_2O пошкоджують мембрану *Staphylococcus aureus* [164]. Також вивчався вплив НЧ CuO на клітини раку товстого кишковика. Вчені показали, що НЧ CuO інгібували проліферацію ракових клітин шляхом утримання білків-регуляторів апоптозу [108].

Провідними фахівцями світу було проведено дослідження *in vitro* водної дисперсії НЧ Cu зі штамми *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* та *Bacillus cereus* та показано, що використання під час синтезу НЧ Cu очищеної води та спиртовмісних стабілізаторів попереджає коагуляцію НЧ. Також автори зазначають, що головним фактором вибору протимікробного агента буде його дисперсність та дійшли висновку, що інгібуючий ефект можна збільшити, якщо буде часткове виділення Cu та його іонів з поверхні з подальшою їх дифузією у мікробні клітини [87].

Інші автори для підтвердження протимікробних властивостей використовували диски з міддю, які додавали до поживних середовищ. Вони відмітили, що ріст бактерій *Escherichia coli* й *Klebsiella spp.* на кров'яному агарі та агарі МакКонкі, значно знизився через 24 години. Те саме вони

спостерігали і з клінічними штамми *Candida spp.* на агарі Сабуро з мідними дисками. Автори підтвердили антибактеріальні та фунгіцидні властивості міді та рекомендували використовувати сплави міді для покриття різноманітних поверхонь у шпиталях задля профілактики поширення внутрішньолікарняної інфекції [107].

Дослідники з Греції використали як полімерну матрицю вовну, додали альгінат задля підвищення здатності утримувати метал усередині та НЧ Cu як протимікробний агент. Цей нанокompозит продемонстрував зниження кількості бактеріальної забрудненості *Escherichia coli* на 97,7% та механічну стійкість тканини [97].

Інші вчені просочували частинками Cu нановолокна та визначили здатність попереджати формування біоплівки бактеріями *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus*. Автори зазначили, що за присутності просочених нановолокон через 48 годин утворення біоплівки знизилася до 50%. Це явище пояснили тим, що частинки міді вивільнювалися з нановолокон та мали токсичний вплив на мікробні клітини. Досліджувані волокна рекомендували для виготовлення перев'язувального матеріалу для профілактики інфікування ран та подальших ускладнень [49].

Вивчалось можливе поєднання антибіотика цефалоспоринового ряду третього покоління та біогенних НЧ Cu та ZnO, що були виділені від непатогенної *Enterococcus faecalis* позаклітинним ферментним шляхом, для підвищення ефективності антибіотика проти біоплівкових форм грампозитивних та грамнегативних бактерій. Як зазначили автори, високих доз препаратів та відповідно зменшення ризику побічних ускладнень можна уникнути за рахунок синергічної дії протимікробних агентів. Протибіоплівкова активність НЧ ZnO у поєднанні з антибіотиком виявилася значно нижча порівняно з НЧ Cu [53].

Група науковців вивчила вплив НЧ Cu, якими вкрили поверхні скляних та металевих поверхонь, на формування біоплівки *Listeria monocytogenes* та *Pseudomonas aeruginosa*. У результаті вони визначили, що

мінімальна інгібуюча концентрація НЧ для *Listeria monocytogenes* є меншою за 16 мг/л, а для *Pseudomonas aeruginosa* - є меншою за 32мг/л. При аналізі поверхонь зазначене зниження здатності адгезії та колонізації мікробних клітин і як наслідок – формування біоплівок. Автори рекомендують використовувати НЧ Си для покриття медичних засобів та у харчовій промисловості [85].

Науковці з Пакистану вивчили антимікробну активність НЧ Ag з середнім розміром 50 нм проти клінічних полірезистентних ізолятів *Klebsiella pneumoniae* MF953599 та MF953600 й визначили, що для *Klebsiella pneumoniae* MF953600 мінімальна інгібуюча концентрація становить 62,5 мг/мл, а мінімальна бактерицидна концентрація - 250 мг/мл; для ізоляту *Klebsiella pneumoniae* MF953599 відповідно – 125 мг/мл й 500 мг/мл. При концентрації 100 мг/мл спостерігалось інгібування формування ізолятів 74% для ізоляту MF953599 та 86% для MF953600. Тож НЧ Ag показали чудову протимікробну активність і автори рекомендували їх для широкого застосування [164].

Вченими було синтезовано 45нм НЧ Ag з екстракту *Phanerochaete chrysosporium* та продемонстровано їх антибіоплівкову активність проти of *Escherichia coli* and *Candida albicans*. За дії даних НЧ Ag біомаси біоплівки зменшилися на 29% та 80% відповідно. Також автори зазначили, що полімерна матриця буде мати не останню роль при боротьбі з біоплівками, бо саме від неї залежить, чи проникне антимікробний агент усередину [82].

Науковці з Ірану дослідили вплив НЧ Ag на біоплівкоутворення *Staphylococcus epidermidis* та визначили, що активність НЧ Ag залежить від концентрації та існує кореляція між часом інкубації НЧ Ag та зменшенням мікробної біоплівки. Найкращі результати були отримані через 24 години, тоді як при збільшенні часу інкубації результати були недостатні. Також вчені продемонстрували, що біоплівкові форми у 4 рази стійкіші до НЧ Ag, ніж планктонні форми існування [106].

Науковці з Китаю досліджували вплив НЧ Ag на розвиток біоплівки *Pseudomonas aeruginosa*. Вони встановили, що при застосуванні низьких концентрацій НЧ Ag викликають затримку утворення біоплівки, а також підвищення секреції полісахаридів та протеїнів у сформованій біоплівці. Та експериментальним методом показали, що в концентрації 18 мкг/мл НЧ Ag повністю попереджають утворення біоплівок [88].

Було проведено мікробіологічне дослідження на антибіоплівкову активність НЧ гуміарабік-Ag проти полірезистентного ізоляту *Pseudomonas aeruginosa*. Скануюча електронна мікроскопія мікробних клітин, оброблених НЧ гуміарабік-Ag, показала значну деформацію клітин. Після оброблення катетерів зазначеними НЧ Ag у концентрації 50 мкг/мл було виявлено інгібування 95% бактеріального росту. Автори рекомендували використовувати досліджувані НЧ для покриття хірургічних імплантів та інструментів для контролю поширення полірезистентних патогенів [52].

Вченими було винайдено новий метод створення безпечних та високоефективних гібридних НЧ Ag, що були пошарово вкриті аміоцелюлозою та ациклазою. Завдяки синергії між металевим ядром та двошаровим покриттям відбулося посилення бактерицидної активності НЧ Ag проти *Pseudomonas aeruginosa* у 4 рази. Як відмітили автори, ця комбінація являє собою новітній метод для лікування бактеріальних інфекцій [102].

Вчені з Польщі порівняли антибіоплівкову активність НЧ Ag, синтезованих хімічним шляхом, та НЧ Ag, отриманих біологічним шляхом, з бактеріальними ізолятами з водопровідної мережі. Авторами відмічено, що найбільш високу активність на формування біоплівок проявили біогенні НЧ Ag, тож рекомендують подальше вивчення саме цих НЧ [63].

Вивчалася чутливість шпитальних ізолятів до НЧ Ag у поєднанні з антибіотиками. Визначили середні мінімальні інгібуючі концентрації НЧ Ag для кожного штаму: *Pseudomonas aeruginosa* - 3,1 мкг/мл, *Acinetobacter baumannii* та *Enterococcus faecalis* - 6,2 мкг/мл, *Staphylococcus aureus* -

12,5 мкг/мл, що підтверджує протимікробну активність НЧ Ag. Посилення ефекту в декілька разів спостерігалось при поєднанні НЧ з пеніциліном, гентаміцином, канаміцином, цефалоспорином при дії на *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus*. Згадане дослідження дозволяє розглянути застосування комбінованого лікування інфекцій антибіотиками у поєднанні з НЧ Ag, що продемонстрували синергічну взаємодію [77].

Нещодавно корейські вчені розробили нанокompозит з антибіотичними властивості, використовуючи біметалічні НЧ Ag та Cu, що були синтезовані на поверхні нанолістів оксиду графену - двомірного вуглецевого матеріалу, що має низьку швидкість вивільнення іонів металу і як результат знижує цитотоксичність. У цьому дослідженні цитотоксичність оцінювали на дермальних фібробластах, антимікробну активність - проти *Pseudomonas aeruginosa*, *Methylobacterium spp.* та *Sphingomonas spp.* Нанокompозит зарекомендував себе як антибактеріальний агент, що здатен руйнувати мікробну біоплівку, у концентрації, яка не викликає цитотоксичності щодо клітин людини. Автори рекомендували цей нанокompозит для лікування захворювань шкіри та інфікованої ранової поверхні [104].

Було досліджено біоплівкоутворюючі патогени, що передаються водним шляхом, такі як *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi* та *Shigella flexneri*, та їх чутливість до НЧ Cu розміром 5-12 нм. Завдяки світловій та електронній мікроскопії автори з'ясували, що антимікробна НЧ Cu спостерігається при МІК 25 μМ, а дезорганізація біоплівки при 12,5 μМ і триває близько 30 хвилин. Також за допомогою скануючої електронної мікроскопії та флуоресцентної мікроскопії вчені довели, що досліджуванні НЧ мають бактерицидні властивості за рахунок пошкодження та руйнування мембрани мікробної клітини [161].

Вивчався вплив НЧ міді на ріст та біоплівкоформування флуконазол-резистентних штамів *Candida albicans*. Автори отримали результати МІК НЧ Cu, що становили проти досліджуваних штамів 2,5 мг/мл й 5 мг/мл, було

зроблено висновки: дані НЧ Cu ефективні щодо контролю росту *Candida albicans*, але тільки в рідких поживних середовищах й рекомендовано використовувати досліджувані НЧ як дезінфікуючі засоби [152].

Вивчення антибіоплівкової активності нанокompозитів НЧ Ag та Au з середнім розміром 20-27 нм, що були включені у поліуретанову матрицю шляхом набухання та лиття, проти *Escherichia coli* показало найбільшу активність проявів з НЧ Ag, у якому НЧ міцно зв'язані з полімерною матрицею, й встановлено пролонгований антибактеріальний ефект. Такий композит було рекомендовано для виготовлення поліуретанових катетерів [160].

Вчені зі Швейцарії продемонстрували нові поліуретанові катетери, вкриті комбінацією НЧ Ag й Cu, та вивчили їх ефективність проти MRSA *in vitro* та *in vivo*. Експериментально було доведено інгібування колонізації бактерій, але *in vivo* катетер знизив можливість розвитку інфекційного процесу лише на 22%. Автори пояснили це відкладанням білків плазми та фібрину на поверхні катетера, тож даний нанокompозит потребує доопрацювання [57].

Було порівняно дію синтезованих хімічним методом НЧ CuO та Сертоконазолу проти найпоширеніших збудників дерматофітій - *Trichophyton mentagrophytes* and *Trichophyton rubrum*. Через 48 год визначили, що МІС НЧ CuO становить 1,78 мг/мл та 2,19 мг/мл відповідно, у той час як за дії Сертоконазолу 0,733 мг/мл та 0,867 мг/мл відповідно. Незважаючи на кращий протидерматофітний ефект Сертоконазолу, автори віддали перевагу використанню НЧ CuO у зв'язку з меншою кількістю побічних ефектів. Також дослідники зазначили, що *Trichophyton mentagrophytes* проявляв більшу чутливість до НЧ, ніж *Trichophyton rubrum* [116].

Було вивчено вплив НЧ Ag проти *Trichophyton rubrum* у порівнянні з гризеофульвіном та флуконазолом. Автори встановили, що МІС НЧ Ag становить 10 мкг/мл, що є нижче інгібуючої активності гризеофульвіну

(0,8 мкг/мл), але значно вище, ніж у флуконазолу (40 мкг/мл). Також було виявлено, що при комбінації НЧ з названими фунгіцидними препаратами їхня інгібуюча активність зростає [137].

Вченими було порівняно антимікотичну активність НЧ Ag діаметром 26 ± 7 нм та екстракту часнику *Allium sativum* проти *Trichophyton rubrum*. В даному дослідженні було визначено, що НЧ Ag інгібують 94% росту дерматофітув концентрації 0,08 мг/мл, а МІС для екстракту часнику становить 0,04 мг/мл. При поєднанні обох антимікотичних засобів було помічено підвищення інгібуючих властивостей, таким чином авторами було доведено синергічний ефект між НЧ Ag та екстрактом часнику *Allium sativum* [155].

Також синергічну дію було підтверджено експериментально між НЧ Ag та етанольним екстрактом *Mentha piperita* проти *Candida albicans*. Виявилось, що НЧ Ag підвищують інгібуючу активність екстракту на 89%. [154]. Синергічна дія була виявлена й при дослідженні взаємодії сперміну та НЧ Ag проти метицилін-резистентних ізолятів *Staphylococcus aureus*, тож автори зробили висновок, що спермін можна використовувати як ад'ювант для НЧ Ag при лікуванні бактеріальних інфекцій [124].

Вчені з Мексики запропонували як альтернативне лікування грибкової інфекції гідрофобну рідину на основі полідиметилсилоксану та ZnO, обробленого НЧ Ag. У ході експерименту було доведено, що суспензія ZnO – НЧ Ag здатна проникати через біоплівку та інгібувати ріст *Trichophyton mentagrophytes*, тож цей розчин має антибіоплівкову та антимікотичну активність [147].

З метою профілактики катетер-асоційованих інфекцій сечовивідних шляхів (КАІСВШ), англійські дослідники розробили спеціальне нанокompозитне покриття для силіконових катетерів на основі срібла та політетрафлуороетилену. При дослідженні *in vitro* було визначено, що катетери з покриттям значно інгібували ріст та утворення біоплівок бактеріями *Escherichia coli* та *Proteus mirabilis*, а також згаданий катетер

виявив біосумісність з фібробластами. Тож автори рекомендували подальше клінічне дослідження даних нанокомпозитів [173].

У Гонконгу було проведено проспективне дослідження на поширеність КАІСВШ серед пацієнтів з латексним катетером Фолея та з катетером, вкритим гідрогелем зі сріблом. У пацієнтів другої групи виявили зниження частоти захворювань на 31%. Автори зауважили, що даний ефект більше проявлявся у пацієнтів при довготривалому використанні такого виду катетера [65].

Пошарове покриття сечових катетерів НЧ Ag та полідофаміном було вивчено на предмет бактеріальної колонізації та токсичності на лабораторних мишах та мурчаках, інфікованих *Escherichia coli*. Досліджуваний катетер вводили тваринам трансуретрально на термін 2-3 тижні. Результати виявили, що таке покриття знижує здатність мікробних клітин до колонізації на поверхні катетера та інгібує ріст бактерій у сечовому міхурі, а також не викликає токсичних змін. Автори дійшли висновку, що це покриття може потенційно знизити ризик розвитку ГЗЗ [128].

Вчені порівняли протимікробну активність НЧ CuO та Fe₂O₃ з полірезистентними штамами *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli*. При оцінюванні зон інгібування автори дійшли висновку, що НЧ CuO значно токсичніші та більш ефективні проти біоплівки мікроорганізмів, так при їх дії зони інгібування становили для *Staphylococcus aureus* 22±1мм, *Escherichia coli* 18±1 мм, тоді як при дії Fe₂O₃ - 14±1 мм та 12 ±1 мм відповідно [48].

Було розроблено уретральний катетер, вкритий сонохімічним методом НЧ CuO, легованих цинком, та вивчено його протимікробні властивості й біосумісність. Дослідження *in vitro* показали низький рівень цитотоксичності та незначну кількість цитокінів, що доводить біосумісність, а також високу антибіоплівкову активність. Дослідження *in vivo* на кроликах підтвердило біосумісність досліджуваних катетерів відсутністю подразнень та виявило, що використання катетерів без покриття спричинило розвиток КАІСВШ на 4-й день катетерізації, тимчасом як при використанні катетерів з

покриттям - на 7-й день. Тож цей наноккомпозит можна розглядати як альтернативну профілактику біоплівкових інфекцій [162].

З метою профілактики бактеріальних ускладнень у судинній хірургії вченими з Чехії було досліджено антибактеріальні властивості комплексів з НЧ фосфату срібла та іонів срібла з хітозаном та гіалуроновою кислотою. Антибактеріальну активність оцінювали шляхом визначення зон інгібування зон росту *Staphylococcus aureus*. Як показали дослідження, найбільшу протимікробну активність проявили комплекси хітозан-НЧ фосфату срібла та хітозан-іони срібла, які мали значення ТІС (total inhibitory concentration) 10µМ та 25µМ відповідно. Автори рекомендували проведення наступних досліджень даних комплексів із застосуванням даних комплексів у імплантації штучних судинних трансплантатів [64].

1.4. Доцільність використання світлодіодного випромінювання у медичній практиці при гнійно-запальних процесах у складі комплексної терапії

Вивчався синергічний ефект між НЧ Ag, стабілізованими 0,05% желатину, та великою групою антибіотиків, різних за спектром дії та хімічним складом. Концентрації НЧ Ag, які використовували в ході експериментів, становили 5, 2,5, 1,25 та 0,6мг/л. Антибактеріальна активність визначалася методом мікрозведення на прикладі *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus*. Автори в ході експерименту довели, що активність антибіотиків підвищувалася при комбінації з НЧ Ag, про що свідчить зниження МІС, а також показали на прикладі резистентного до ампіциліну штаму *Escherichia coli*, що при поєднанні антибіотика з НЧ можливе відновлення чутливості мікроорганізма. Також вчені довели, що досліджувані комбінації не викликають цитотоксичної дії у клітинах ссавців [142]. Синергічний ефект було доведено також між НЧ Ag та Амфотерицином-В *in vitro* проти планктонної та біоплівкової форм *Candida albicans*. Так автори продемонстрували зниження

у 16 разів МІС Амфотерицину-В при комбінації з НЧ та зауважили, що при такому поєднанні необхідність у високих дозах Амфотерицину-В не є потрібною умовою для лікування кандидозів, що значно знизить кількість побічних ефектів від препарату. Досліджувана суміш не проявила гемолітичної активності [90].

Науковці з Хорватії синтезували колоїдний розчин НЧ Ag₃ середнім діаметром 11,3 нм за допомогою методу лазерної абляції в деіонізованій воді та обробили цим розчином *Escherichia coli*. За допомогою визначення оптичної щільності (OD) визначали кількість бактеріальних клітин. Було визначено, що після оброблення тривалість lag-фаза значно подовжується, після чого настає смерть мікробної клітини. Дослідники припускають, що причиною цього явища є те, що бактерії здатні поглинати НЧ. Усе це пояснює зниження кількості мікробних клітин та НЧА_g. Тож автори зробили висновок, що penetрація НЧ Ag через мембрану клітин є основою їхньої антибактеріальної дії [114].

Було модифіковано надвисокомолекулярний поліетилен високої щільності, що використовується при виробництві штучних суглобів, мідним покриттям та вивчили його зносостійкість та протимікробну активність. За їхніми даними через 15 хвилин спостерігалось зменшення кількості бактерій *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus* на 99,999% та було підтверджено, що це явище було результатом саме бактерицидної активності, а не адгезії до поверхні, що дозволяє у перспективі розглянути досліджуваний матеріал для застосування при протезуванні суглобів [176].

У багатьох випадках внутрішньолікарняних інфекцій джерелом інфекції є чисельні поверхні в лікарнях. Тож з метою профілактики вчені розробили самоочисне покриття з бактерицидними властивостями Sorreg Armour™. Це покриття являє собою нанокompозит, матриця якого складається з метилметакрилатної смоли, у якій рівномірно розподілені нано-та мікрочастки міді. Результати дослідження антибактеріальної активності *invitro* проти найпоширеніших збудників нозокоміальних інфекцій –

Staphylococcus aureus, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* та *Listeria monocytogenes* показали, що порівняно з контролем мікробне навантаження на досліджуваній поверхні знизилося на 99,9%. Також було проведено дослідження безпосередньо в лікарні, де замінили найбільш використовувані поверхні на досліджуваній нанокомпозит, яке також показало значне зниження бактеріального навантаження [134].

Вченими було розроблено поліуретановий катетер з біметалевим покриттям НЧ Ag-Cu у співвідношенні 1:1. Дослідження довели, що така комбінація у темноті забезпечує майже повну та миттєву інактивацію. Так, було встановлено, що при біметалевому покритті час бактеріальної інактивації становить ≤ 5 хв., у той час як при покритті катетера НЧ Ag чи Cu - 30хв. Спостерігалася трансформація біметалевої поверхні катетера по відношенню до наявності світла: гідрофобний стан в темноті та гідрофільний за наявності світла. Процес трансформації потребував 30хв. Також було показано, що зазначений виріб не проявляє цитотоксичної дії [158].

Була досліджена антибактеріальна активність Cu/CuO-поліестерних поверхонь проти *Escherichia coli* у темряві та під актиничним світлом, що зазвичай використовується у лікарнях ($360 \text{ nm} \leq \lambda \leq 720 \text{ nm}$; 4.1 mW/cm^2). Результати дослідження показали, що повна інактивація при світлі наставала через 45хв, у темряві - 150хв, що було зафіксовано при стереомікроскопії. За допомогою спектроскопії під час інактивації зафіксовані окислювально-відновні реакції між мікробними клітинами та Cu/CuO-поліестерною поверхнею, що контактували з клітинними стінками. Також автори припустили, що інактивація бактерій у цьому випадку пов'язана з олігодинамічним ефектом. Концентрація НЧ Cu, необхідна для дезинфекції, є біосумісною [157].

Вчені з Техаського університету синтезували за допомогою мікрохвильового методу позитивно заряджених НЧ Ag діаметром 1 нм та визначили їх антимікробні та антибіоплівкові властивості проти *Candida albicans*. За результатами фенотипового аналізу визначено IC_{50} при

формуванні біоплівки дорівнює 0,089ppm, проти сформованих біоплівок IC_{50} 0,48ppm. Після аналізу на цитотоксичність було отримано результат – CC_{50} 7,03 ppm. Після SEM та TEM було встановлено, що НЧ Ag пошкоджують зовнішню клітинну стінку, підвищують проникність мембрани та пригнічують філаментацию [118].

Вивчено протигрибковий ефект діодного лазера з різним часом впливу та у поєднанні з НЧ Ag з концентрацією 10^{-4} М проти *Candida albicans*. Авторами було отримане максимальне зниження життєздатності мікробних клітин при використанні лазера 450nm упродовж 75: при опроміненні лазером без використання НЧ життєздатність знизилася на 65,03%, у той час як при комбінації лазера з НЧ Ag це значення становило 84,63% [55].

Було вивчено вплив НЧ Ag, виготовленого біологічним методом, на експресію генів, що відповідають за рівень вірулентності *Candida albicans*. Вчені встановили, що під дією НЧ пригнічуються такі гени: відповідальний за елонгацію ECE1 у 5,1 раза, індуктор гіфів TEC1 у 6,8 раза, регулятори трансформації дріжджів у гіфи TUP1 та RFG1 у 2,45 та 5,43 відповідно [91].

Вчені з університетів у Нью-Делі синтезували НЧ Ag діаметром 10-30 нм та вивчили механізми токсичності у *Candida albicans*. Визначили, що МІС дорівнює 40 мкг/мл. Визначено, що клітини-мішені для НЧ Ag повинні містити жирні кислоти. Після обробки НЧ було продемонстровано зміну структури поверхні мікробних клітин та мембран [151].

Вчені з Тегерану синтезували наноккомпозит Cu-Ag-хітозан та вивчили його антимікробні властивості на прикладі *Candida albicans*. Вони також порівняли МІС окремо для кожного з елементів наноккомпозиту та зробили висновок, що найвищий результат мали НЧ Cu-Ag-хітозан і становив 732 мкг/мл [54].

Вивчався синергічний та антибактеріальний ефект наночасток Ag та Cu з 10% бензалконієм хлоридом проти *Pseudomonas aeruginosa*. Для визначення чутливості використовували диско-дифузійний метод та метод

серійних розведень. Було встановлено експериментальним шляхом, що бактерицидний ефект є дозозалежним. Автори також дійшли висновку, що протимікробна активність наночасток Cu та Ag підвищується в комбінації з 10% бензалконієм хлоридом, що підтверджує їх синергічну взаємодію [133].

В іншому дослідженні вчені вивчали протимікробний ефект НЧ Ag у поєднанні та окремо з кварцетином проти *Escherichia coli*. Експериментально було доведено, що найбільшу протимікробну активність та здатність до інгібування формування біоплівки проявляє нанокompatит кварцетин, декорований НЧ Ag. За допомогою RT-PCR було підтверджено, що досліджуваний нанокompatит знижує транскрипцію генів *bcsA*, *csgA*, *fliC*, *fimA*, *motA* та *wcaF*, що відповідають за біоплівкоутворення [178].

Було вивчено НЧ Cu, синтезовані грибами *Aspergillus niger*. Вченими встановлено цитотоксичну дію наночастинок проти клітин гепатоцелюлярної карциноми (IC₅₀ = 3.09 мкг/мл) та антидіабетичну дію шляхом інгібування α -глюкозидази. Антимікробний ефект був доведений проти *Staphylococcus aureus* (21мм), *Klebsiella pneumonia* (20мм), *Escherichia coli* (19мм), *Bacillus subtilis* (17мм) та *Micrococcus luteus* (16мм) шляхом визначення зон інгібування [136].

Вивчався вплив нанокompatитів на основі целіоліту (модерніту), вкритого наночастинами Ag, Zn та Cu на планктонні та біоплівкові форми *Vibrio cholerae* O1 El Tor. Встановлено, що нанокompatит з НЧ Ag інгібував утворення біоплівки на межі фази рідина-повітря в концентрації 4 мкг/мл, у такий спосіб попереджаючи утворення поверхово-прикріплюючої біоплівки, а при концентрації у 8 мкг/мл був виявлений бактерицидний ефект на планктонні клітини на відміну від нанокompatитів, вкритих НЧ Cu та Zn, що впливали тільки на життєздатність вібріона [129].

Тривалий час проводяться дослідження щодо визначення протимікробного впливу світлодіодного випромінювання на мікроорганізми за дії різних препаратів. Так, *in vitro* на моделях біоплівки антибіотикорезистентних клінічних штамів *Staphylococcus aureus* та

Escherichia coli було показано ефект підсилення світлодіодним випромінюванням антимікробної дії, як антисептиків, що містять динатрію едетат, так і протимікробних препаратів; було доведено, що світлодіодне випромінювання помаранчевого спектра активує фагоцитоз та здатність формувати позаклітинні пастки нейтрофілами [23]. Виявлено синергічний вплив світлодіодного випромінювання та антимікробних препаратів на біоплівки мікроорганізмів й встановлено підвищення бактерицидного ефекту протимікробних препаратів за дії синього та червоного спектрів світлодіодного випромінювання. На моделі *in vivo* локалізованого гнійно-запального процесу доведено, що найбільш оптимальним за швидкістю загоєння вогнища запалення, відновленням імунного та цитокінового статусу й нормалізації морфофункціонального стану паренхіматозних органів та органів імунної системи є комбінація антимікробного препарату та синього й червоного світлодіодного випромінювання на осередок запалення [18].

Незважаючи на інтенсивне вивчення дослідниками протимікробної активності наночастинок срібла й міді, до сьогодні достовірно не встановлено антимікробну дію наночастинок срібла й міді, імпрегнованих у полімерні матеріали, що може запобігти виникненню гнійно-запальних ускладнень. Одним з перспективних напрямків у вирішенні цієї проблеми є визначення сумісних протимікробних ефектів наночастинок міді й світлодіодного випромінювання червоного й фіолетового спектрів [131].

Як новітня неантибіотична антимікробна розробка вченими вивчається дія світла, а саме синє світло в спектрі 400-470 нм, що є менш шкідливим порівняно з УФ-світлом [69].

Вчені з Нью-Джерсі(США) дослідили вплив світла видимого спектру на НЧ Ag. Вони визначили, що протимікробна активність НЧ Ag при цьому зростає у зв'язку з вивільненням іонів, що поглинаються мікроорганізмами [153].

Група дослідників з Китайської академії наук продемонстрували від'ємну кореляцію між розміром НЧ Ag та токсичністю на прикладі

Tetrahymena pyriformis. Вчені також встановили, що при дії світлового випромінювання впродовж 24 год спостерігається зменшення токсичності НЧ малого розміру, яке становить $32 \pm 0.7\%$, а у НЧ великого розміру - $10.6 \pm 5.2\%$. Цей ефект пояснили тим, що світлове опромінення спричиняє зменшення кількості вивільнення іонів Ag, збільшення розмірів та агрегації НЧ [163].

Було досліджено вплив світлодіодного опромінювання ($405 \pm 5\text{nm}$) проти *Salmonella spp.* та *Escherichia coli* O157:H7. Визначено, що світлодіодне опромінення зменшувало кількість сальмонел на 1,2 log та інгібувало ріст *Escherichia coli*. Вченими було описано механізм антибактеріальної дії, в основі якого лежить окиснення ДНК та втрата мембранних функцій [111;112].

Іншими науковцями було визначено, що механізм фотодинамічної інактивації бактеріальних та грибкових клітин полягає у збудженні внутрішньоклітинних порфіринів, що призводить до вироблення цитотоксичної активної форми кисню [125]. Усе це є загальноприйнятими гіпотезами, бо механізм все ще не повністю вивчений.

У спільній роботі британських та німецьких науковців було досліджено вплив синього світла проти 34 клінічних ізолятів грампозитивних та грамнегативних бактерій, включаючи *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* та *Klebsiella pneumoniae*. Експериментальним шляхом було показано, що у 71% планктонної форми існування бактерій визначено зниження життєздатності при експозиції 15-30 хв. Було винайдено значну кореляцію між чутливістю планктонної форми до світла та їх здатністю до біоплівкоутворення, тобто найбільш резистентні ізоляти демонструють утворення більш щільних біоплівок [93].

Вченими з Шотландії було вивчено чутливість спорогенних бактерій до високоінтенсивного видимого світла довжиною хвилі 405 нм (LED). Визначено, що для інактивації спор необхідна значно вища доза опромінення, ніж для вегетативних форм. Так для зниження популяції спор

до $4 \cdot \log_{10}$ КУО/мл необхідно було 1.73 кДж/см^2 , у той час як для вегетативних форм *Bacillus cereus* та *Clostridium difficile* - 108 та 48 кДж/см^2 відповідно [126].

Групою вчених проведено експеримент *in vivo* на мишах. Попередньо сформований опік, інфікований мультирезистентним штамом *Acinetobacter baumannii*, було опромінено синім світлом 415 нм впродовж 30 хв. Було визначено значне зниження бактеріального навантаження, а також встановлено, що після 10 циклів інактивації світлом у бактерій не спостерігалось розвитку резистентності [179]. Схожі результати отримали ці самі вчені при дослідженні *in vivo* при локалізованій інфекції *S.aureus*-MRSA: синє світло сприяло швидкому темпу зниження бактеріального навантаження більш ніж на $2 \cdot \log_{10}$, відновлення росту спостерігали через добу після опромінення [68].

Бельгійські вчені вивчали фотодинамічну інактивацію проти біоплівки на прикладі *Pseudomonas fluorescens* та *Staphylococcus epidermidis* за допомогою LED різної довжини хвилі, таких як фіолетовий (400нм), синій (420нм), зелений (570нм), жовтий (584нм) та червоний (698нм). Результати аналізу показали, що фіолетове світло інактивує *Pseudomonas fluorescens* до $6,80 \log_{10}$, *Staphylococcus epidermidis* до $3,69 \log_{10}$. Синє світло інактивувало тільки *Pseudomonas fluorescens*, тоді як інші види світла ніяким чином не впливали на формування біоплівки [51].

Група вчених з Глазго (Велика Британія), дослідили антибактеріальні властивості фіолетово-синього світла (405нм) на прикладі плазми крові, контамінованої бактеріальними культурами *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* та *Escherichia coli*. Інактивація 99,9% бактеріальної популяції була досягнена при застосуванні 144 Дж/см^2 як у невеликих зразках, так й у попередньо фасованій плазмі. Тож цей метод може бути застосований у трансфузіології для зменшення кількості мікроорганізмів у різних рідинах [125].

Таким чином, на підставі проведеного аналізу літературних даних було визначено, що механізми впливу наночастинок срібла та міді, імпрегнованих у полімерні матеріали, становлять фундаментальний інтерес для розуміння антимікробної дії й мають прикладне значення для об'єктивного обґрунтування доцільності використання цих матеріалів у медичній практиці.

Тому доречним є визначення здатності до формування біоплівки та на добові біоплівки мікроорганізмів, збудників запальних процесів, за дії наночастинок Ag й Cu, які імпрегновано у вироби на основі поліетилену високого тиску, що застосовується для виготовлення катетерів та нетканого матеріалу на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, який застосовується у взуттєвій промисловості для виготовлення медичних устилок, за дії світлодіодного випромінювання фіолетового й червоного спектрів.

Висновки до розділу 1:

1. Наведений аналіз літературних даних показує, що ще недостатньо вивчено вплив наночастинок срібла й міді, імпрегнованих у медичні вироби, на біоплівки мікроорганізмів, які утворюються на венозних, уретральних й внутрішньопорожнинних катетерах, ендотрахеальних трубках, протезах та різних імплантатах.
2. Практично не вивчені ефекти комбінованого використання оптичного випромінювання різних спектрів з наночастинками срібла й міді, імпрегнованих у вироби для медичного використання із полімерних матеріалів.
3. Дотепер не має чіткого наукового обґрунтування вибору оптимальних параметрів оптичного випромінювання при його застосуванні у складі комплексної протимікробної терапії для лікування хворих на мікробно-запальні захворювання, тому досить

часто, при використанні фототерапії виникають суперечливі результати.

4. Викладене дає підставу вважати, що вивчення дії наночастинок срібла й міді, імпрегнованих у медичні вироби разом зі світлодіодним випромінюванням для запобігання утворення бактеріальних біоплівки нині є вельми актуальним.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Гопта О.В. Перспективи використання нанокompозитів у якості антибактеріальних агентів. Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків – 20-22 січня 2020р.) Харків, 2020. С. 35-36.

2. Гопта О.В. Профілактика катетер-асоційованих інфекцій. Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки: Збірник наукових праць. Харків, 2020. С.20-21.

3. Гопта О.В., Мішина М.М. Сучасні тенденції профілактики катетер-асоційованих інфекцій кровотоку. Матеріали науково-практичної конференції “Довкілля і здоров'я” 23-25 квітня 2020 року, м. Тернопіль, С. 63

4. Гопта О.В., Топчий А.С. Проблема утворення біоплівки мікроорганізмами, збудниками запальних захворювань. Мікробіологія-перспективи розвитку.: матеріали наук.- практи. конф. студентів та молодих вчених, присвяч.140-річчю проф. Д.П. Гриньова (Харків, 10 грудня 2020 р.) / ред. колегія. - Харків : ХНМУ, 2020. с. 28.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти і матеріал досліджень

2.1.1. Загальна характеристика хворих:

Основну групу досліджуваних становили діти з МЗЗ віком від 1 року до 18 років ($n = 33$), яких обстежили та лікували в хірургічному відділенні Харківської обласної дитячої клінічної лікарні № 1 та дорослі, що знаходилися на обстеженні й лікуванні у КНП «Міський клінічний шкірно-венерологічний диспансер №5» ХМР м. Харків, з діагнозом мікоз ($n = 60$). Обстеження хворих проводилося в день госпіталізації перед початком лікування.

Критерії включення пацієнтів у терапевтичні групи:

- ✓ підпис інформованої згоди родини пацієнта або пацієнта на участь у дослідженні;
- ✓ наявність захворювання.

Критерії виключення з дослідження:

- ✓ супутня патологія;
- ✓ біологічна терапія;
- ✓ усі пацієнти та/або батьки хворих дітей, що не дали письмової інформованої згоди.

Усіх пацієнтів було розподілено на 2 групи: I – діти з гнійно-запальними захворюваннями: усередині групи розподіл на 3 вікові підгрупи. 1-ша підгрупа включала дітей вікової категорії від 1 року до 3 років ($n = 8$); 2-га підгрупа – дітей від 4 до 7 років ($n = 5$); 3-тя підгрупа – дітей від 8 до 18 років ($n = 20$).

До II групи належали дорослі з мікозами ($n = 60$): 1-ша підгрупа включала пацієнтів вікової категорії від 20 до 40 років ($n = 15$); 2-га підгрупа – від 41 до 60 років ($n = 20$); 3-тя підгрупа – від 61 до 90 років ($n = 25$).

2.1.2. Матеріал дослідження

Матеріалом для мікробіологічного дослідження було виділення з рани та черевної порожнини при гнійно-запальних захворюваннях та нігті й зішкріби ушкодженої шкіри при мікозах. Зразки для дослідження забирали й постачали в лабораторію згідно з вимогами взяття й доставки матеріалу для мікробіологічних лабораторій, запропонованих Медичною академією післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, м. Київ [2].

2.1.3. Досліджували здатність мікроорганізмів, збудників мікробно-запальних процесів, до формування біоплівки та на добові біоплівки за дії наночастинок Ag й Cu, які були введені до складу виробів з поліетилену високого тиску, а також оброблені устилки для взуття, виготовлені з нетканних полімерних матеріалів (волокон).

Предметом дослідження були:

1. Штами мікроорганізмів:

а). референс-штами: *Candida albicans* ССМ 885, *Escherichia coli* ATCC 25922 (F50) = NCDC F 50, *Klebsiella pneumoniae* NCTC 5055 = SS B 5055, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 = NCDCF-51, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 = NCDC 25923 = F-49, *Streptococcus pyogenes* ШС (№ 1) = ПСК 130001 й клінічні штами: *Staphylococcus aureus* (n=15), *Klebsiella pneumoniae* (n=2), *Escherichia coli* (n=12), *Pseudomonas aeruginosa* (n=5), *Streptococcus spp.* (n=3), *Candida albicans* (n=12), *Trichophyton spp.* (n=48).

б). клінічні штами виділяли у дітей з МЗЗ, що перебували на лікуванні в хірургічному відділенні Харківської обласної дитячої клінічної лікарні № 1 та в осіб з мікозами, що проходили обстеження й лікування у Харківському міському клінічному шкірно-венерологічному диспансері №5 в день госпіталізації.

2. Зразки:

а) нетканий полімерний матеріал (суміш тканих волокон/поліетиленових тарафталатних (ПЕТ) волокон, STEL-TICKS, Україна), просочений наночастинами Ag (конц. 0,060%); нетканий

полімерний матеріал (суміш тканих волокон / поліетиленових терефталатних (ПЕТ) волокон, STEL-TICKS, Україна), просочений наночастинками Cu (конц. 0,068%). Зразки з нетканого матеріалу у вигляді устилок для медичного взуття (суміш волокон з вовни з поліетилентерефталатними волокнами /лавсан/) виготовляли шляхом вирізання з пресованих заготовок.

б) стренги з поліетилену високого тиску, які за розміром діаметру відповідають промисловим зразкам урологічних катетерів (1,8 мм). Зразки стренг були одержані шляхом змішування наночастинок срібла й міді з гранулами поліетилену високого тиску, який дозволений санітарними службами для використання в медицині. Після змішування компонентів стренги виготовляли на автоматичній установці ИИРТ-АМ-1 при температурі 190 °С і навантаженні 2,16 кг (стандартні умови для поліетилену високого тиску). Стренги охолоджували на відкритому повітрі, пакували в поліетиленові пакети.

Як полімерні матриці використовували комерційний поліетилен низької щільності (LDPE, 18103-035, Україна) з індексом плавлення 2,0 (г / 10 хв) (2,16 кг / 190 ° С) і нетканий полімерний матеріал комерційної якості (суміш тканих волокон / поліетилентерефталатних (ПЕТ) волокон, STEL-TICKS, Україна). Водну дисперсію наночастинок нульової валентної міді (CuNP) сферичної форми із середнім розміром, відповідно, 20 нм ($20,2 \pm 4,5$ нм) синтезують за допомогою хімічної конденсації у водному середовищі способом виведення сульфати медичного борошномельного натрію. Кінцеві концентрації попередників у кон'югаті: CuNP - 3,2 мг / мл на метал. Для правильної інтерпретації процесів, пов'язаних з виділенням наночастинок Cu з полімерно-мідних наноконкомпозитів, які спочатку були проаналізовані як чисті. Кінцеві концентрації прекурсорів у кон'югаті: CuNP - 3,2 мг / мл на метал [39]. Для підтвердження очистки наночастинок Cu був перевірений радіоструктурний мікроаналіз. У результаті було визначено, що вміст Cu у складі наночастинок становить 100%. Наявність кисню в структурі частинок не зафіксовано. Крім того, оксид та гідроксид міді не виявляються при

мікроаналізі хімічного складу. Це показує, що наноструктури є частинами нульової валентної міді. Наступні кількості інших хімічних елементів, виявлені в ході аналізу, не є сполученими виробленими зразками та стосуються матеріалу мікроскопа. Індекс розподілу ПЕНП визначали на приладі ПРТ-АМ-1. Середній розмір наночастинок Cu визначають за допомогою радіоструктурного мікроаналізу за допомогою енергетичної спеціалізованої спектроскопії (енергетичний спектрометр IETEM 250 з детектором X-Max 80, Oxford Instruments Analytical, для JEM-1230, трансмісійний електронний мікроскоп JEOL LTD). Графіки розподілу розмірів були отримані за допомогою аналізу передавальних електронних мікрофотографій за допомогою програм Pebbles і Pebble Juggler відповідно до вимог стандарту ISO 13322-1: 2014.

Для надання здатності до антимікробної активності цим зразкам застосовували метод просочування наночастками Ag й Cu із суспензії у дистильованій воді. Просочування проводили при кімнатній температурі протягом 72 годин. Після чого, зразки вилучали з суспензії, давали стекти воді і висушували при 90-105° С протягом 2-4 годин. Після оброблення зразки упаковували в поліетиленові пакети й подальше дослідження проводилися у мікробіологічній лабораторії кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д. П. Гриньова Харківського національного медичного університету.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Мікробіологічний метод

Виділення та ідентифікація мікроорганізмів. Мікробіологічне дослідження проводили [25;26] загальноприйнятими методами (наказ № 535) та за допомогою ідентифікаційних наборів «МІКРО-ЛА-ТЕСТ®», які призначено для проведення стандартної ідентифікації з використанням мікрометодів.

Приготування суспензій мікроорганізмів з визначеною концентрацією мікробних клітин здійснювалося за допомогою електронного приладу «Densi-La-Meter» («PLIVA-Lachema a.s.», Чехія) за шкалою McFarland згідно з інструкцією до приладу.

Оптичну щільність вимірювали за допомогою мікропланшетного рідера «Multiskan EX» (тип 355), що являє собою фотометр зі змінними фільтрами й здатен проводити стандартні фотометричні вимірювання.

Синхронізація періодичної культури шляхом селекції (метод Мітчисона і Вінсента). Синхронізація періодичних культур досліджуваних штамів проводилася після встановлення кінетики росту асинхронної культури. Визначався режим періодичного культивування так, щоб протягом експоненціального росту клітинна маса збільшувалася від двох до п'яти разів: 1. Готувалося 500 мл стерильного середовища в кількох колбах. 2. Інкубували клітини в системі періодичного культивування до середини експоненційної фази. Швидко охолоджували культуру до 0–4 °С, занурюючи колби в крижану баню. Клітини збирали 10-хвилинним центрифугуванням на холоді при 10 000 g. 3. Осад клітин ресуспендували у 2 мл крижаного буфера (0,1 М калій-фосфатного буфера, рН 7,0) на гомогенізаторі типу «Vortex». 4. Наносили суспендовані клітини на стерильний охолоджений градієнт щільності фіколу. 5. Закриті кришками епендорфи з клітинами поміщали в рефрежераторну центрифугу і центрифугували 15–20 хв при 2500 g на холоді). 6. 0,5 мл найлегшої фракції клітин з епендорфу вносили в колбу з нагрітим ростовим середовищем. 7. Вимірювали оптичну щільність і визначали її поетапне збільшення, що свідчило про синхронне зростання культури[9].

Дослідження утворення біоплівки (метод О'Тоолє G.A.) здійснювали за допомогою визначення здатності штамів бактерій до адгезії на поверхні полістиролових планшетів [139]. Культури вирощували за загальноприйнятими в мікробіології методами на рекомендованих для кожної родини бактерій суспензійних середовищах (входять до комплектації

ідентифікаційних наборів) і в рекомендованих умовах культивування. Здобуті культури змивалися суспензійними середовищами, індивідуальними для кожної родини бактерій. Вимірювання оптичної щільності початкової бактеріальної суспензії проводилося на «Densi-La-Meter» з доведенням концентрації відповідно до ступенів за McFarland за допомогою суспензійного середовища. Як негативний контроль вносилося 200 мкл поживного бульйону й суспензійного середовища. Кількість інокульованих планктонних клітин обчислювалася на фотометрі «Multiskan EX 355» при довжині хвилі 540 нм і виражалася в умовних одиницях оптичної щільності[44;45].

Визначення здатності до біоплівкоутворення за допомогою світлової і скануючої електронної мікроскопії

Для отримання біоплівки використовували стерильні полімерні чашки Петрі діаметром 40 мм. У кожну чашку поміщали по 4 мл бульйону Мюллера – Хінтона і вносили добову культуру ізолятів. Інкубували протягом 12–24 годин при температурі +37°C. Після інкубації поживне середовище зливали, двічі промивали поверхню чашок розчином Хенкса (по 2 мл), фіксували 10% розчином формаліну на забуференій (рН = 7,2-7,4) дистильованій воді, висушували, забарвлювали 1% розчином кристалвіолету і промивали дистильованою водою.

Світлова мікроскопія проводилася за допомогою імерсійного мікроскопа Granit з відеокамерою ToprCam 3.1 MP, фото зберігали в форматі jpeg. (рис.2.1).

Скануюча електронна мікроскопія проводилася на кафедрі експериментальної фізики Фізичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна й була використана для візуалізації морфологічної структури біоплівки у високій роздільній здатності. Скануючий електронний мікроскоп Tescan Vega 3 LMH (SEM) працював у режимі вторинного електрона при прискорювальній напрузі

30 кВ. Для забезпечення ефективного розряду плівки покривали тонким вуглецевим шаром.

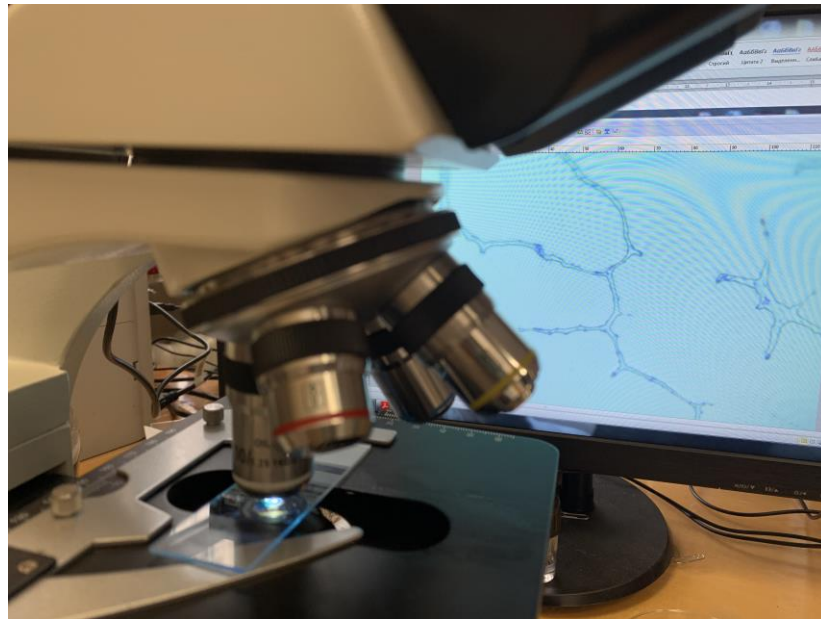


Рисунок 2.1. Мікроскопія біоплівки – мікроскоп «Granum» з масляною імерсією. Цифрові зображення бактерій і їхніх біоплівки – відеоокуляр «TourCam 3.1»

Чутливість ізолятів до наночастинок срібла й міді [30] вивчали за допомогою полістиролових планшетів одноразового використання [139], у лунки яких додавали наночастинок срібла й міді у визначеній концентрації, поживне середовище та бактеріальну суспензію, що розводили дистильованою водою за шкалою мутності McF, потім завись розводили в 10 000 разів. Здобутий інокулят (10^5 мікробних клітин в 1 мл) вносили по 0,05 мл у комірки планшета. Планшети закривали й інкубували при температурі 37°C протягом 18 год. Облік й оцінювання результатів проводили за допомогою автоматичного аналізатора «Multiskan EX» (тип 355) і «ВАСТ - програми».

2.2.2 Фізичний

Опромінення *in vitro* проводилося світлодіодними джерелами червоного (610 - 760 нм) й фіолетового (380 - 430 нм) випромінювання фотонної матриці апарата Коробова «Барва-Флекс» [20], що містить

світлодіодну матрицю з суперлюмінісцентними світлодіодами (24 шт.) й блок живлення згідно з інструкцією. Основні технічні характеристики фотонної матриці: потужність випромінювання кожного світлодіода – 5 мВт; напруга живлення – 14 В, інтенсивність випромінювання - 100%; режим безперервний, час експозиції - 10 хвилин, температура становила 24 °С. Для опромінення інокульовані мікроорганізми у полістироловий планшет, розміщали безпосередньо під генератором видимого випромінювання на відстані 10 см (рис.2.2).

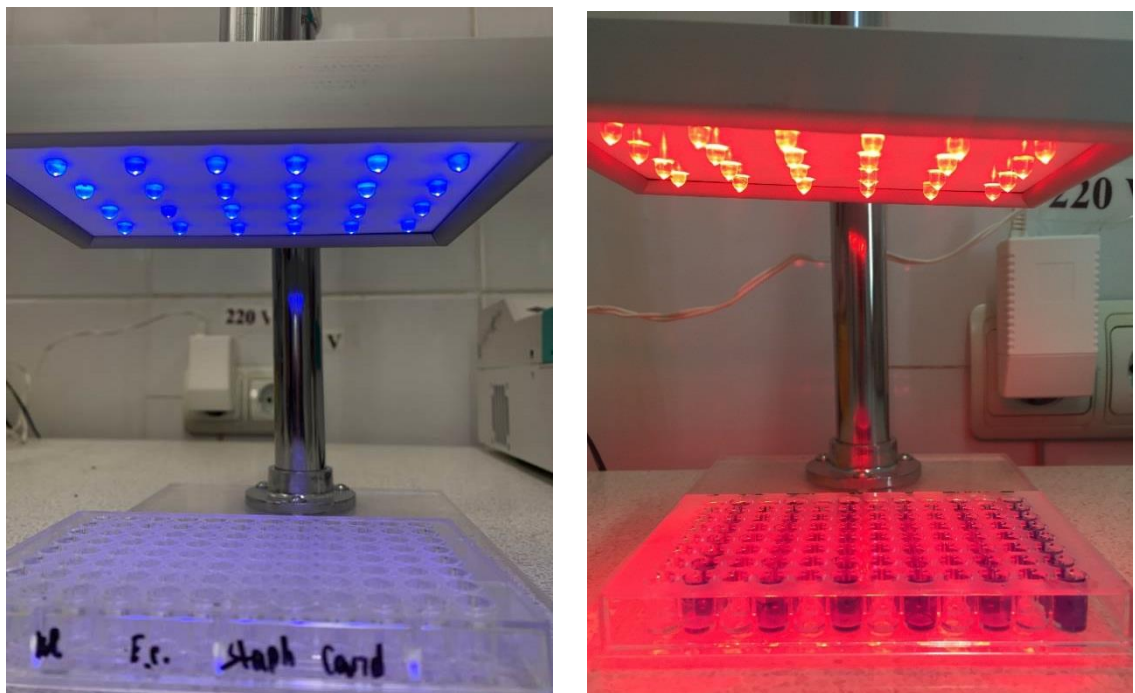


Рисунок 2.2. Опромінення мікроорганізмів у планшетах за допомогою фотонної матриці Коробова «Барва-Флекс» з червоними та фіолетовими світлодіодами

Для екранування зовнішнього електромагнітного випромінювання радіочастотного, мікрохвильового й оптичного діапазонів процедуру опромінення проводили в ізолюваному бактеріологічному боксі № 1. Контрольні зразки (зразки порівняння) на момент опромінювання знаходилися в ізолюваному бактеріологічному боксі № 2.

2.2.4. Статистичний метод:

При обробленні результатів використовували статистичну програму «Statistica» (StatSoft Inc., версія 9, 2009) [22;31;34].

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ЕТІОЛОГІЧНИХ ЧИННИКІВ МІКРОБНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Мікробіологічному обстеженню підлягало 33 дитини з МЗЗ, з них 24,3% випадків апендициту, 21,2% – абсцесу, по 9,1% випадків лімфаденіту, перитоніту, фурункульозу, пієлонефриту, 6,1% - післяопераційних гнійно-запальних ускладнень, по 3% випадків гідраденіту, кисти, карбункульозу, парапроктиту (рис. 3.1).

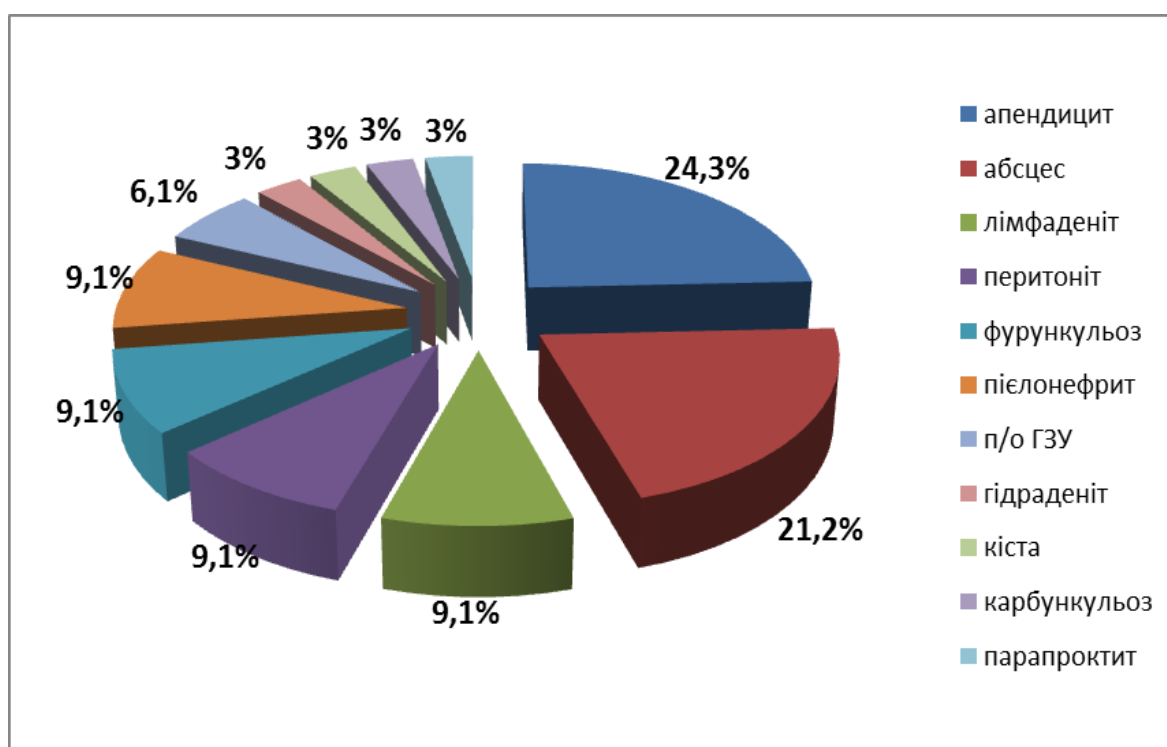


Рисунок 3.1. Відсоток випадків мікробно-запальних захворювань, зумовлених бактеріальними збудниками

У результаті проведеного аналізу було виявлено 37 штамів бактерій (рис.3.2): *Staphylococcus aureus* – 15 штамів (40,6%), *Escherichia coli* – 12 штамів (32,4%), *Pseudomonas aeruginosa* -5 штамів (13,5%), *Streptococcus pyogenes* – 3 штами (8,1%) й *Klebsiella pneumoniae* – 2 штами (5,4%).

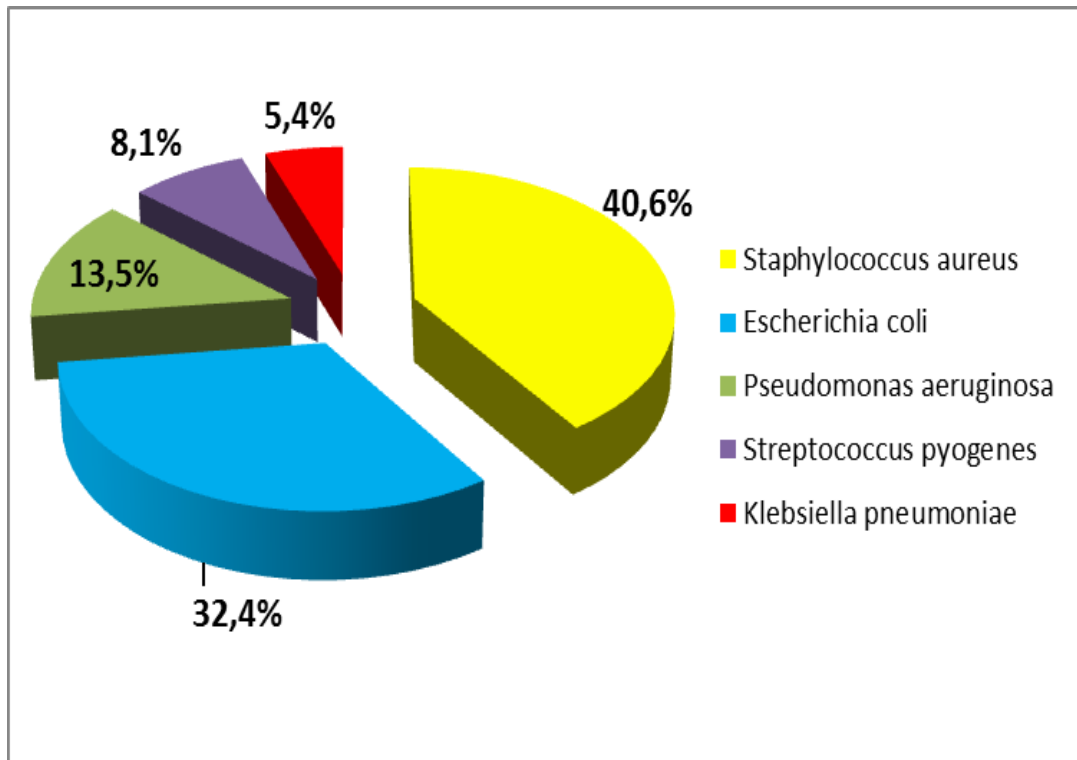


Рисунок 3.2. Етіологічний склад збудників мікробно-запальних захворювань у дітей, спричинених бактеріальними збудниками

Причому найчастіше з черевної порожнини при апендициті висівалися *Escherichia coli* – у 50 % випадків, причому у 25% випадків визначалися асоціації мікроорганізмів: *Escherichia coli* й *Pseudomonas aeruginosa* та *Escherichia coli* й *Klebsiella pneumoniae*; у 37,5% випадків виявлявся збудник - *Pseudomonas aeruginosa* та у 12,5% випадків у монокультурі висівався *Streptococcus pyogenes*. При перитоніті у всіх випадках висівалася *Escherichia coli*, а в одному випадку - *Escherichia coli* в асоціації з *Pseudomonas aeruginosa*.

Провідним збудником парапроктиту, пієлонефриту, післяопераційних ускладнень внаслідок хвороби Гіршпрунга й міхурово-сечоводного рефлюксу виявилася *Escherichia coli* й в одному випадку *Klebsiella pneumoniae*; при абсцесі та при всіх випадках гідроденіту, лімфаденіту, фурункульозу, карбункульозу висівався *Staphylococcus aureus*.

Найбільший відсоток випадків (60,6%) МЗЗ реєструвалися у групі дітей від 8 до 18 років, 24,2 % випадків ГЗЗ реєструвалися у групі дітей від 1 до 3 років та 15,2% випадків – у групі дітей від 4 до 7 років.

У віковій категорії дітей від 1 до 3 років переважали: пієлонефрити, що зумовлені *Escherichia coli* (22,2%) й *Streptococcus pyogenes* (11,1%); у дітей середньої вікової категорії найчастіше зустрічалися апендицити, спричинені *Escherichia coli* й *Pseudomonas aeruginosa* (по 33,3%), а у дітей старшої вікової категорії – апендицити (n=4), перитоніти (n=3), абсцеси (n=5), фурункульози (n=3), лімфаденіти (n=2), які викликали *Staphylococcus aureus* (50%), *Escherichia coli* (27,2%), *Pseudomonas aeruginosa* (13,6%), *Klebsiella pneumoniae* (4,6%) й *Streptococcus pyogenes* (4,6%) та карбункульоз й гідронефроз, спричинені *Staphylococcus aureus*.

При визначенні частоти зустрічаності збудників МЗЗ у дітей молодшого віку було виявлено по 8,1 % випадків *Escherichia coli* й *Staphylococcus aureus*; у 5,4% випадків *Streptococcus pyogenes* й у 2,7% випадків *Klebsiella pneumoniae* – збудників МЗЗ. У дітей середнього віку при МЗЗ було висіяно: у 8,1 % випадках *Escherichia coli*, у 2,7% випадках *Staphylococcus aureus*, у 5,4% випадках - *Pseudomonas aeruginosa*.

При МЗЗ у дітей старшого віку було виявлено у 16,2 % випадках *Escherichia coli*, у 29,8% випадках *Staphylococcus aureus*; у 8,1% випадках *Pseudomonas aeruginosa* та по 2,7% випадків *Streptococcus pyogenes* й *Klebsiella pneumoniae* (рис.3.3).

Мікозному обстеженню підлягало 60 пацієнтів з основними захворюваннями: контактним алергійним дерматитом, гострою кропив'янкою, псоріазом, піодермією, мікробною екземою, хронічною екземою, токсикодермією, червоним пласким лишаям, оперізуючим лишаям, коростою, педикульозом.

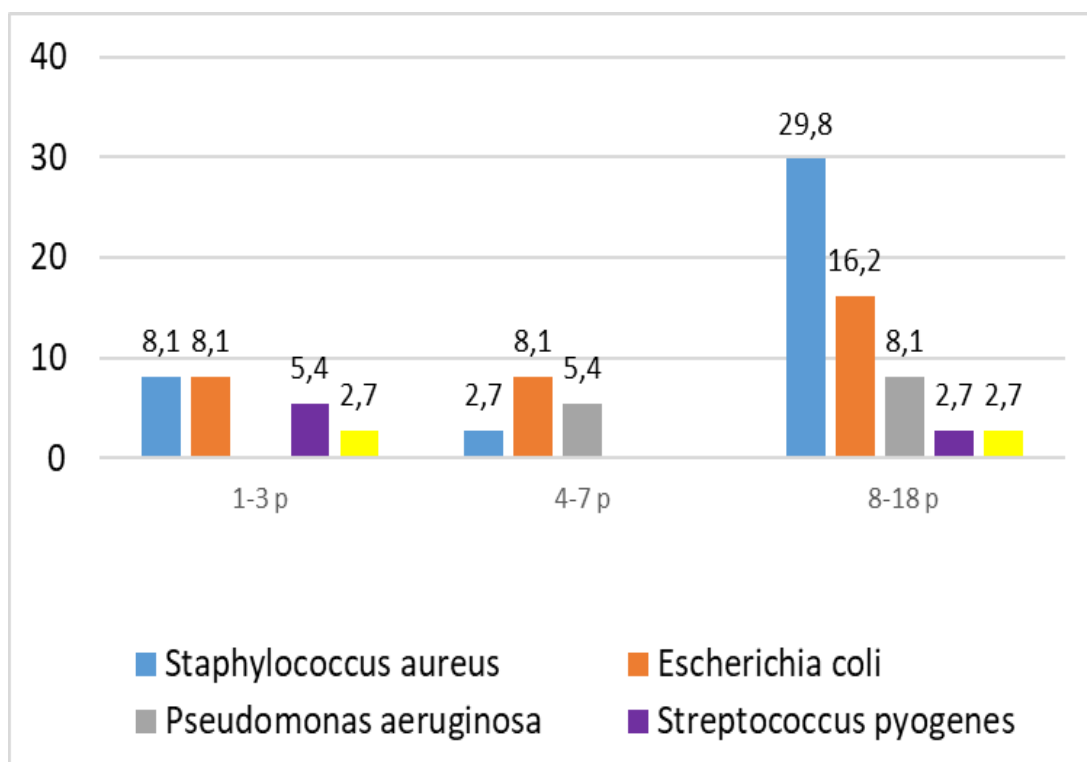


Рисунок 3.3. Частота (%) виявлення збудників МЗЗ у дітей залежно від віку

Зазначені запальні захворювання ускладнювалися оніхомікозом, руброфітією стоп, епідермофітією й мікозами, спричиненими *Candida albicans* й *Trichophyton spp.* (рис. 3.4).

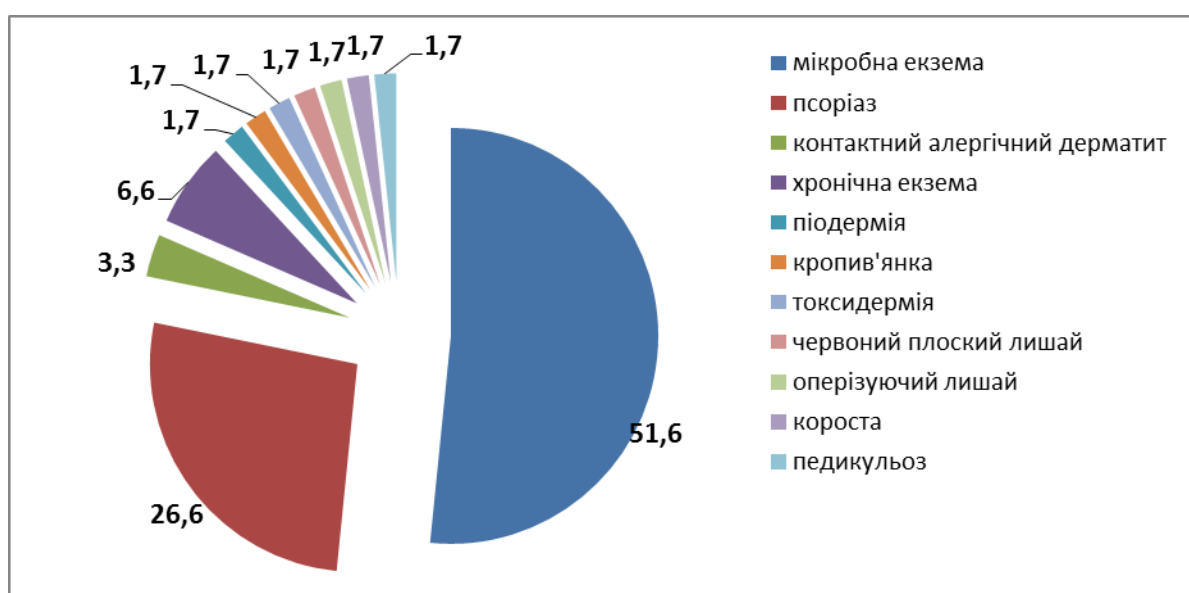


Рисунок 3.4. Відсоток випадків основних захворювань, що ускладнюються мікозними інфекціями, у пацієнтів всіх вікових груп

При виявленні основних патогенів (рис. 3.5), які зумовлюють виникнення мікозів, було висіяно 12 штамів *Candida albicans* (20% випадків) й 48 штамів *Trichophyton spp.* (80% випадків), з них 81,2% - *Trichophyton rubrum*; 14,6% - *Trichophyton mentagrophytes* й *Trichophyton concentricum* – 4,2% випадків серед усіх ускладнень у пацієнтів.

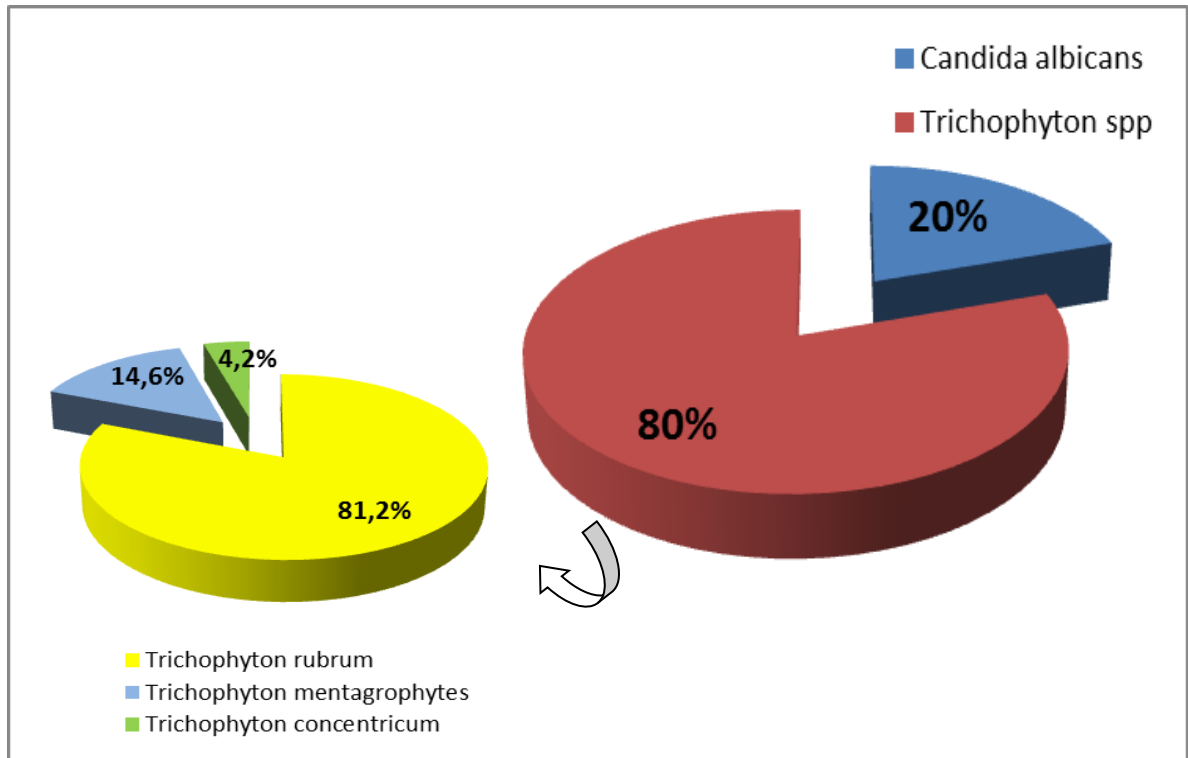


Рисунок 3.5. Частота (%) виявлення збудників мікозів у пацієнтів усіх вікових груп

Пацієнти I вікової групи мали основний діагноз (рис.3.6): мікробна екзема (46,7% випадків), що ускладнювалась епідермофітією та оніхомікозом, спричиненими *Candida albicans* (6,7% й 20% відповідно) й руброфітією (20%), зумовленою *Trichophyton rubrum*. А також у 40% випадків встановлювався діагноз псоріаз, що ускладнювався руброфітією стоп. Серед інших провідних захворювань слід відмітити: контактний алергійний дерматит та піодермію (по 6,7% випадків), які ускладнювались епідермофітією стоп, спричиненою *Candida albicans* й *Trichophyton rubrum*. Таким чином, провідними

збудниками мікологічних ускладнень у пацієнтів I вікової групи були *Candida albicans* (26,7% випадків) й *Trichophyton rubrum* (73,3% випадків).

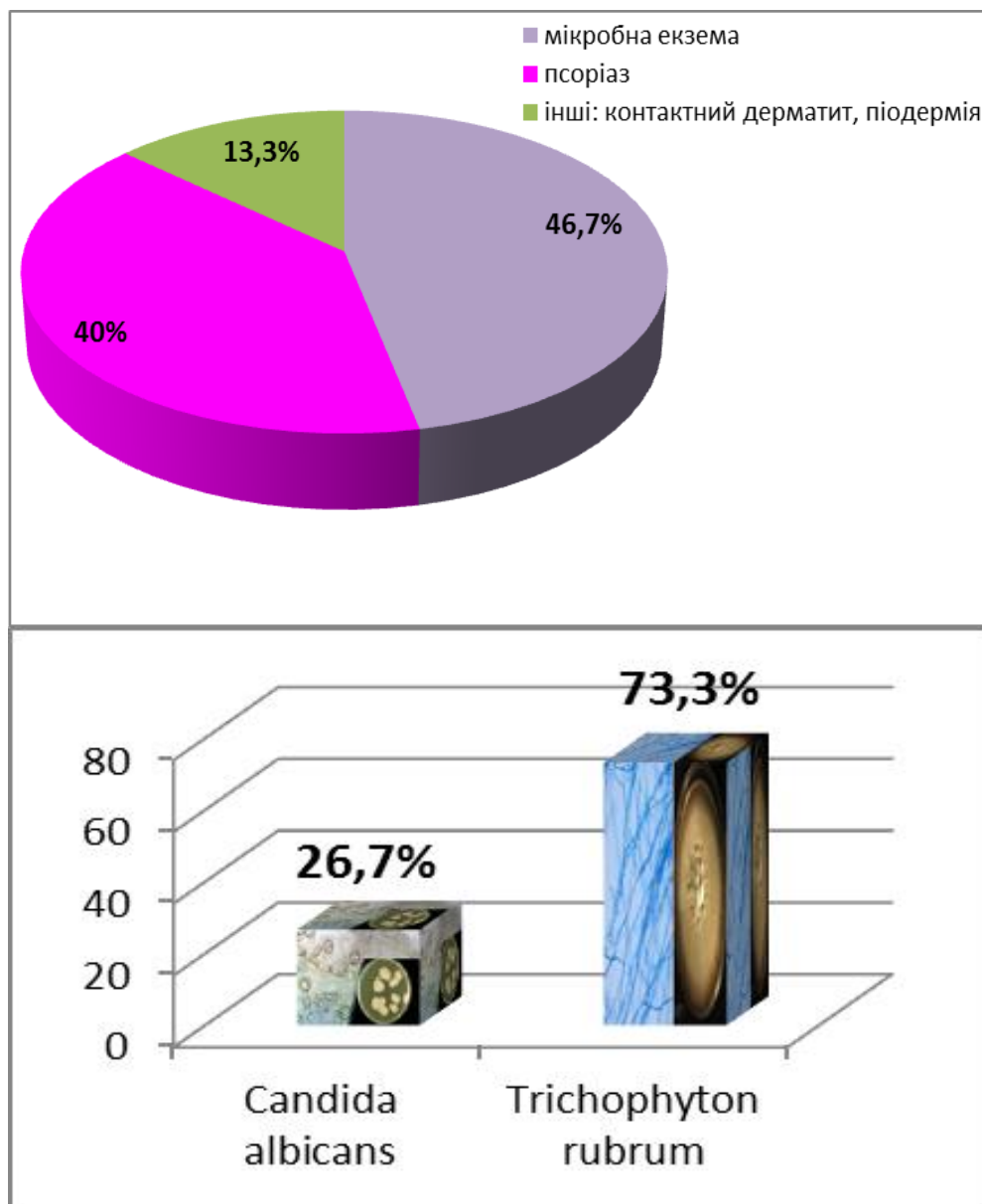


Рисунок 3.6. Провідні захворювання, що ускладнювалися мікозною патологією у пацієнтів I вікової групи

Провідними захворюваннями, що ускладнювалися мікозною патологією у пацієнтів II вікової групи були: мікробна екзема (50% випадків), псоріаз (35% випадків) та інші (15% випадків), такі як хронічна екзема, червоний плоский лишай й токсидермія (рис. 3.7).

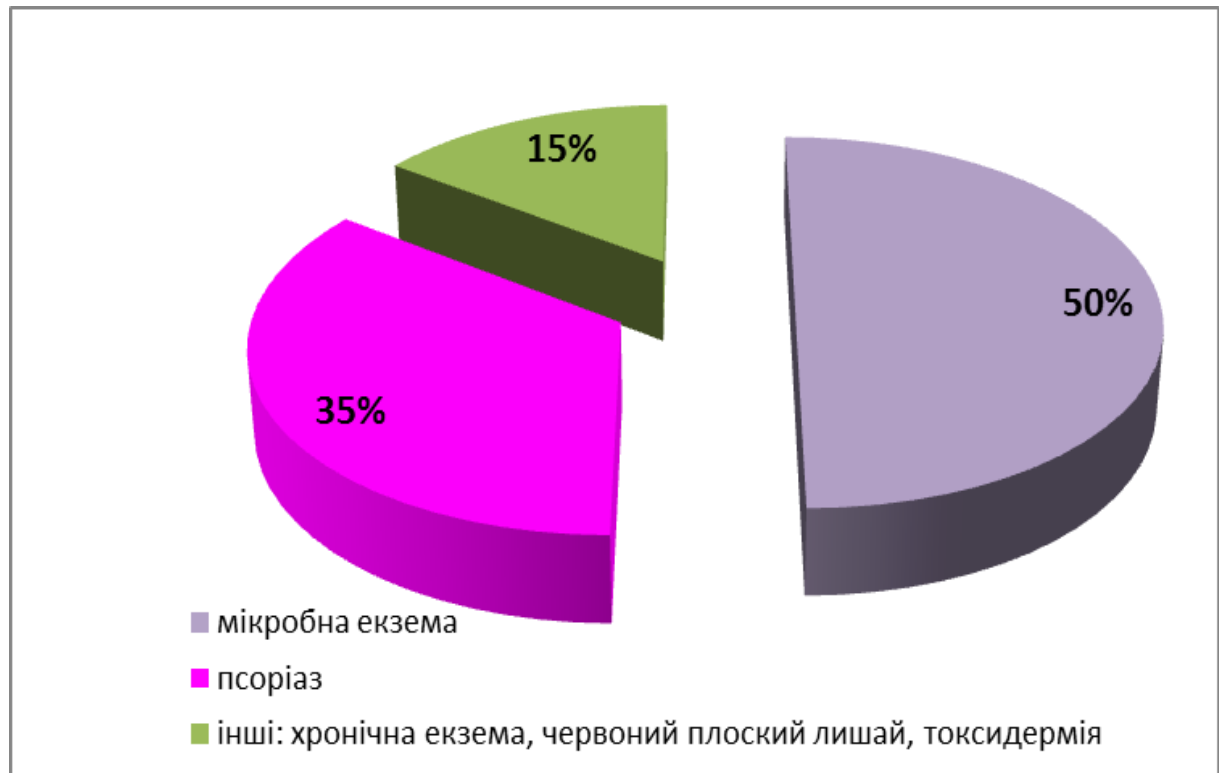


Рисунок 3.7. Провідні захворювання, що ускладнювалися мікозною патологією у пацієнтів II вікової групи

У пацієнтів II вікової групи з основним діагнозом «мікробна екзема» виникали ускладнення, такі як руброфітія стоп у 35% випадків, спричинена *Trichophyton rubrum*; епідермофітія, спричинена *Trichophyton concentricum* – у 5% випадків; оніхомікоз, спричинений *Candida albicans* – у 10% випадків. При псоріазі у пацієнтів II вікової групи, як мікозні ускладнення реєструвалися: у 20% випадків руброфітія, спричинена *Trichophyton rubrum*, у 10% випадків спостерігався дерматомікоз, спричинений *Trichophyton mentagrophytes*, у 5% випадків – епідермофітія, спричинена *Candida albicans*. У пацієнтів на фоні хронічної екземи виникав оніхомікоз, спричинений *Candida albicans* (5%); а на фоні червоного плоского лишая та токсикодермії виникав рубромікоз, спричинений *Trichophyton rubrum*.

У пацієнтів III вікової групи реєструвалися такі провідні захворювання: у 56% випадків мікробна екзема (рис.3.8), що ускладнювалася мікозом шкіри, спричиненим *Trichophyton mentagrophytes*, епідермофітією, спричиненою

Trichophyton concentricum, руброфітією, спричиненою *Trichophyton rubrum*, оніхомікозом, спричиненим *Candida albicans*; у 12% випадків – псоріаз, що ускладнювався дерматофітозом, зумовленим *Trichophyton mentagrophytes* й оніхомікозом, зумовленим *Candida albicans* та у 32% випадків – інші захворювання, зокрема оперізуючий лишай, контактний дерматит, кропив'янка, короста, педикульоз, що ускладнювалися руброфітією, а хронічна екзема – руброфітією й дерматофітозом, зумовленим *Trichophyton mentagrophytes*.

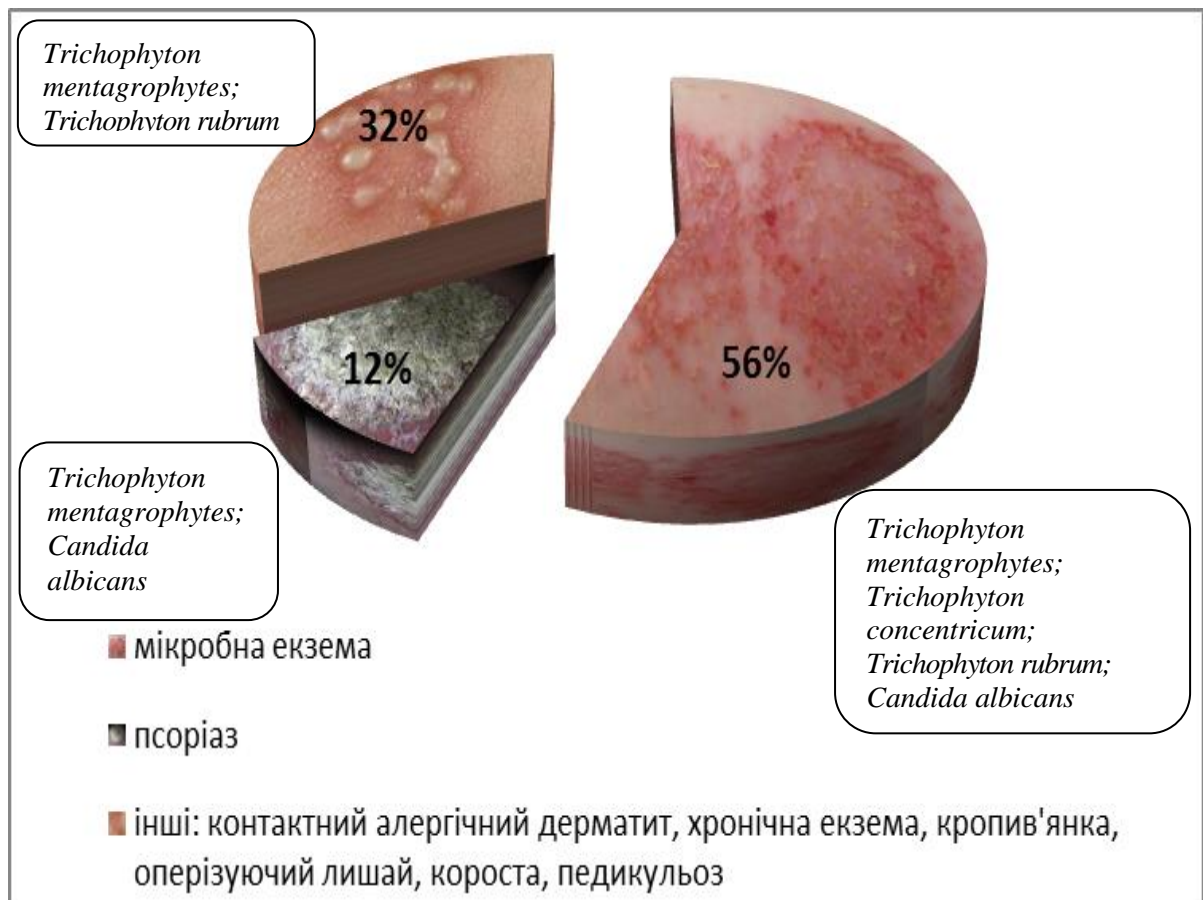


Рисунок 3.8. Основні захворювання, що ускладнювалися мікозною патологією у пацієнтів III вікової групи

Таким чином, провідними збудниками мікробно-запальних захворювань у дітей були: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes* й *Klebsiella pneumoniae*, а у дорослих мікозні ускладнення викликали: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton concentricum* й *Candida albicans*.

Висновки до розділу 3:

1. Визначено, що серед мікробно-запальних захворювань у дітей найчастіше встановлений діагноз «апендицит» (24,3% випадків); у 21,2% випадках – «абсцес», по 9,1% випадків встановлено діагноз «лімфаденіт», «перитоніт», «фурункульоз», «пієлонефрит», у 6,1% випадках – виявлено післяопераційні гнійно-запальні ускладнення й по 3% випадків гідраденіту, кисти, карбункульозу, парапроктиту.

2. Виявлено 37 штамів бактерій: *Staphylococcus aureus* – 15 штамів (40,6%), *Escherichia coli* – 12 штамів (32,4%), *Pseudomonas aeruginosa* - 5 штамів (13,5%), *Streptococcus pyogenes* – 3 штами (8,1%) й *Klebsiella pneumoniae* – 2 штами (5,4%).

3. Найбільший відсоток випадків (60,6%) мікробно-запальних захворювань реєструвався в групі дітей від 8 до 18 років, 24,2 % випадків ГЗЗ реєструвалися у групі дітей від 1 до 3 років та 15,2% випадків – у групі дітей від 4 до 7 років.

4. У віковій категорії дітей від 1 до 3 років переважали: пієлонефрити, зумовлені *Escherichia coli* (22,2%) й *Streptococcus pyogenes* (11,1%); у дітей середньої вікової категорії найчастіше зустрічалися апендицити, спричинені *Escherichia coli* й *Pseudomonas aeruginosa* (по 33,3%), а у дітей старшої вікової категорії – апендицити, перитоніти, абсцеси, фурункульози, лімфаденіти, спричинені *Staphylococcus aureus* (50%), *Escherichia coli* (27,2%), *Pseudomonas aeruginosa* (13,6%), *Klebsiella pneumoniae* (4,6%) й *Streptococcus pyogenes* (4,6%).

5. Виявлені основні патогени, які зумовлюють мікозні ускладнення у дорослих зі шкірною патологією: 12 штамів *Candida albicans* (20% випадків) й 48 штамів *Trichophyton spp.* (80% випадків), з них 81,2% - *Trichophyton rubrum*; 14,6% - *Trichophyton mentagrophytes* й *Trichophyton concentricum* – 4,2% випадків серед всіх ускладнень у пацієнтів.

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ НАНОЧАСТИНОК Ag й Cu, ІМПРЕГНОВАНИХ У ПОЛІЕТИЛЕН ВИСОКОГО ТИСКУ Й У НЕТКАНИЙ МАТЕРІАЛ НА ОСНОВІ ВОВНИ І СИНТЕТИЧНОГО ПОЛІЕСТЕРНОГО ВОЛОКНА ПОЛІЕТИЛЕНТЕРЕФТАЛАТУ, НА МІКРООРГАНІЗМИ, ЗБУДНИКИ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ

4.1. Спосіб одержання мікробіологічно стійкого поліетилену із наночастинками срібла для виготовлення виробів медичного застосування

Фахівцями доведено, що важкі метали чинять токсичну дію на мікроорганізми [21]. Катіони важких металів легко взаємодіють з різними електрон-донорними групами в складі багатьох органічних сполук з утворенням комплексів з гідроксильними, карбоксильними, фосфатними й аміногрупами, а також ковалентних зв'язків з сульфгідрильними групами білків [78;83;96;109;110]. Таким чином, токсична дія важких металів має неспецифічний характер, тому вони здатні з'єднуватися з білками, нуклеотидами, ко-ферментами, фосфоліпідами, порфіринами, тобто практично з усіма типами речовин, що беруть участь у метаболізмі клітин.

Крім того, взаємодіючи з угрупованнями активного центру ферментів мікроорганізмів або заміщаючи в них окремі іони, важкі метали викликають інгібіцію їх активності. Тому першим етапом дослідження було одержання мікробіологічно стійкого поліетилену з частинками наносрібла. Надійність полімерних виробів медичного і технічного призначення визначається їх стійкістю до дії зовнішнього середовища, складником якого є мікроорганізми, зокрема гриби, бактерії та інш.

Дія на об'єкти медичного призначення мікроорганізмів – деструкторів (біофактори, біодеструктори) викликає їх ушкодження (біоушкодження, мікробіологічні ушкодження), зміну структурних, функціональних

характеристик, майже руйнування. Мікробіологічні ушкодження полімерних матеріалів виникають в умовах експлуатації, що призводить в медицині до токсичної дії медичних виробів й до відмов та несправностей окремих медичних приладів. Пошкодження виробів з поліетилену внаслідок дії мікроорганізмів має однакові ознаки, незалежно від галузі експлуатації – обростає пліснявою, стає шорсткою, покривається мозаїчно-коричневими плямами.

Використання біоцидів у складі пластиків має на меті санітарно-гігієнічні й профілактичні цілі. У медичних установах позитивно зарекомендували себе полімерні ручки, деталі медичного обладнання, антисептичні устилки. Вироби, які мають антисептичні властивості й зберігають їх тривалий час, запобігають поширенню інфекцій у лікарняних закладах. Ураховуючи вищенаведене актуальним заданням профілактичної медицини є надання матеріалам і виробам з них антимікробних властивостей.

Відомі способи надання мікробіологічної стійкості полімерним матеріалам наступними шляхами: перший - введенням до складу полімерних матеріалів компонентів з антимікробними властивостями – саліциланіліду, 8-оксихіноліну міді, 2-оксидифенілнітрофенолу, тетрахлорфеноляту натрію, трилану (4, 5 циклогексиламід), миш'як і олововмісних сполук [32], але зазначений спосіб, окрім можливості надання антимікробних властивостей синтетичним полімерам, є токсичними, а також не забезпечують тривалої антимікробної дії. Другий шлях - одержання полімер-композитного складу, що вміщує стабілізовані нетоксичним полімером наночастинки міді [21]. Цей спосіб також забезпечує надання антимікробних властивостей полімерам, але має багато обмежень, як зазначають самі автори: діаметр частинок не більше 30 нм, форма частинок – сферична або близька до сферичної, фазовий стан – колоїдний розчин. Спосіб характеризується складним апаратурним оформленням, потребує технології наявності інертних газів, складністю і тривалістю синтезу й труднодоступністю речовин, що використовуються. Третій - введення у склад кополімеру гуанідинвмісних добавок, синтезованих

з використанням четвертинних амонієвих солей діаллільного ряду. Спосіб забезпечує біоцидну дію щодо грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, але має недоліки, як-от: складний синтез, токсичність компонентів. і змивається водою з поверхні виробів, тому має низьку надійність [24]. Відомий метод одержання мікробіологічно стійкого поліетилену [10], що включає обробку надвисокомолекулярного поліетилену розчином наносрібла в органічному розчиннику (етиленгліколь) з подальшим виділенням продукту з розчину та утворенням колоїдного розчину всередині матриці надвисокомолекулярного поліетилену шляхом проведення таких операцій: введенням порошка надвисокомолекулярного поліетилену в $C_1 - C_2$ алкогольний розчин срібних солей жирних кислот, що мають загальну формулу $C_nH_{2n-1}O_2Ag$, де $n=12, 14, 16, 18$ і концентрацію 10^{-3} моль/л. Утворену реакційну суміш інтенсивно перемішують протягом 3-4 годин при швидкості обертів 500 об./хв. при 20-50⁰С. Після цього продукт виділяють фільтрацією, промивають водою і сушать при 105-200⁰С. Як солі застосовують срібляні солі пальмітинової, лауринової, стеаринової і меристинової кислоти, за рахунок чого наночастинки срібла розподіляються по всій поверхні. Автори рекомендують цей спосіб застосовувати для виготовлення біоцидних матеріалів у лакофарбовій і медичній галузях. Спосіб дозволяє отримати поліетилен з антимікробними властивостями, але йому притаманні такі суттєві недоліки: громоздкість способу, яка обумовлена потребою великої кількості технологічних операцій і хімічних реактивів, що ускладнює процес; наночастинки срібла розподіляються тільки на поверхні матеріалу і не можуть проникнути в його об'єм, що знижує антимікробну дію такого поліетилену.

Тому з метою спрощення технологічного процесу одержання поліетилену з антимікробними властивостями і забезпечення розподілу частинок наночастинок срібла у всьому об'ємі матеріалу було проведено дослідження щодо одержання поліетилену з антимікробними властивостями, що включає змішування поліетилену з наночастинами срібла, який

відрізняється тим, що поліетилен попередньо обробляють 1% вазеліновою олією від маси поліетилену, суміш змішують протягом 30-50 хв при кімнатній температурі, після чого до складу суміші вводять срібло у вигляді наночастинок і одержану суміш змішують ще 30-60 хв. при кімнатній температурі, після чого одержану суміш гранулюють екструзією при температурі 160-190°C [38].

Принциповою прикметною рисою цього розроблення є те, що поліетилен попередньо обробляється незначною кількістю вазеліновою олією. При чому, поліетилен і вазелінова олія мають високу термодинамічну спорідненість, завдяки чому на поверхні гранул або порошку поліетилену утворюється тонка плівка, що притягує до себе наночастинок срібла, які рівномірно розподіляються по всій поверхні поліетилену, після чого суміш гранулюють. При грануляції відбувається інтенсивне змішування поліетилену з наночастинами срібла, завдяки чому наночастинок срібла рівномірно розподіляються у розтопі по всьому об'єму поліетилену, що забезпечує стійку антимікробну дію.

З іншого боку, змішані з розтопом наночастинок срібла забезпечують стабільність досягнутої антимікробної дії протягом усього терміну експлуатації, оскільки з об'єму виробів виключається міграція наночастинок срібла.

Таким чином, попередня обробка гранул або порошку поліетилену вазеліновою олією забезпечує рівномірне розподілення наночастинок срібла в розтопі полімеру у всьому об'ємі матеріалу, забезпечуючи стійку антимікробну дію поліетилену.

З іншого боку, при одержанні поліетилену запропонованим способом значно зменшується чисельність технологічних операцій виготовлення поліетилену з антимікробною дією, а також зникає необхідність застосування значної кількості хімічних реагентів. Взаємозв'язок і взаємообумовленість вищенаведених процесів дозволяє вирішити поставлене завдання.

4.2. Визначення впливу наночастинок Ag, імпрегнованих у виробі з поліетилену високого тиску, на клінічні й референтні штами мікроорганізмів

На сьогодні активно досліджуються питання, пов'язані з впливом наночастинок металів на мікроорганізми, але зовсім не досліджено вплив наночастинок Ag та Cu на здатність до формування основного фактору патогенності мікроорганізмів та захисту від агресивного зовнішнього середовища – біоплівки. Отже, метою цього дослідження було визначення дії наночастинок Ag, імпрегнованих у виробі з поліетилену високого тиску, на планктонні та біоплівкові форми існування мікроорганізмів.

У результаті дослідження щодо визначення антибактеріального ефекту імпрегнованих наночастинок Ag у катетер з поліетилену високого тиску (рис.4.1) на клінічні й референс-штами диско-дифузійним методом визначено, що чутливість мікроорганізмів змінюється залежно від довжини зразка (рис.4.2): найбільші значення зони пригнічення росту спостерігались у *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pyogenes* при довжині зразка від 1 до 6 мм становлять: *Staphylococcus aureus* – $19,7 \pm 0,23$ – $22,7 \pm 0,24$ мм, а *Streptococcus pyogenes* $18,7 \pm 0,29$ – $22,5 \pm 0,25$ мм.

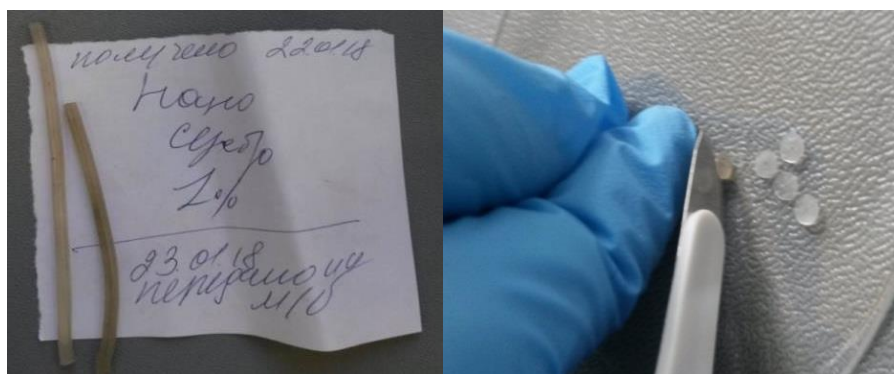


Рисунок 4.1. Катетер з поліетилену високого тиску, в який імпрегновано наночастинок Ag

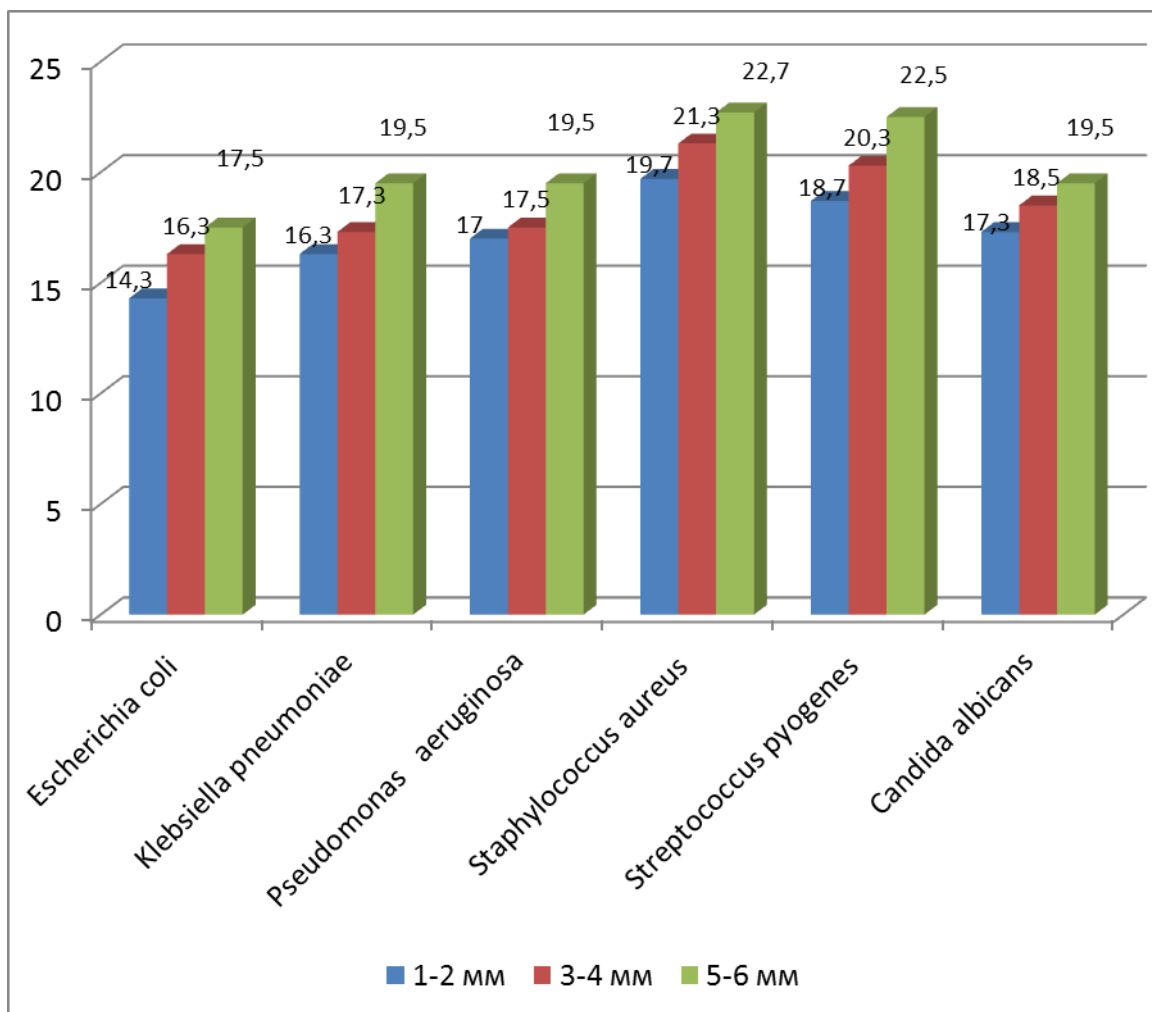


Рисунок 4.2. Визначення чутливості штамів до наночастинок Ag, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску диско-дифузійним методом (методом лунок) на чашках Петрі

При довжині зразка 5-6 мм – зона затримки росту мікроорганізмів та бактеріолізу (рис.4.3) усіх дослідних мікроорганізмів становила від $17,5 \pm 0,9$ мм (*Escherichia coli*) до 22,7 мм (*Streptococcus pyogenes*).

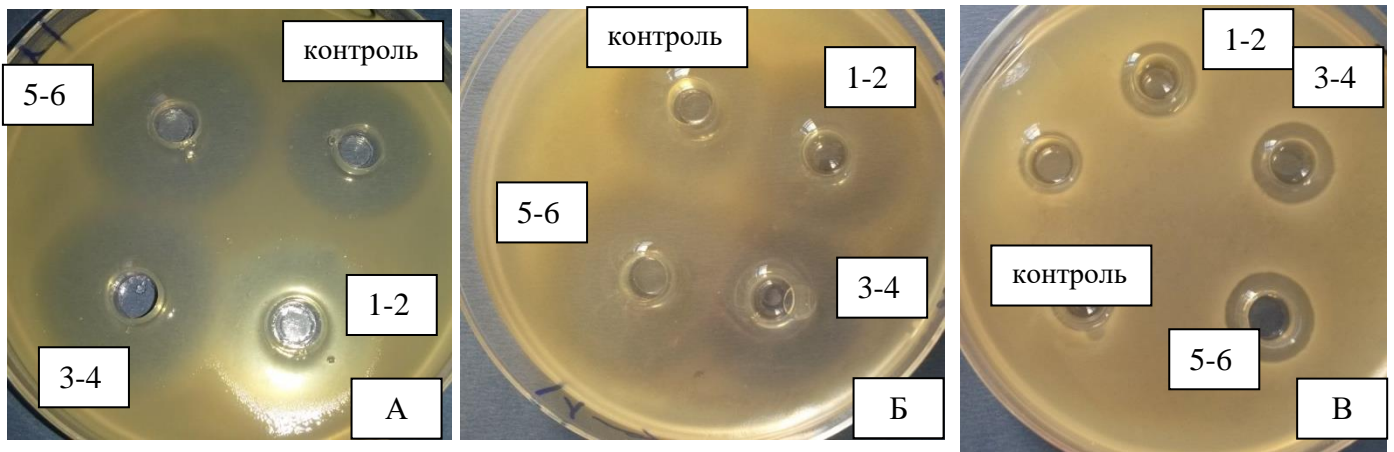


Рисунок 4.3. Зони бактеріолізу *Staphylococcus aureus* (А), *Klebsiella pneumoniae* (Б), *Escherichia coli* (В) (визначення чутливості *Staphylococcus aureus* до наночастинок Ag, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, методом лунок)

При визначенні чутливості клінічних й референс-штамів до наночастинок Ag, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, методом серійних розведень було визначено, що дослідні штами у кількості 10^4 - 10^6 КУО/мл були чутливі до дії наночастинок Ag, але при концентрації 10^8 КУО/мл та більше усі штами виявились стійкими до зразків різної довжини (рис.4.5).

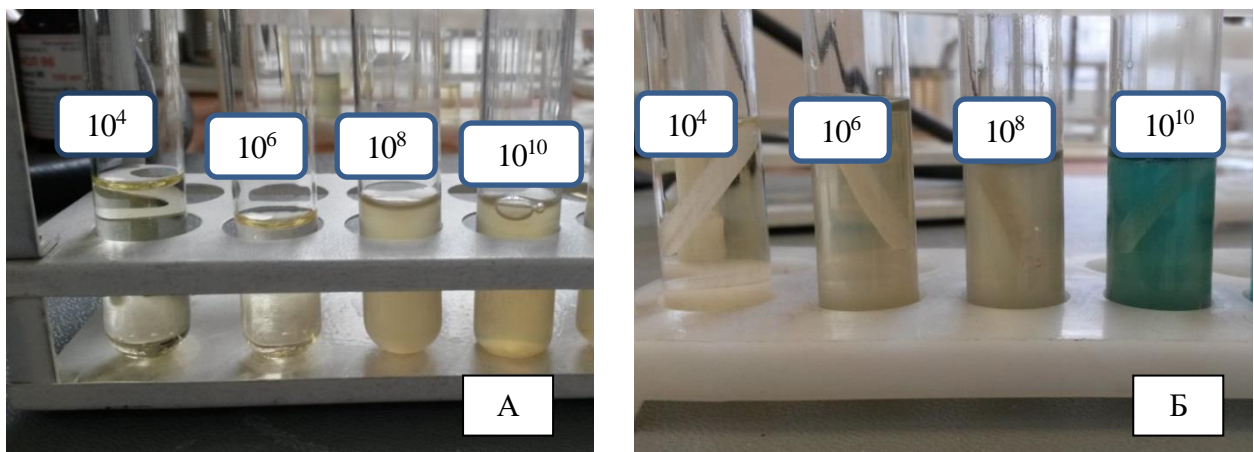


Рисунок 4.5. Антибактеріальний ефект наночастинок Ag, імпрегнованих у катетер, на *Staphylococcus aureus* (А) та *Pseudomonas aeruginosa* (Б)

При визначенні дії наночастинок Ag, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, на здатність клінічних й тест-штамів

мікроорганізмів до формування біоплівок та на добові біоплівки використовували якісний та кількісний методи оцінки. Для отримання біоплівки на склі (якісний метод) використовували стерильні полімерні чашки Петрі, діаметром 40 мм. У кожену чашку поміщали по 4 мл бульйону Мюллера-Хінтона і вносили добову культуру тест-штамів мікроорганізмів. Інкубували протягом 24 годин при + 37 °С (рН = 7,2-7,4). Після інкубації поживне середовище зливали, двічі ополіскували поверхню чашок розчином Хенкса (по 2 мл), фіксували 10% розчином формаліну, висушували, забарвлювали 1% розчином кристалвіолету і промивали дистильованою водою .

Мікроскопія препаратів проводилася за допомогою мікроскопа Granum з масляною імерсією (рис.4.6). Цифрові зображення бактерій і їх біоплівки отримували за допомогою відеокамери (відеоокуляра) ToprCam 3.1 MP і зберігали в форматі jpeg.



Рисунок 4.6. Отримання біоплівки мікроорганізмів на склі

Аналіз отриманих результатів щодо здатності формування біоплівки планктонними клітинами мікроорганізмів за дії наночастинок Ag,

імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, встановив, що здатність до формування біоплівки знижується у 3,5 раза у дослідних штамів *Escherichia coli*, у 5,5 раза у штамів *Klebsiella pneumoniae*, у 3,8 раза у штамів *Pseudomonas aeruginosa*, у 3,3 раза у штамів *Staphylococcus aureus*, у 3,8 раза у штамів *Streptococcus pyogenes* та у 3,4 раза у штамів *Candida albicans* (рис. 4.7) порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок срібла (рис. 4.8).

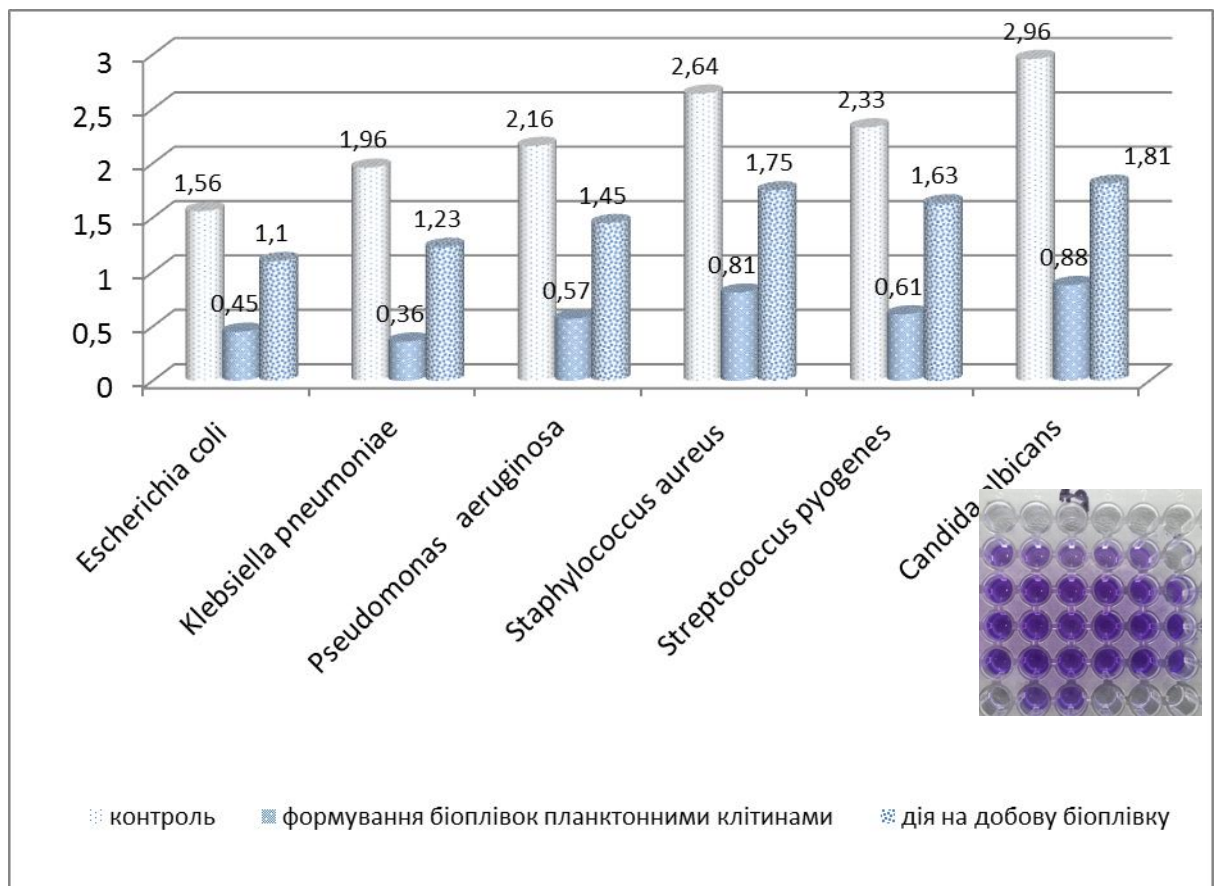


Рисунок 4.7. Вплив наночастинок Ag, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, на здатність до утворення біоплівки планктонними клітинами мікроорганізмів та на сформовані добові біоплівки

Примітка: значення негативного контролю (оптична щільність поживного середовища) – 0,033 од.ощ.

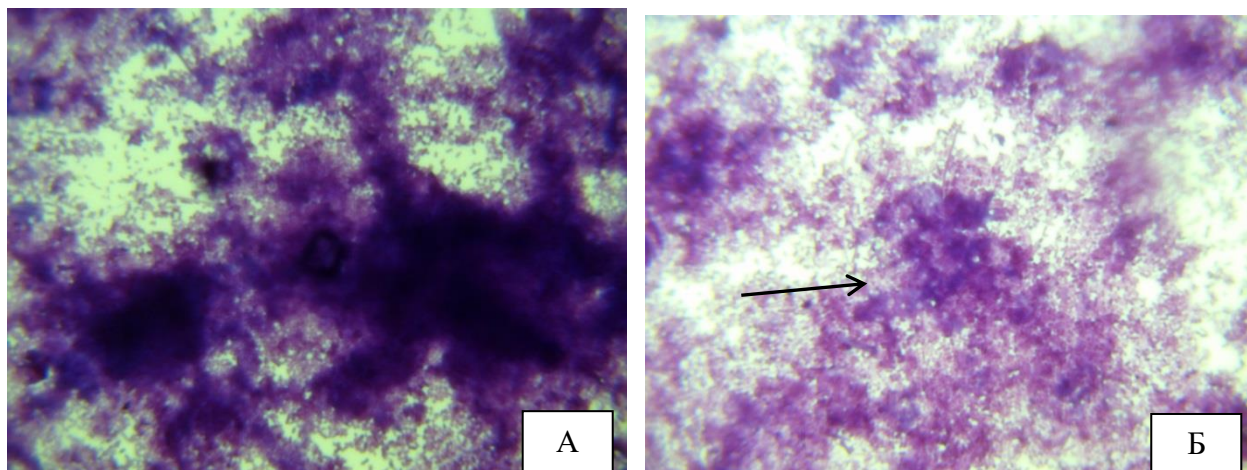


Рисунок 4.8. Формування біоплівки *Klebsiella pneumoniae* (контроль (А) та за дії на планктонні клітини наночастинок Ag, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску (Б). Світлова мікроскопія

Під час оцінювання результатів, отриманих після визначення дії наночастинок Ag, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, на сформовані добові біоплівки мікроорганізмів, було встановлено дезорганізацію біоплівок дослідних штамів мікроорганізмів (рис. 4.9).

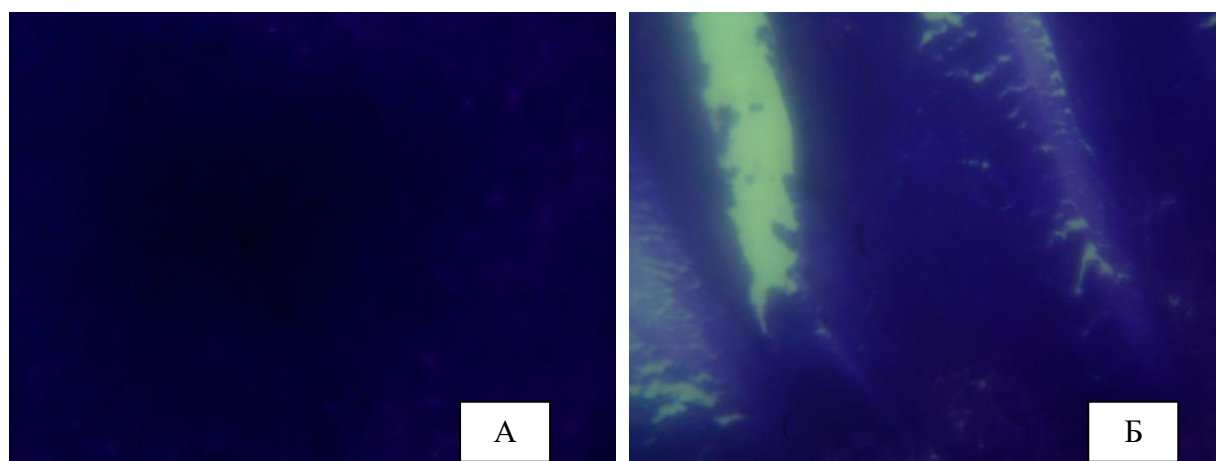


Рисунок 4.9. Добова біоплівка (А) *Staphylococcus aureus* (контроль) та дезорганізація біоплівки *Staphylococcus aureus* за дії НЧ срібла (Б)

А також виявлено порушення цілісності моношару біоплівки та зниження показника щільності: у 1,4 раза у штамів *Escherichia coli* та *Streptococcus pyogenes*, у 1,5 раза у штамів *Pseudomonas aeruginosa* та у штамів *Staphylococcus aureus*, у 1,6 раза у штамів *Klebsiella pneumonia* та *Candida albicans* порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок срібла.

Таким чином, у результаті проведеного дослідження впливу наночастинок Ag, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, визначено концентраційні закономірності інгібуючої дії наночастинок срібла на планктонні форми існування мікроорганізмів і формування біоплівок. Показано, що наночастинки Ag, імпрегновані в катетер з поліетилену високого тиску, викликають руйнування (дезорганізацію, деградацію) добових біоплівок і загибель клітин у них.

4.3. Визначення антибактеріального ефекту наночастинок Ag, імпрегнованих у нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, на клінічні й референтні штами мікроорганізмів

Під час аналізу отриманих результатів щодо визначення антибактеріального ефекту імпрегнованих наночастинок Ag у нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, на клінічні й референс-штами диско-дифузійним методом виявлено, що чутливість мікроорганізмів змінюється залежно від довжини зразка (рис.4.10): найбільші значення зони пригнічення росту спостерігались у *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pyogenes* при довжині зразка від 5 до 6 мм; довжина зразка не впливає на зміну чутливості до наночастинок Ag, імпрегнованих у нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, у дослідних штамів *Escherichia coli*.

При довжині зразка 1-2 мм – зона затримки росту мікроорганізмів та бактеріолізу у грамнегативних мікроорганізмів становила в середньому $17,3 \pm 0,6$ мм, а грампозитивних – $20,3 \pm 0,4$ мм (рис. 4.11). При довжині зразка 3-4 мм – зона затримки росту мікроорганізмів та бактеріолізу у грамнегативних мікроорганізмів становила в середньому $18,7 \pm 0,2$ мм, а грампозитивних – $21,7 \pm 0,4$ мм; при довжині зразка 5-6 мм – зона затримки росту мікроорганізмів та бактеріолізу у грамнегативних мікроорганізмів становила в середньому $20,0 \pm 0,2$ мм, а у грампозитивних – $23,0 \pm 0,5$ мм.

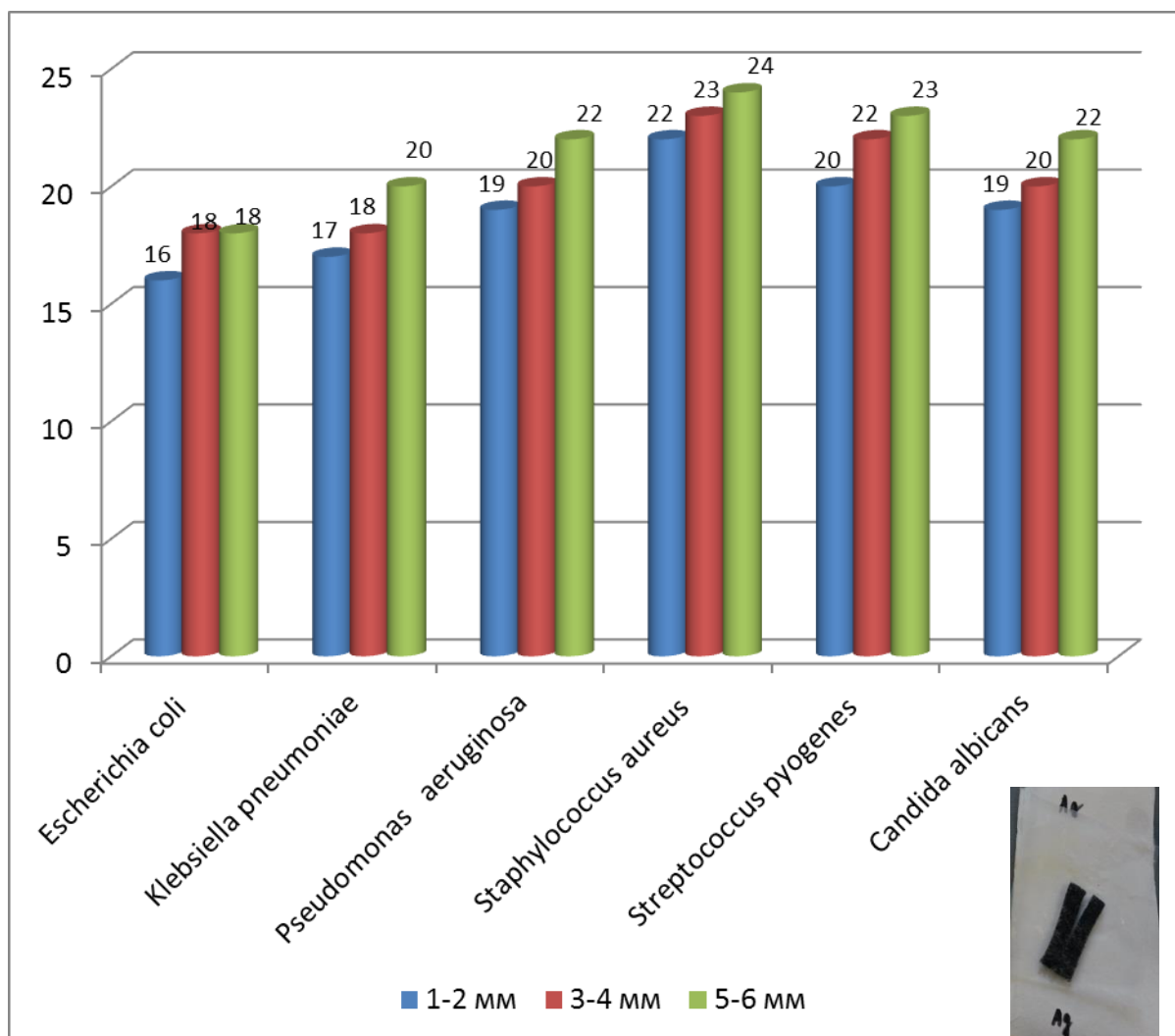


Рисунок 4.10. Визначення чутливості штамів до наночастинок Ag, імпрегнованих у нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, диско-дифузійним методом (меток лунок) на чашках Петрі

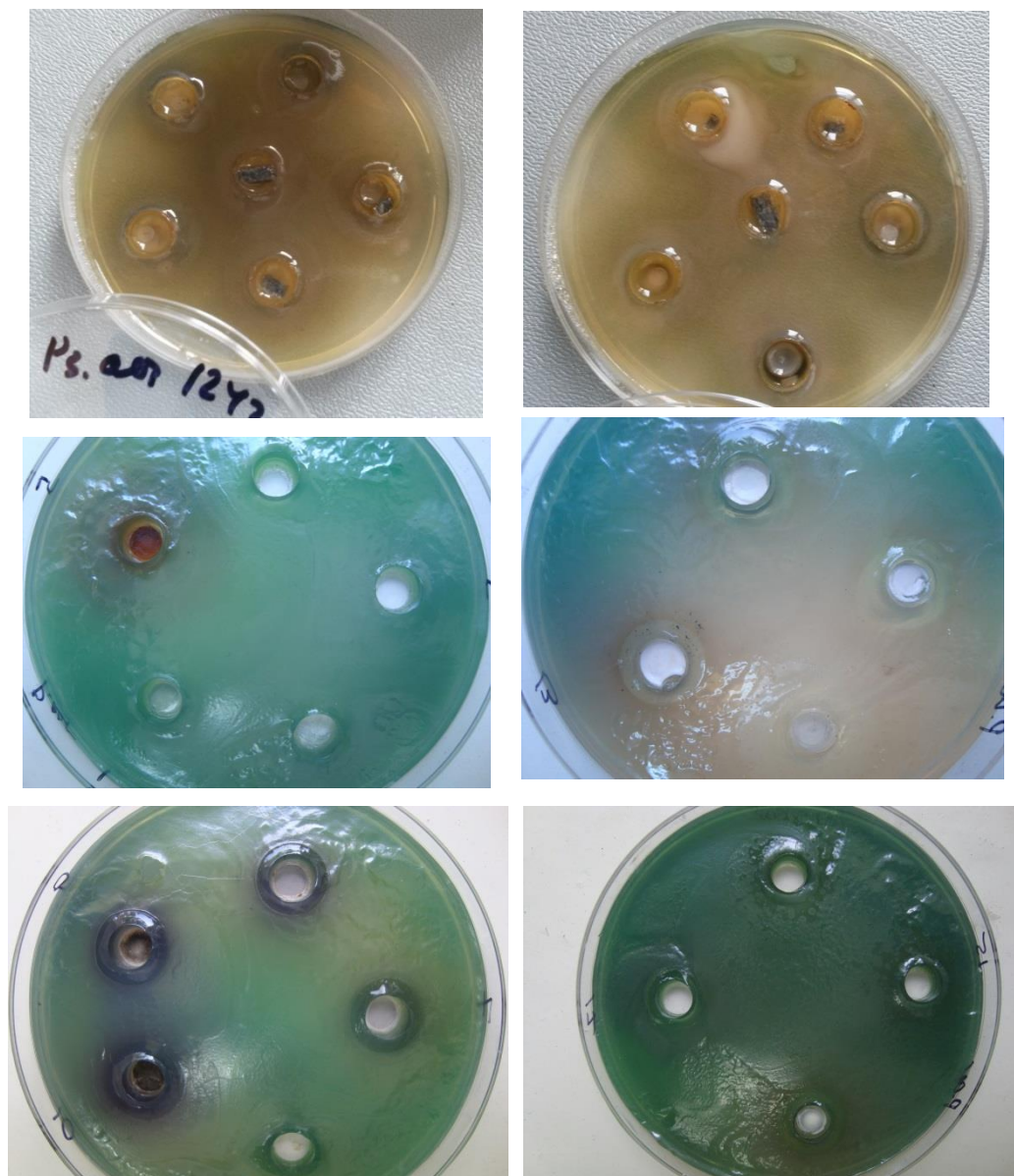


Рисунок 4.11. Дія наночастинок Ag, імпрегнованих у нетканий матеріал на основі вовни і синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, на клінічні штами *Pseudomonas aeruginosa* (зразки №1-5 порівняно з контролем – зразок №6)

При визначенні чутливості клінічних й референс-штамів до дії наночастинок Ag, імпрегнованих у нетканий матеріал на основі вовни і синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, методом серійних розведень було виявлено, що дослідні штами у кількості 10^4 - 10^6 КУО/мл були чутливі до дії наночастинок Ag, крім *Pseudomonas aeruginosa*,

але при концентрації 10^8 КУО/мл та більше усі штами виявились стійкими до зразків різної довжини (табл.4.1, рис.4.12).

Таблиця 4.1

Визначення чутливості клінічних та референс-штамів мікроорганізмів до наночастинок Ag, імпрегнованих у нетканий матеріал на основі вовни

Мікроорганізми	Кількість, КУО/мл			
	10^4	10^6	10^8	10^{10}
<i>Escherichia coli</i>	+	+	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	+	+	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	-	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	+	+	-	-
<i>Candida albicans</i>	+	+	-	-

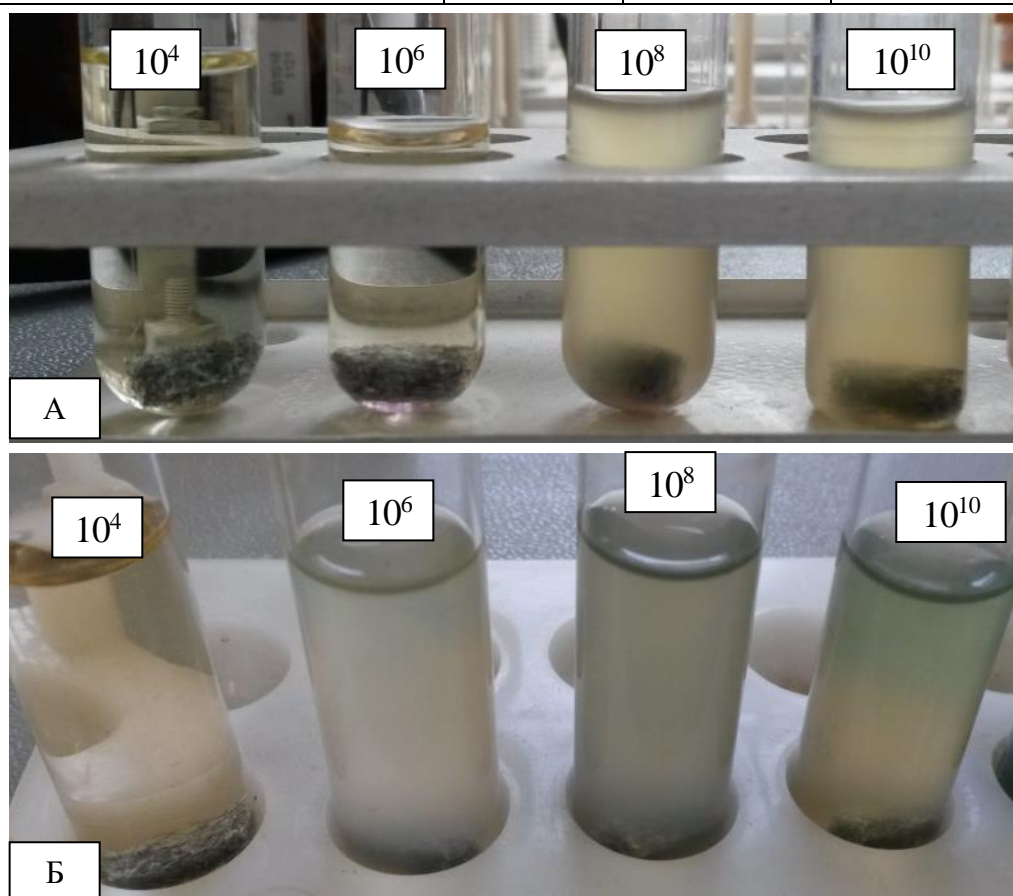


Рисунок 4.12. Антибактеріальний ефект наночастинок Ag, імпрегнованих у нетканий матеріал на основі синтетичного поліестерного волокна, на *Staphylococcus aureus* (А) та *Pseudomonas aeruginosa* (Б)

Аналізуючи отримані результати щодо здатності формування біоплівки планктонними клітинами мікроорганізмів за дії наночастинок Ag, імпрегнованих у нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, встановлено, що здатність до формування біоплівки знижується у 6,5 раза у дослідних штамів *Escherichia coli*, у 10,9 раза у штамів *Klebsiella pneumoniae*, у 5,7 раза у штамів *Pseudomonas aeruginosa*, у 4,6 раза у штамів *Staphylococcus aureus*, у 5,1 раза у штамів *Streptococcus pyogenes* та у 4,4 раза у штамів *Candida albicans* (рис. 4.13) порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок срібла (рис. 4.14).

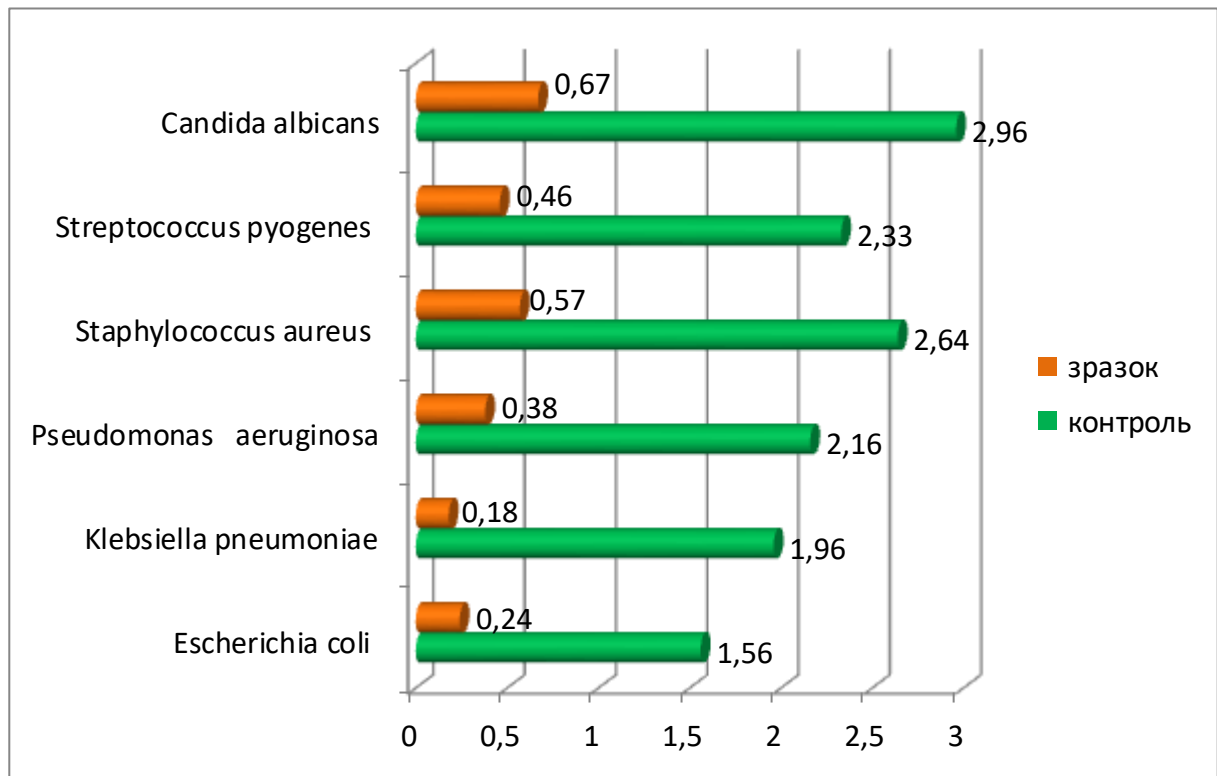


Рисунок 4.13. Вплив наночастинок Ag, імпрегнованих у нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, на здатність до утворення добових біоплівки планктонними клітинами мікроорганізмів

Примітка: значення негативного контролю (оптична щільність поживного середовища) – 0,033 од.ощ.

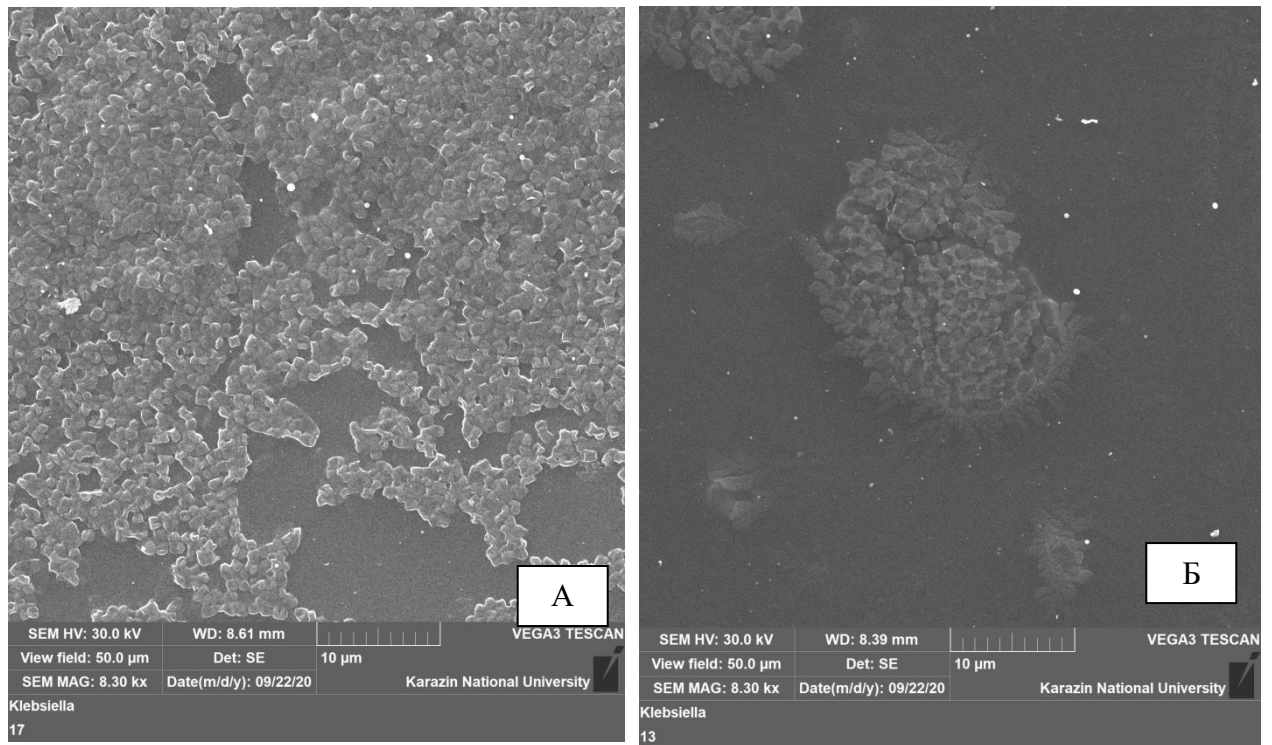


Рисунок 4.14. Формування біоплівки *Klebsiella pneumoniae* (контроль (А) та за дії на планктонні клітини наночастинок Ag, імпрегнованих у нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату (Б). Скануюча електронна мікроскопія

Оцінюючи результати, отримані після визначення дії наночастинок Ag, імпрегнованих у нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, на сформовані добові біоплівки мікроорганізмів, було встановлено зниження показника щільності: у 1,6 раза у штамів *Escherichia coli*; у 1,7 раза у штамів *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* та у штамів *Streptococcus pyogenes*; у 1,8 раза у штамів *Klebsiella pneumoniae* та у штамів *Staphylococcus aureus* порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок срібла. За допомогою світлової мікроскопії виявлено руйнування біоплівок дослідних штамів мікроорганізмів (рис. 4.15).

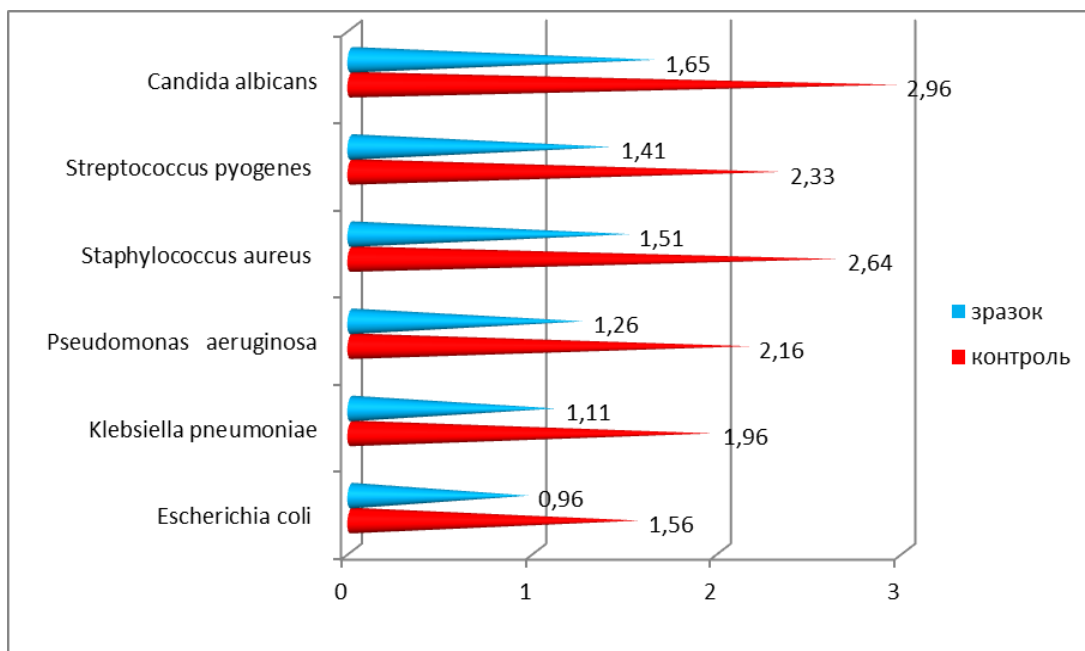


Рисунок 4.15. Вплив наночастинок Ag, імпрегнованих у нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, на сформовані добові біоплівки дослідних мікроорганізмів.

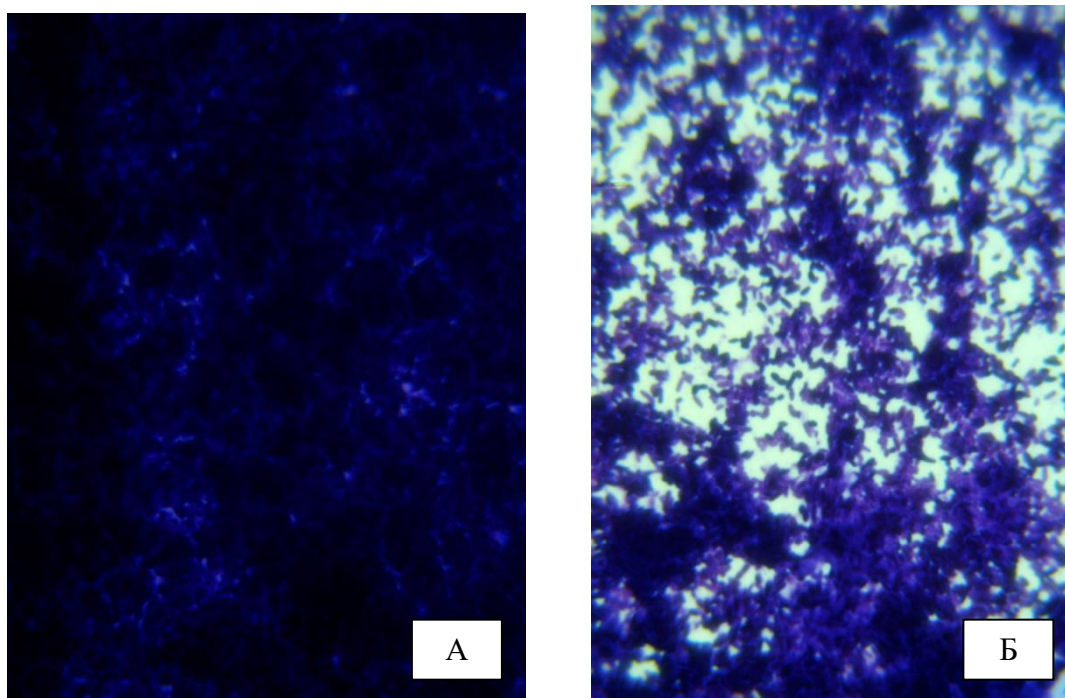


Рисунок 4.16. Добова біоплівка (А) *Pseudomonas aeruginosa* (контроль) та дезорганізація біоплівки *Pseudomonas aeruginosa* за дії наночастинок Ag, імпрегнованих у нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, (Б)

Таким чином, у результаті проведеного дослідження впливу наночастинок Ag, імпрегнованих у нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, визначено концентраційні закономірності інгібуючої дії наночасток срібла на планктонні форми існування мікроорганізмів і формування біоплівки, причому деструкція добових біоплівок і загибель планктонних клітин значно виражена порівняно з впливом наночастинок Ag, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску.

4.4. Визначення впливу наночастинок Cu, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску та в нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, на здатність тест-штамів мікроорганізмів до формування біоплівки та на добові біоплівки

Аналіз отриманих результатів щодо визначення антибактеріального ефекту наночастинок Cu, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску та у нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату (рис.4.17), на клінічні й референс-штами диско-дифузійним методом виявив, що, як і у випадках імпрегнації наночастинами Ag, чутливість мікроорганізмів змінюється залежно від довжини зразка: найбільші значення зони пригнічення росту спостерігались у штамів *Staphylococcus aureus* й *Candida albicans* при довжині зразка 5-6 мм, причому зона інгібіції становила $26,0 \pm 0,6$ мм при використанні зразків нетканого матеріалу на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, імпрегнованих Cu (рис.4.18).

Найвищі показники зони затримки росту серед грамнегативних бактерій спостерігались при довжині зразка від 5 до 6 мм у штамів *Klebsiella pneumoniae* за дії Cu - імпрегнованих у нетканий матеріал на основі

вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату (рис.4.19).

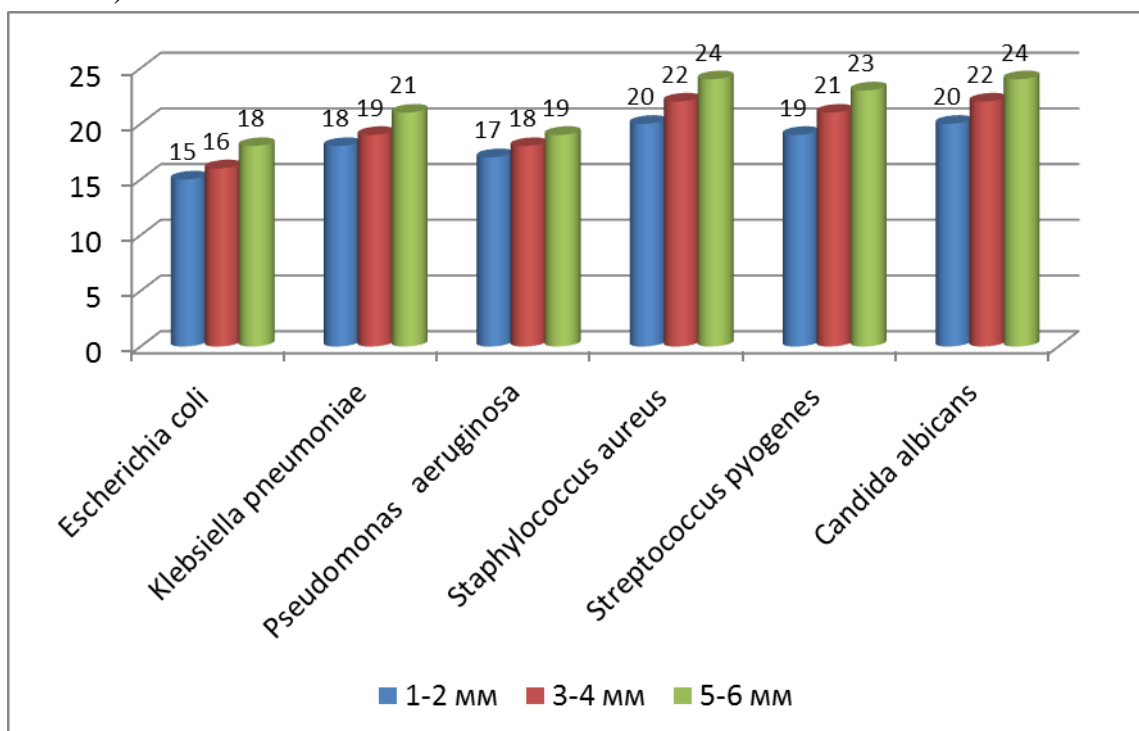


Рисунок 4.17. Визначення чутливості штамів до наночастинок Si, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, диско-дифузійним методом (меток лунок) на чашках Петрі

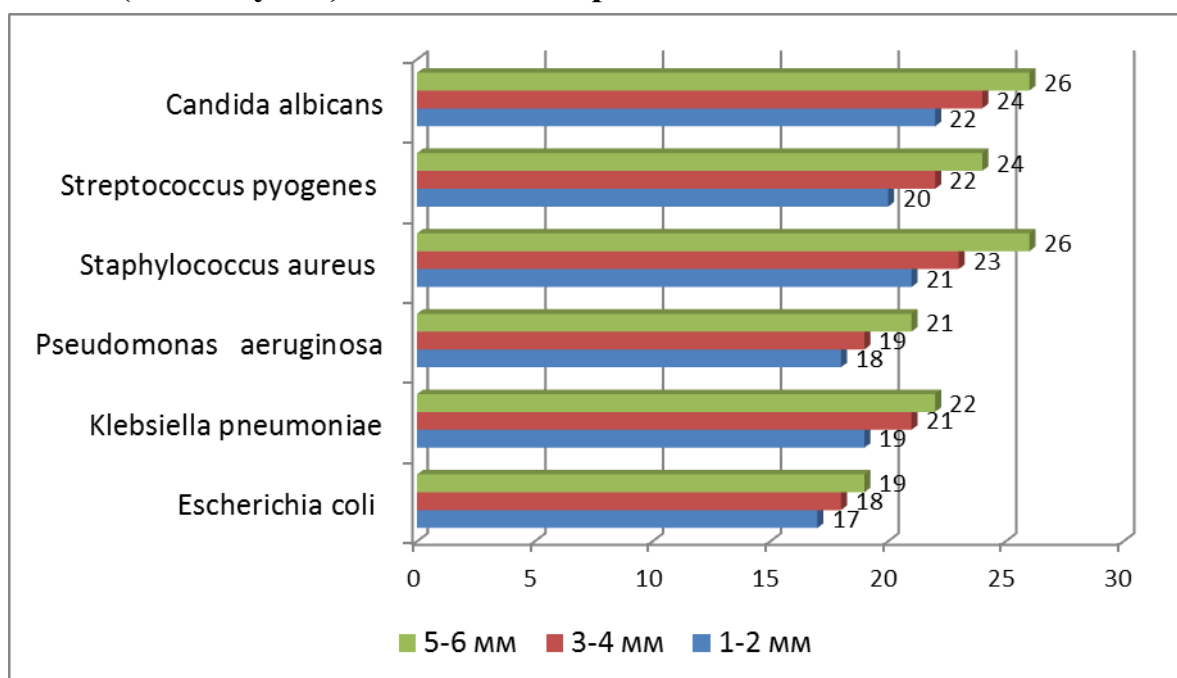


Рисунок 4.18. Визначення чутливості штамів до наночастинок Si, імпрегнованих у нетканый матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна

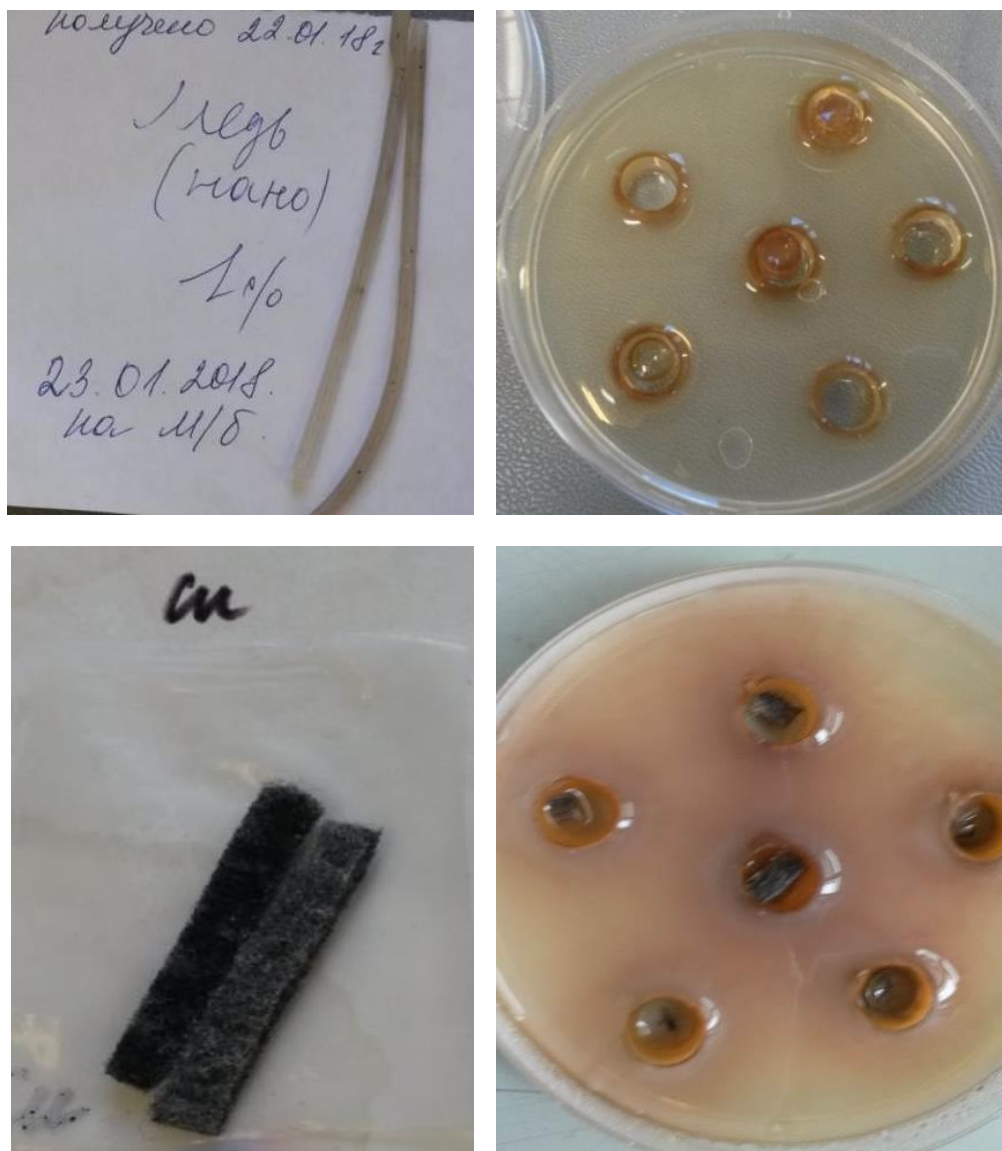


Рисунок 4.19. Визначення антибактеріального ефекту наночастинок Cu, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску (зони інгібіції *Escherichia coli*)

При визначенні чутливості клінічних й референс-штамів до дії наночастинок Cu, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску й нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, методом серійних розведень було виявлено, що всі дослідні штами у кількості 10^4 - 10^8 КУО/мл були чутливі до дії наночастинок Cu, тільки при концентрації 10^{10} КУО/мл усі штами виявилися стійкими до зразків різної довжини (табл.4.2, рис.4.20 - 4.21).

Таблиця 4.2

**Визначення чутливості дослідних мікроорганізмів до наночастинок Cu,
імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску та нетканий
матеріал на основі вовни**

Мікроорганізми	Кількість, КУО/мл			
	10 ⁴	10 ⁶	10 ⁸	10 ¹⁰
	катетер /матеріал	катетер /матеріал	катетер /матеріал	катетер /матеріал
<i>Escherichia coli</i>	+ /+	+ /+	+ /+	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	+ /+	+ /+	+ /+	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+ /+	+ /+	+ /+	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	+ /+	+ /+	+ /+	- /+
<i>Streptococcus pyogenes</i>	+ /+	+ /+	+ /+	- /+
<i>Candida albicans</i>	+ /+	+ /+	+ /+	- /+

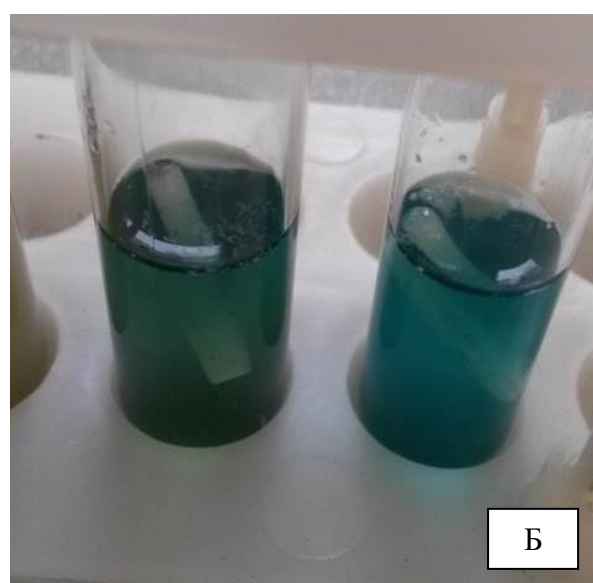
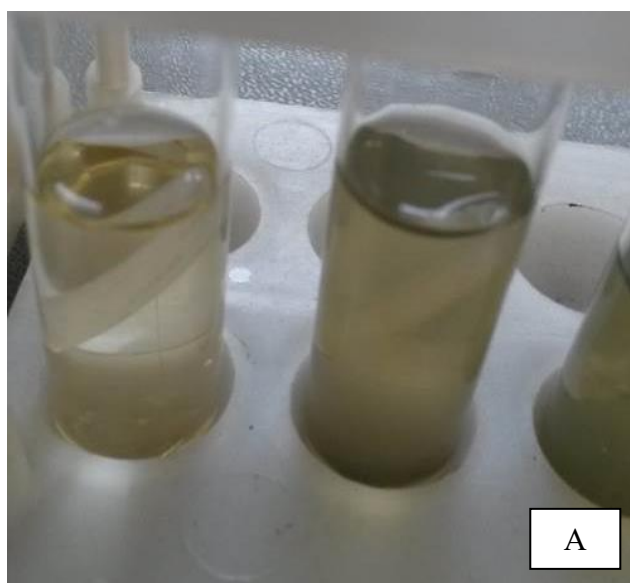


Рисунок 4.20. Антибактеріальний ефект наночастинок Cu, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску та нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, *Staphylococcus aureus* (А) *Pseudomonas aeruginosa* (Б)

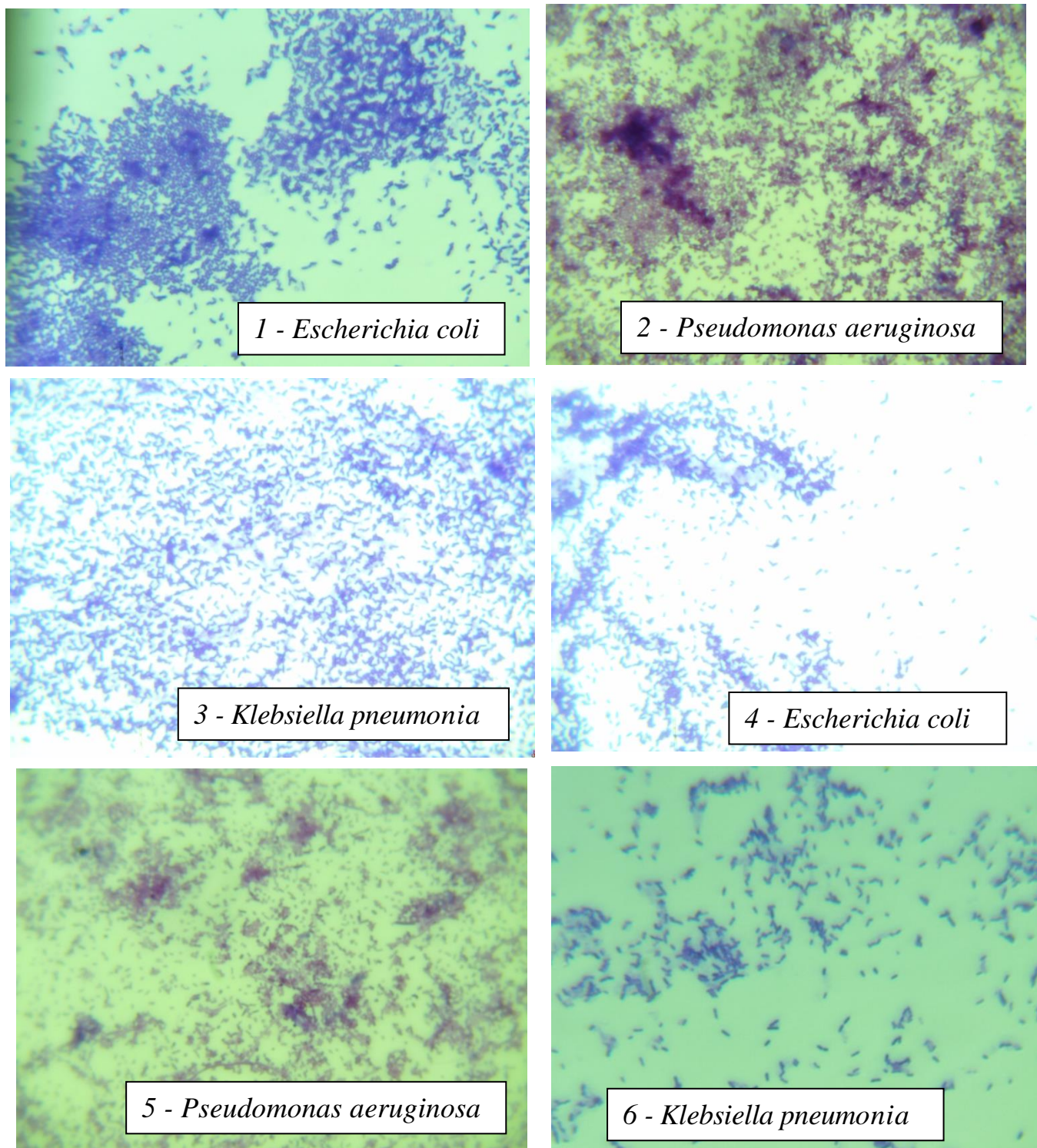


Рисунок 4.21. Дія наночастинок Cu, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску (зразки №1-3) та нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату (зразки №4-5) на клінічні штами мікроорганізмів

При визначенні здатності клінічних та тест-штамів мікроорганізмів формувати біоплівки за дії Cu, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску та в нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату було встановлено, що здатність до формування біоплівок планктонними клітинами мікроорганізмів з використанням катетерів, імпрегнованих Cu, знижується у 1,7 раза у дослідних штамів *Escherichia coli*, у 12,3 раза у штамів *Klebsiella pneumonia*, у 7,2 раза у штамів *Pseudomonas aeruginosa*, у 6,3 раза у штамів *Staphylococcus aureus*, у 6,9 раза у штамів *Streptococcus pyogenes* та у 5,2 раза у штамів *Candida albicans* та з використанням нетканого матеріалу на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, імпрегнованого наночастинками Cu, здатність до утворення біоплівок знижувалась у 1,8 раза у дослідних штамів *Escherichia coli*, у 21,8 раза у штамів *Klebsiella pneumonia*, у 8,3 раза для штамів *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus*, у 9 разів у штамів *Streptococcus pyogenes* та у 6,6 раза у штамів *Candida albicans* порівняно з контрольними значеннями (рис. 4.22, рис.4.23).

Під час оцінювання результатів, отриманих після визначення дії наночастинок Cu на сформовані добові біоплівки мікроорганізмів референт-штамів, було встановлено деструкцію біоплівок дослідних штамів мікроорганізмів, порушення цілісності моношару біоплівки та зниження показника щільності: при використанні катетерів, оброблених наночастинами Cu - у 1,6 раза у штамів *Pseudomonas aeruginosa*, у 1,7 раза у штамів *Streptococcus pyogenes* та *Escherichia coli*, у 1,8 раза у штамів *Staphylococcus aureus* та у 1,9 раза у штамів *Klebsiella pneumonia* та *Candida albicans*; з використанням устилки для медичного взуття, обробленої наночастинами Cu, здатність до утворення біоплівок знижувалась у 1,8 раза у дослідних штамів *Escherichia coli*, у 2 рази – у штамів *Klebsiella pneumonia*, у 2,2 раза – для штамів *Pseudomonas aeruginosa*, у 2,4 рази – для *Staphylococcus aureus*, у 2,3 раза у штамів *Streptococcus pyogenes* та у 2,6

раза – у штамів *Candida albicans* порівняно з контрольними значеннями (рис. 4.24, рис. 4.25).

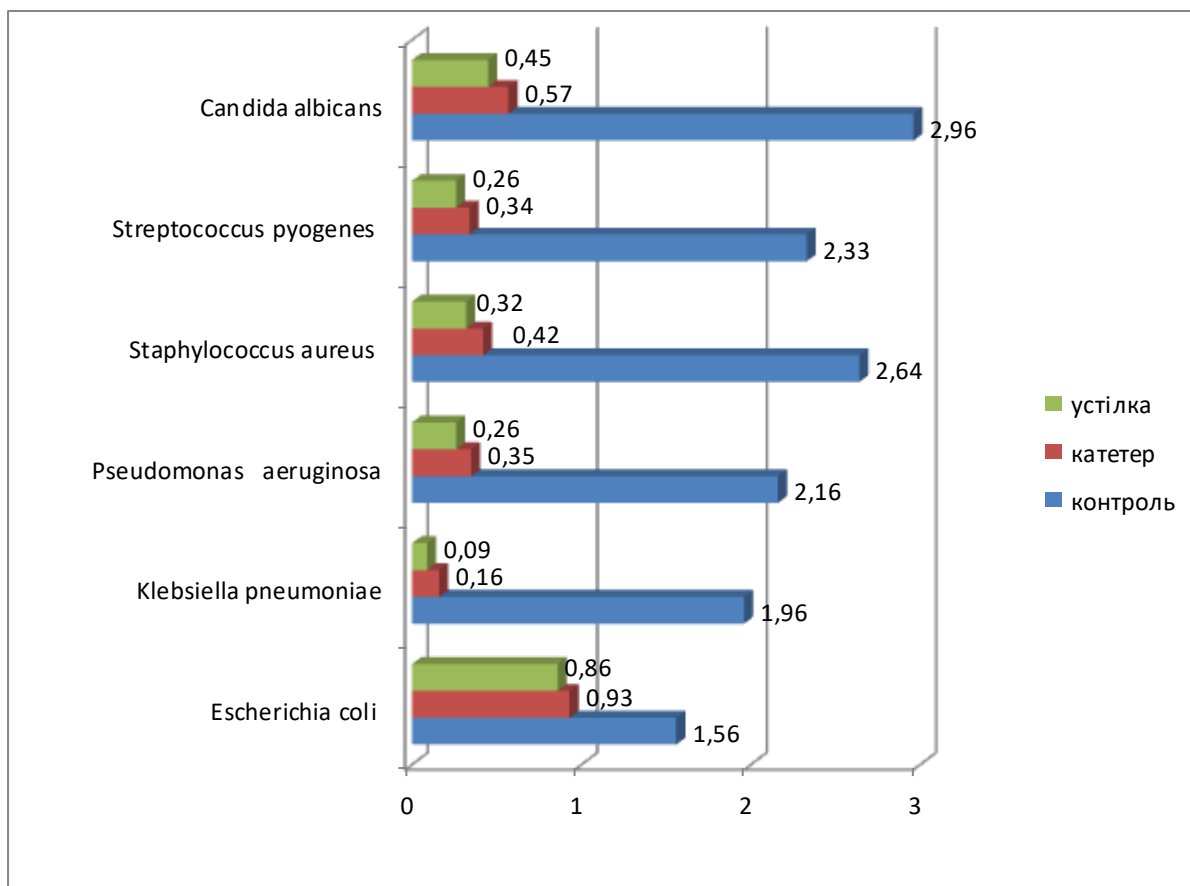


Рисунок 4.22. Вплив наночастинок Cu на здатність до утворення біоплівки планктонними клітинами мікроорганізмів

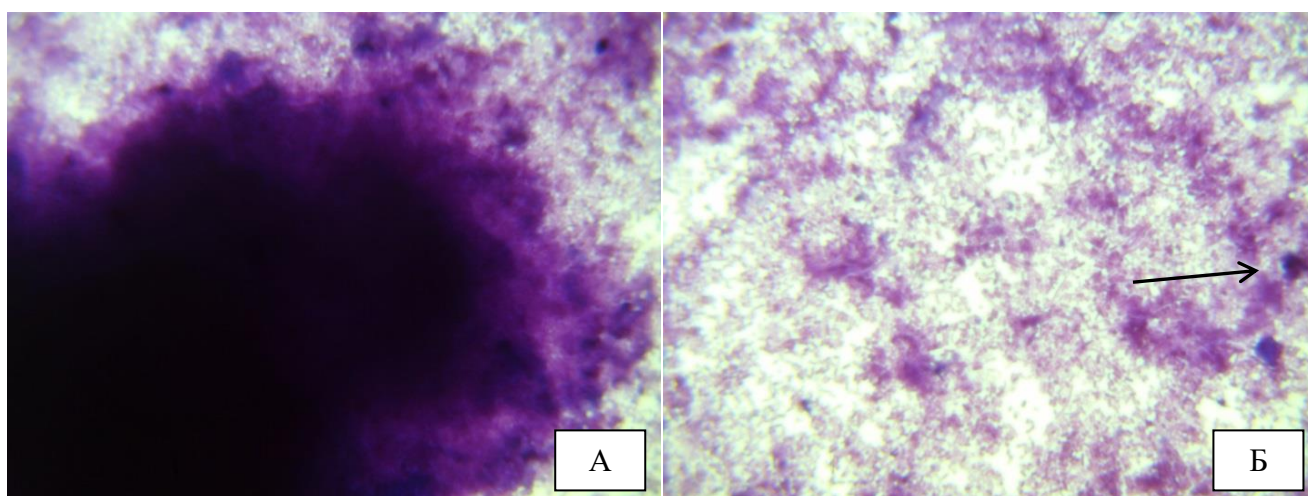


Рисунок 4.23. Формування біоплівки *Klebsiella pneumoniae* (контроль (А) та за дії на планктонні клітини НЧ Cu (Б))

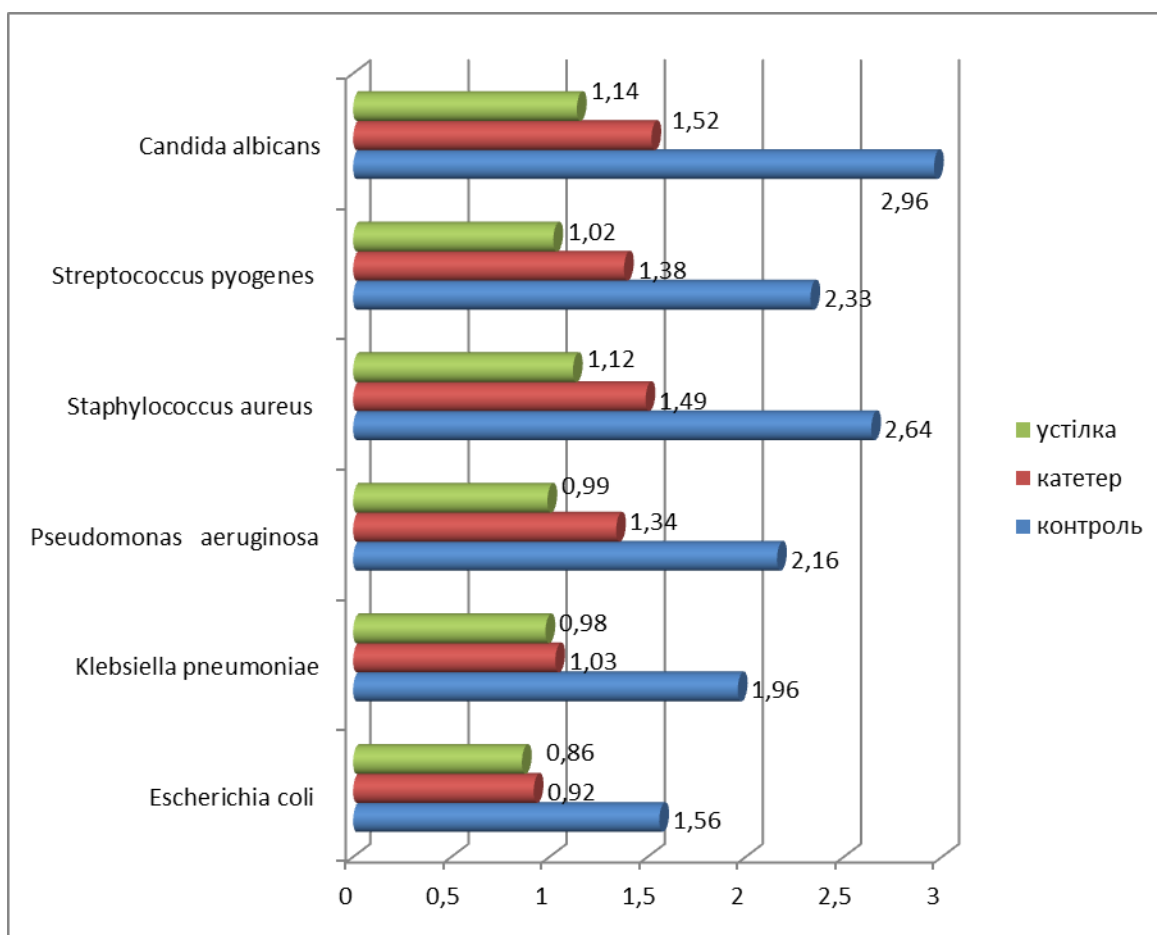


Рисунок 4.24. Вплив наночастинок міді на сформовані добові біоплівки мікроорганізмів. *Примітка:* значення негативного контролю (оптична щільність поживного середовища) – 0,033 од.ощ.

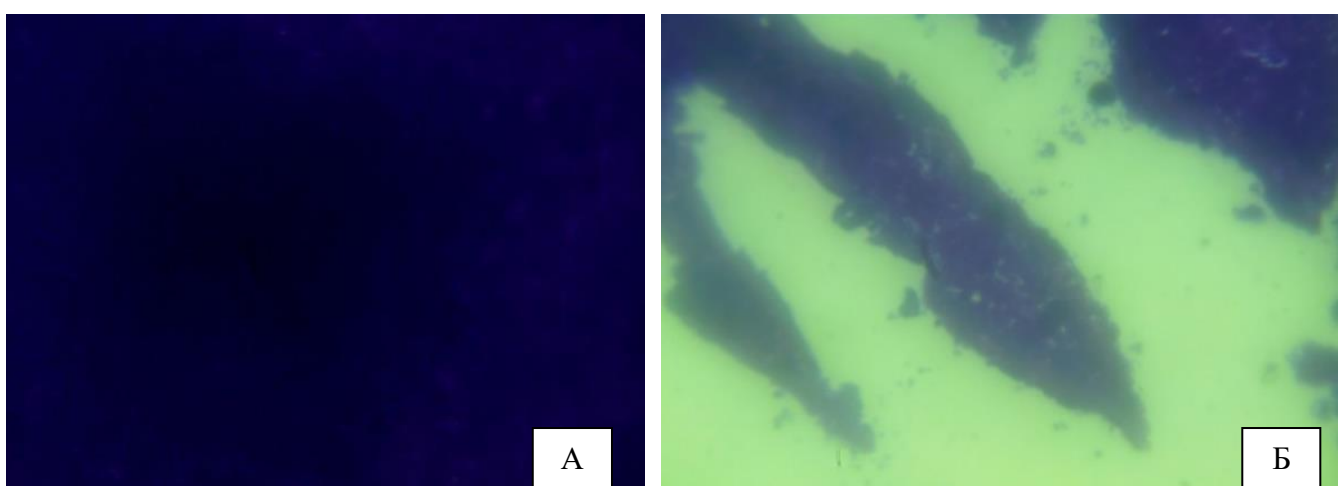


Рисунок 4.25. Добова біоплівка (А) *Staphylococcus aureus* (контроль) та дезорганізація біоплівки *Staphylococcus aureus* за дії НЧ Cu (Б)

Висновки до розділу 4:

1. Розроблено технологічний процес одержання поліетилену з антимікробними властивостями, який включає змішування поліетилену з наночастинками срібла, який відрізняється від аналогічних тим, що поліетилен попередньо обробляють 1% вазелінової олії від маси поліетилену, суміш змішують протягом 30-50 хв при кімнатній температурі, після чого до складу суміші вводять срібло у вигляді наночастинок і одержану суміш змішують ще 30-60 хв при кімнатній температурі, після чого одержану суміш гранулюють екструзією при температурі 160-190⁰С.

2. Визначено, що дослідні штами у кількості 10⁴ - 10⁶ КУО/мл були чутливі до дії наночастинок Ag, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, але при концентрації 10⁸ КУО/мл та більше всі штами виявилися стійкими до зразків різної довжини.

3. Виявлено, що за дії наночастинок Ag, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, здатність до формування біоплівки знижується у 3,5 раза у дослідних штамів *Escherichia coli*, у 5,5 раза – у штамів *Klebsiella pneumonia*, у 3,8 раза – у штамів *Pseudomonas aeruginosa*, у 3,3 раза – у штамів *Staphylococcus aureus*, у 3,8 раза – у штамів *Streptococcus pyogenes* та у 3,4 раза – у штамів *Candida albicans* порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок срібла.

4. Виявлено порушення цілісності моношару біоплівки та зниження показника щільності: у 1,4 раза – у штамів *Escherichia coli* та *Streptococcus pyogenes*, у 1,5 раза – у штамів *Pseudomonas aeruginosa* та у штамів *Staphylococcus aureus*, у 1,6 раза – у штамів *Klebsiella pneumonia* та *Candida albicans* за дії наночастинок Ag, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок срібла.

5. Визначено, що за дії наночастинок Ag, імпрегнованих у нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, здатність до формування біоплівки знижується у 6,5

раза у дослідних штамів *Escherichia coli*, у 10,9 раза – у штамів *Klebsiella pneumoniae*, у 5,7 раза – у штамів *Pseudomonas aeruginosa*, у 4,6 раза – у штамів *Staphylococcus aureus*, у 5,1 раза – у штамів *Streptococcus pyogenes* та у 4,4 раза – у штамів *Candida albicans* порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок срібла.

6. Показано, що за дії наночастинок Ag, імпрегнованих у нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, на сформовані добові біоплівки мікроорганізмів показника щільності знижується у 1,6 раза у штамів *Escherichia coli*; у 1,7 раза – у штамів *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* та у штамів *Streptococcus pyogenes*; у 1,8 раза – у штамів *Klebsiella pneumoniae* та у штамів *Staphylococcus aureus* порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок срібла.

7. Визначено, що здатність до формування біоплівок планктонними клітинами мікроорганізмів з використанням катетерів, імпрегнованих Cu, знижується у 1,7 раза у дослідних штамів *Escherichia coli*, у 12,3 раза – у штамів *Klebsiella pneumoniae*, у 7,2 раза – у штамів *Pseudomonas aeruginosa*, у 6,3 раза – у штамів *Staphylococcus aureus*, у 6,9 раза у штамів *Streptococcus pyogenes* та у 5,2 раза – у штамів *Candida albicans* та з використанням нетканого матеріалу на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, імпрегнованого наночастинками Cu, здатність до утворення біоплівок знижувалась у 1,8 раза у дослідних штамів *Escherichia coli*, у 21,8 раза – у штамів *Klebsiella pneumoniae*, у 8,3 раза – для штамів *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus*, у 9 разів – у штамів *Streptococcus pyogenes* та у 6,6 раза – у штамів *Candida albicans* порівняно з контрольними значеннями.

8. Виявлено деструкцію біоплівок дослідних штамів мікроорганізмів, порушення цілісності моношару біоплівки та зниження показника щільності при використанні катетерів, оброблених наночастинками Cu - у 1,6 раза у штамів *Pseudomonas aeruginosa*, у 1,7 раза – у штамів *Streptococcus*

pyogenes та *Escherichia coli*, у 1,8 раза – у штамів *Staphylococcus aureus* та у 1,9 раза у штамів *Klebsiella pneumonia* та *Candida albicans*; з використанням устилки для медичного взуття, обробленої наночастинками *Cu* здатність до утворення біоплівки знижувалась у 1,8 раза у дослідних штамів *Escherichia coli*, у 2 рази – у штамів *Klebsiella pneumonia*, у 2,2 раза – для штамів *Pseudomonas aeruginosa*, у 2,4 раза – для *Staphylococcus aureus*, у 2,3 раза – у штамів *Streptococcus pyogenes* та у 2,6 раза – у штамів *Candida albicans* порівняно з контрольними значеннями.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Mishina M.M., Syrova A.O., Abramenko V.L., Makarov V.O., Hopta O.V. Impact of Ag nanoparticles on microorganisms, causative agents of purulent-inflammatory processes. Georgian medical news. 2019. №4 (289). P.139-143.

2. Hopta, O. V., Mishyna, M. M., Syrova, A. O., Makarov, V. O., Avramenko, V. L., & Mishurov D. O. Evaluation of antimicrobial properties of polymer nanocomposites for medical application. Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2019; №4 (10). P. 484-488.

3. Гопта О.В. Здатність до утворення біоплівки мікроорганізмів, збудниками гнійно-запальних процесів, за впливу наночастинок *Ag*. Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків – 29-31 січня 2019р.) Харків, 2019. С. 14-15.

4. Мішина М.М., Гопта О.В., Штерєб О.І., Овсієнко Є.В. Вплив наночастинок *Cu* на мікроорганізми, збудники гнійно-запальних процесів. Актуальні питання сучасної мікробіології та імунології: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 24–26 червня 2019 р.) Харків : ХНМУ, 2019. С. 61-62.

5. Нопта О. Antimicrobial activity of non-woven polymer material processed with Cu nanoparticles. ISIC: Abstractbook. Kharkiv, 2019. P. 22-23.

6. Сирова Г.О., Мішина М.М., Авраменко В.Л., Макаров В.О., Лапшин В.В., Мішуров Д.О., Гаркавий Д.В., Гопта О.В. Спосіб одержання мікробіологічно стійкого поліетилену: Патент на винахід UA № 121442 С2, МПК' С08К 9/00, В82У 30/00, С08К 3/08; заявл. 18.02.2019; опубл. 25.05.2020, Бюл.№10.

РОЗДІЛ 5

**ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ НАНОЧАСТИНОК Ag й Cu,
ІМПРЕГНОВАНИХ У ПОЛІЕТИЛЕН ВИСОКОГО ТИСКУ ТА У
НЕТКАНИЙ МАТЕРІАЛ НА ОСНОВІ ВОВНИ Й СИНТЕТИЧНОГО
ПОЛІЕСТЕРНОГО ВОЛОКНА, РАЗОМ ІЗ ДІЄЮ СВІТЛОДІОДНОГО
ВИПРОМІНЮВАННЯ ЧЕРВОНОГО Й ФІОЛЕТОВОГО СПЕКТРІВ НА
ЗДАТНІСТЬ МІКРООРГАНІЗМІВ ДО ФОРМУВАННЯ БІОПЛІВОК
ТА НА ДОБОВІ БІОПЛІВКИ**

Уже тривалий час для підвищення ефективності протимікробної терапії застосовується світлодіодне випромінювання різних спектрів для місцевого застосування на осередок запалення. Відомо, що фотобіологічні ефекти залежать від параметрів світлодіодного випромінювання та є досить різноманітними та специфічними. Визначення оптимальних та ефективних комбінацій спектрів світлодіодного випромінювання з антимікробними засобами, що здатні пригнічувати процес формування планктонними клітинами мікроорганізмів, збудників запальних процесів є досить актуальним до цього часу.

5.1. Визначення впливу наночастинок Ag й Cu комплексно із світлодіодним випромінюванням червоного й фіолетового спектрів на клінічні штами бактерій та *Candida albicans*

При вивченні здатності формування біоплівки планктонними клітинами мікроорганізмів за дії наночастинок Ag, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску та світлодіодного випромінювання червоного (ЧСВ) й фіолетового (ФСВ) спектрів, було встановлено, що оптична щільність добової біоплівки дослідних штамів *Escherichia coli* знижується у 10,5 раза за дії Ag й ЧСВ та у 43,3 раза впливу Ag й ФСВ, у штамів *Klebsiella pneumoniae* - у 19,2 раза за дії Ag й ЧСВ та у 51,6 раза за впливу Ag й ФСВ, у штамів

Pseudomonas aeruginosa - у 17,6 раза за дії Ag й ЧСВ та у 46,9 раза – за впливу Ag й ФСВ, *Staphylococcus aureus* – у 20,2 раза за дії Ag й ЧСВ та у 48,9 рази за впливу Ag й ФСВ, *Streptococcus pyogenes* – у 20,4 раза за дії Ag й ЧСВ та у 56,8 раза за впливу Ag й ФСВ, *Candida albicans* – у 17,7 раза за дії Ag й ЧСВ та у 33,3 раза за впливу Ag й ФСВ порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок срібла й світлодіодного випромінювання. Відбувається зниження оптичної щільності утворених біоплівки ізольованими: *Escherichia coli* - у 3 рази за дії Ag й ЧСВ та у 12,5 раза за впливу Ag й ФСВ, у штамів *Klebsiella pneumoniae* - у 3,5 раза за дії Ag й ЧСВ та у 9,5 раза за впливу Ag й ФСВ, у штамів *Pseudomonas aeruginosa* - у 4,6 раза за дії Ag й ЧСВ та у 12,4 раза за впливу Ag й ФСВ, *Staphylococcus aureus* - у 6,2 раза за дії Ag й ЧСВ та у 48,9 раза за впливу Ag й ФСВ, *Streptococcus pyogenes* - у 15 разів за дії Ag й ЧСВ та у 14,9 раза за впливу Ag й ФСВ, *Candida albicans* - у 5,3 раза за дії Ag й ЧСВ та у 9,9 раза за впливу Ag й ФСВ порівняно з показниками за впливу наночастинок срібла без світлодіодного випромінювання (рис.5.1).

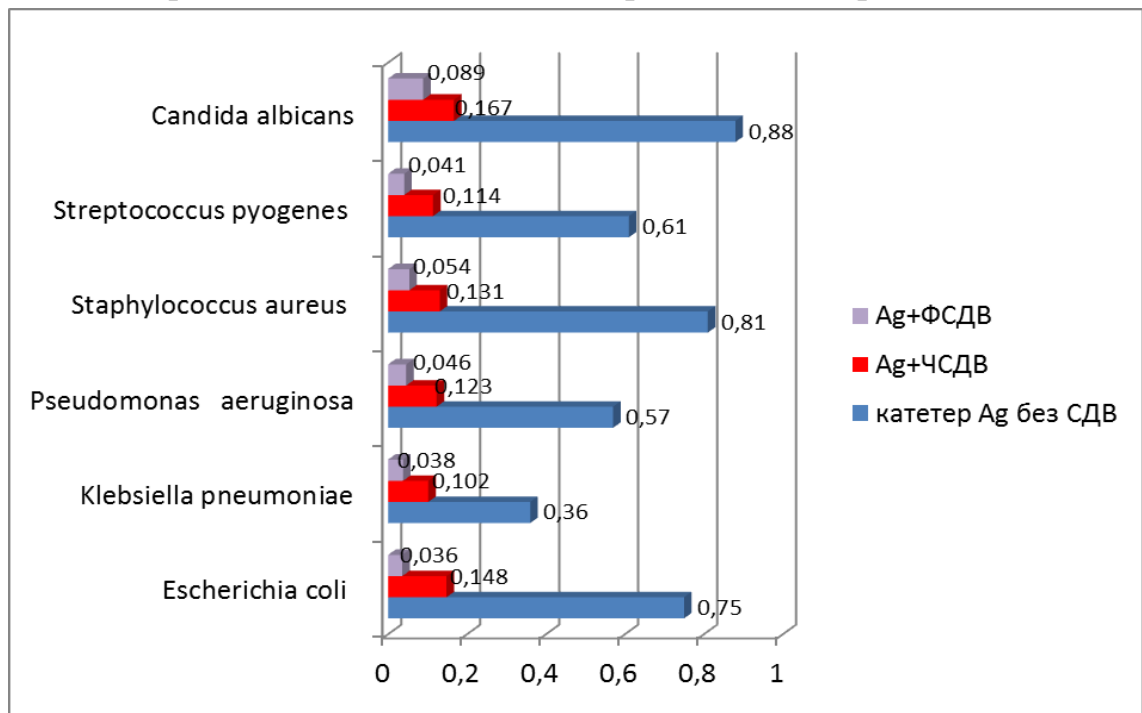


Рисунок 5.1. Вплив світлодіодного випромінювання фіолетового й червоного спектрів з одночасною дією наночастинок Ag, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, на здатність дослідних штамів формувати добові біоплівки

При мікроскопічному дослідженні біло встановлено, що клінічні штами дослідних мікроорганізмів розташовані хаотично й в одиничних випадках зафіксовано седиментаційні угруповання, з подальшою коагрегацією та формуванням дрібних за розміром біоплівки, що не утворюють щільні конгломерати (рис.5.2).

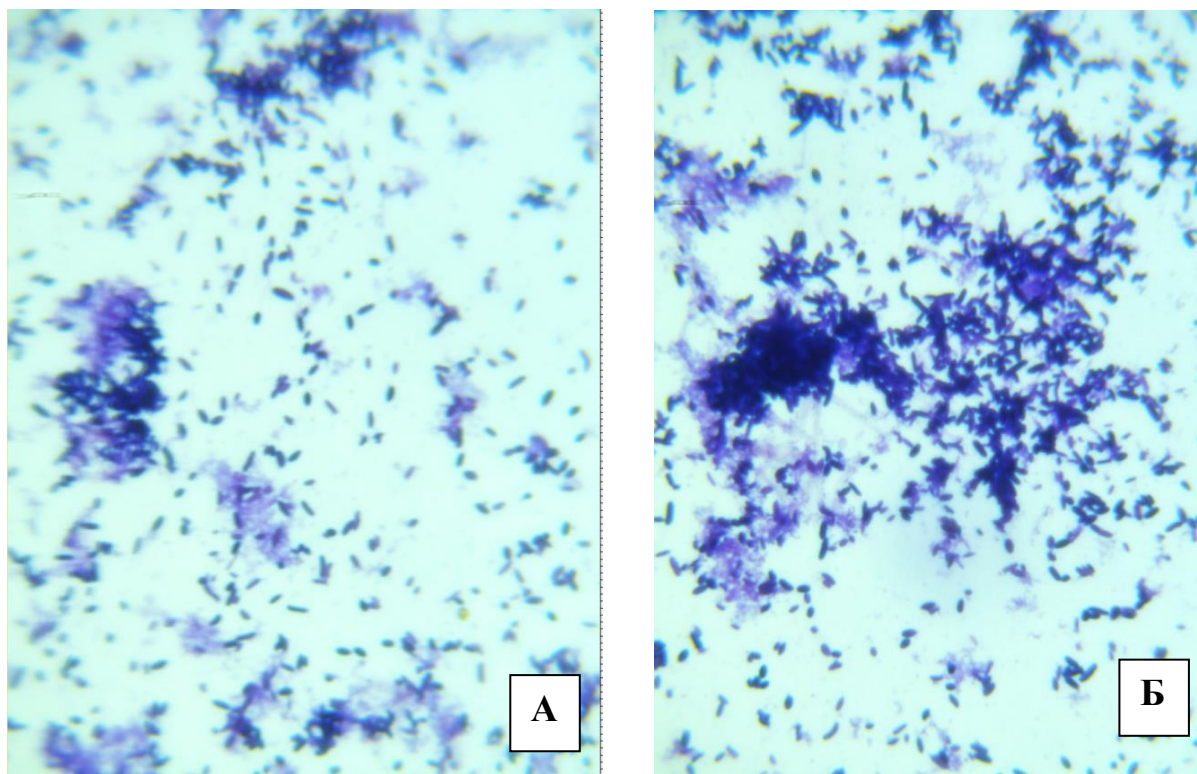


Рисунок 5.2. Мікроскопічне дослідження впливу світлодіодного випромінювання фіолетового (А) й червоного (Б) спектрів з одночасною дією наночастинок Ag, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, на здатність *Escherichia coli* формувати добові біоплівки

При вивченні здатності формування біоплівки планктонними клітинами мікроорганізмів за дії наночастинок Ag, імпрегнованих у нетканний полімерний матеріал, та ЧСВ й ФСВ спектрів, було встановлено, що оптична щільність добової біоплівки *Escherichia coli* знижується у 31,8 раза за дії Ag й ЧСВ та у 43,3 раза за впливу Ag й ФСВ, у штамів *Klebsiella pneumoniae* - у 36,9 раза за дії Ag й ЧСВ та у 57,7 раза за впливу Ag й ФСВ, у штамів *Pseudomonas aeruginosa* - у 35,4 раза за дії Ag й ЧСВ та у 56,8 раза за впливу Ag й ФСВ, *Staphylococcus aureus* - у 23,6 раза за дії Ag й ЧСВ та у 62,9 раза за

впливу Ag й ФСВ, *Streptococcus pyogenes* - у 23,8 раза за дії Ag й ЧСВ та у 64,7 раза за впливу Ag й ФСВ, *Candida albicans* - у 21,3 раза за дії Ag й ЧСВ та у 64,3 раза за впливу Ag й ФСВ порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок срібла й світлодіодного випромінювання. Відбувається зниження оптичної щільності утворених біоплівки ізольованими: *Escherichia coli* - у 4,9 раза за дії Ag й ЧСВ та у 6,8 раза за впливу Ag й ФСВ; у штамів *Klebsiella pneumoniae* - у 3,4 рази за дії Ag й ЧСВ та у 5,3 раза за впливу Ag й ФСВ; у штамів *Pseudomonas aeruginosa* - у 6,2 рази за дії Ag й ЧСВ та у 10 разів за впливу Ag й ФСВ; *Staphylococcus aureus* - у 5,1 раза за дії Ag й ЧСВ та у 13,6 раза за впливу Ag й ФСВ; *Streptococcus pyogenes* - у 4,7 раза за дії Ag й ЧСВ та у 12,8 раза за впливу Ag й ФСВ; *Candida albicans* - у 4,8 раза за дії Ag й ЧСВ та у 14,7 раза за впливу Ag й ФСВ порівняно з показниками за впливу наночастинок срібла без світлодіодного випромінювання (рис.5.3, 5.4).

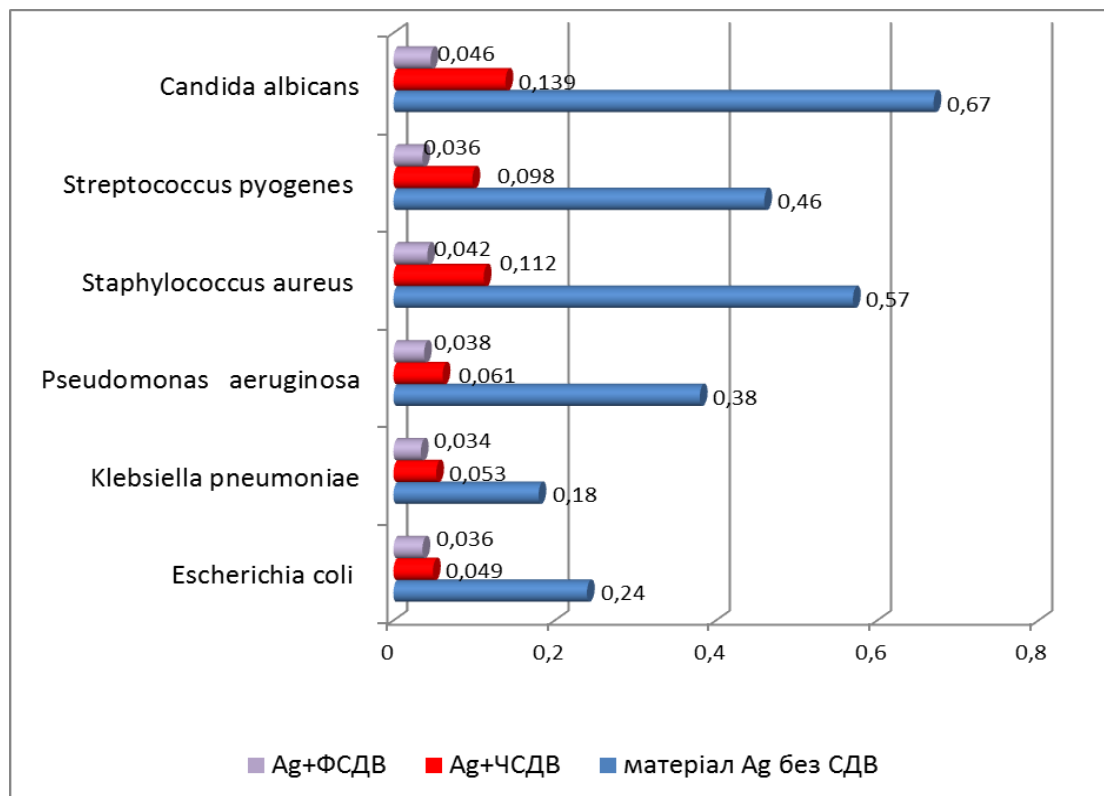


Рисунок 5.3. Вплив світлодіодного випромінювання фіолетового й червоного спектрів з одночасною дією наночастинок Ag, імпрегнованих у нетканний полімерний матеріал, на здатність дослідних штамів формувати добові біоплівки

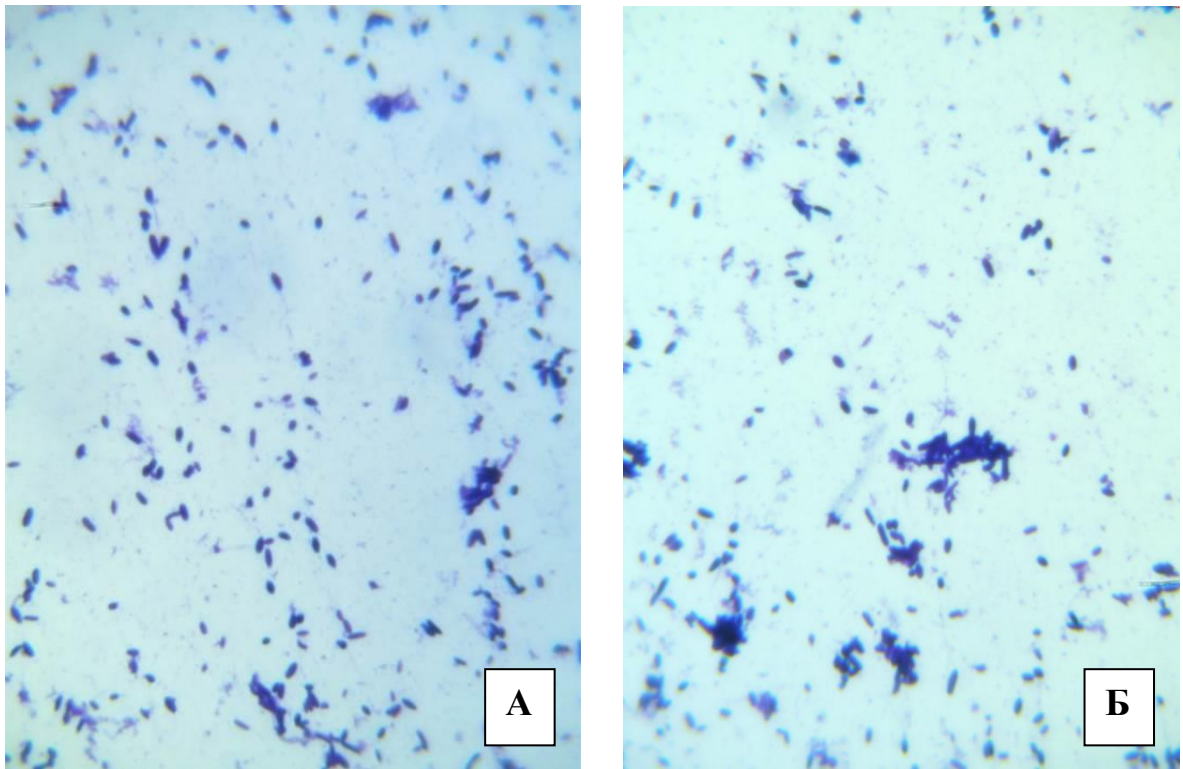


Рисунок 5.4. Мікроскопічне дослідження впливу світлодіодного випромінювання фіолетового (А) й червоного спектрів (Б) з одночасною дією наночастинок Ag, імпрегнованих у нетканий полімерний матеріал, на здатність *Escherichia coli* формувати добові біоплівки

Визначення дії наночастинок Ag, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, одночасно із світлодіодним випромінюванням червоного та фіолетового спектрів на сформовані добові біоплівки ізолятів, збудників запальних процесів дозволило встановити, що оптична щільність добової біоплівки дослідних штамів *Escherichia coli* знижується у 9,7 раза за дії Ag й ЧСВ та у 37,1 раза за впливу Ag й ФСВ; у штамів *Klebsiella pneumoniae* - у 11,4 раза за дії Ag й ЧСВ та у 42,6 раза за впливу Ag й ФСВ; у штамів *Pseudomonas aeruginosa* - у 11,7 раза за дії Ag й ЧСВ та у 41,5 раза за впливу Ag й ФСВ; *Staphylococcus aureus* - у 13,5 раза за дії Ag й ЧСВ та у 36,7 раза за впливу Ag й ФСВ; *Streptococcus pyogenes* - у 14,5 раза за дії Ag й ЧСВ та у 36,9 раза за впливу Ag й ФСВ; *Candida albicans* - у 13,3 раза за дії Ag й ЧСВ та у 30,2 раза за впливу Ag й ФСВ порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок срібла й світлодіодного випромінювання та

спостерігається зниження оптичної щільності сформованих біоплівок ізолятами: *Escherichia coli* - у 6,8 раза за дії Ag й ЧСВ та у 26,2 раза за впливу Ag й ФСВ; у штамів *Klebsiella pneumoniae* - у 7,2 раза за дії Ag й ЧСВ та у 26,7 раза за впливу Ag й ФСВ; у штамів *Pseudomonas aeruginosa* - у 7,9 раза за дії Ag й ЧСВ та у 27,9 раза за впливу Ag й ФСВ; *Staphylococcus aureus* - у 8,9 раза за дії Ag й ЧСВ та у 24,3 раза за впливу Ag й ФСВ; *Streptococcus pyogenes* - у 10,1 раза за дії Ag й ЧСВ та у 25,9 раза за впливу Ag й ФСВ; *Candida albicans* - у 8,2 раза за дії Ag й ЧСВ та у 18,5 раза за впливу Ag й ФСВ порівняно з показниками за впливу наночастинок срібла без світлодіодного випромінювання (рис.5.5).

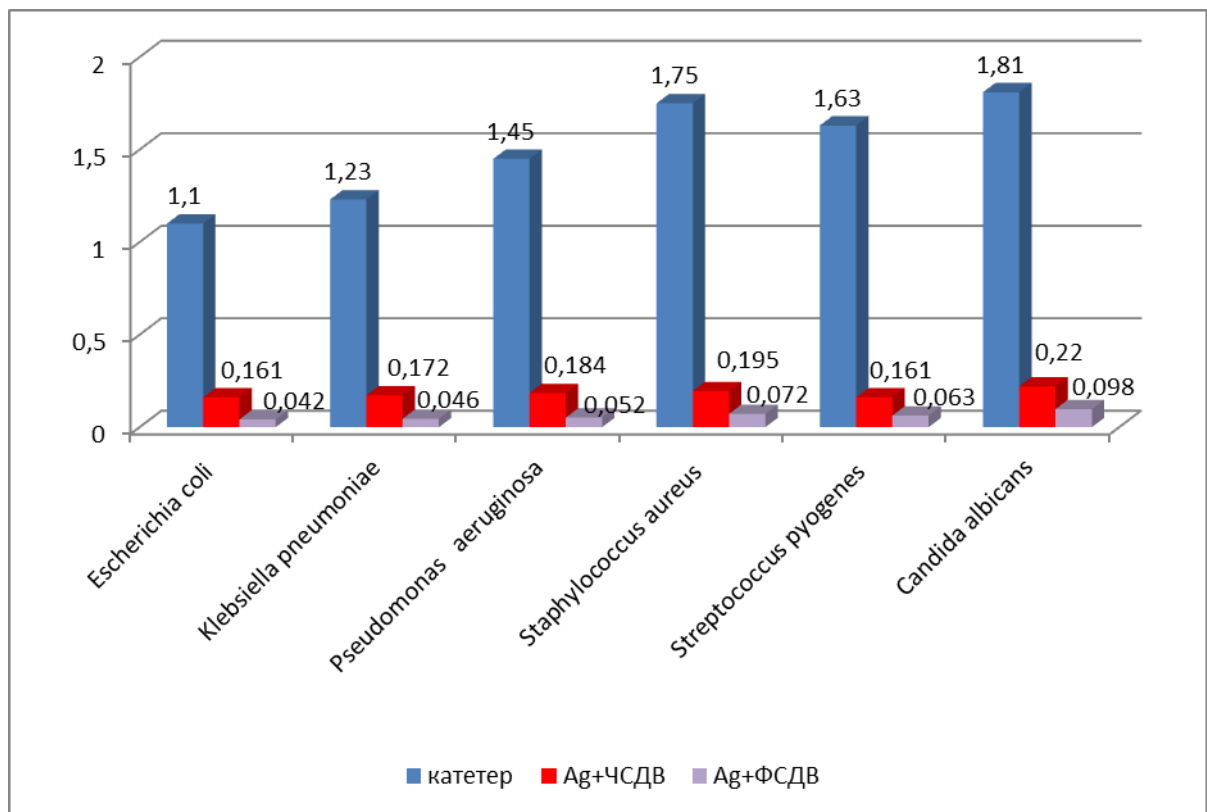


Рисунок 5.5. Вплив світлодіодного випромінювання фіолетового й червоного спектрів з одночасною дією наночастинок Ag, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску й нетканий полімерний матеріал, на здатність руйнувати добові біоплівки

Аналіз здобутих результатів показав, що за дії світлодіодного випромінювання комплексно з наночастинками Ag, імпрегнованими у нетканий

полімерний матеріал, на сформовані добові біоплівки ізолятів знижується у 29,4 раза за дії Ag й ЧСВ та у 41,1 раза за впливу Ag й ФСВ; у штамів *Klebsiella pneumoniae* - у 21,5 раза за дії Ag й ЧСВ та у 47,8 раза за впливу Ag й ФСВ; у штамів *Pseudomonas aeruginosa* - у 25,4 раза за дії Ag й ЧСВ та у 44,1 раза за впливу Ag й ФСВ; *Staphylococcus aureus* - у 15,2 раза за дії Ag й ЧСВ та у 40 разів за впливу Ag й ФСВ; *Streptococcus pyogenes* - у 13,8 раза за дії Ag й ЧСВ та у 40,2 раза за впливу Ag й ФСВ; *Candida albicans* - у 15,3 раза за дії Ag й ЧСВ та у 36,5 раза за впливу Ag й ФСВ порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок срібла й світлодіодного випромінювання. При мікроскопічному дослідженні було визначено, що за дії світлодіодного випромінювання комплексно з наночастинами Ag, імпрегнованими у нетканий полімерний матеріал, на сформовані добові біоплівки ізолятів відбувається дезорганізація добових біоплівок з утворенням отворів через які можливе проникнення протимікробних препаратів. (рис.5.6).

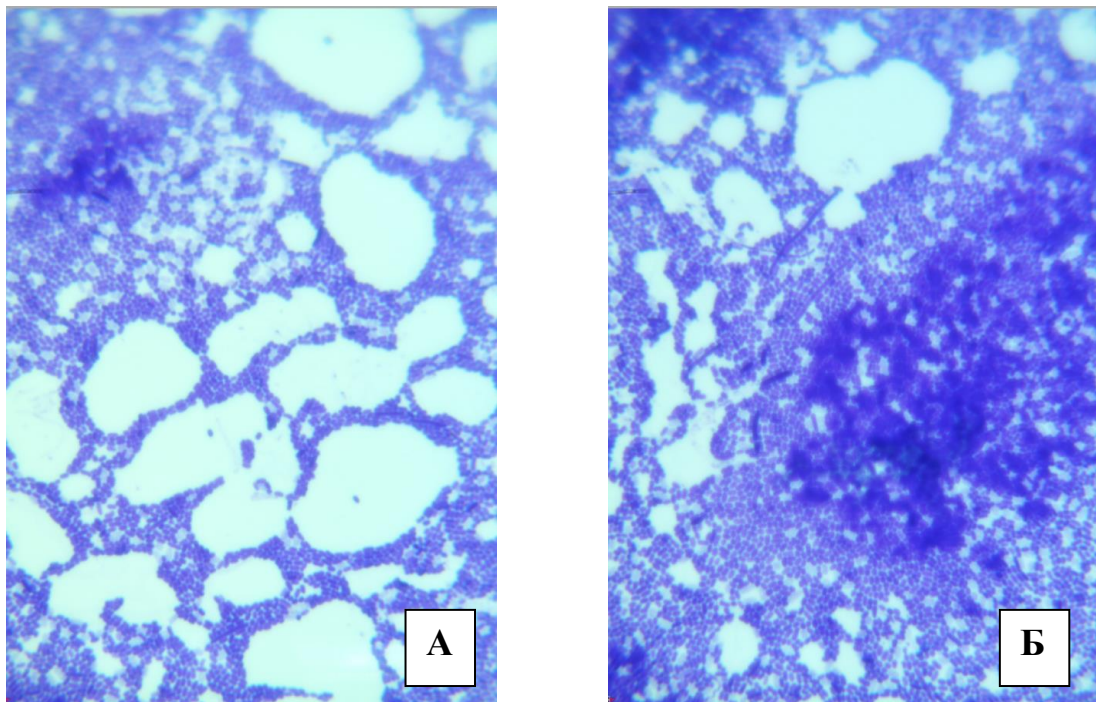


Рисунок 5.6. Мікроскопічне дослідження впливу світлодіодного випромінювання фіолетового (А) й червоного спектрів (Б) з одночасною дією наночастинок Ag, імпрегнованих у нетканий полімерний матеріал, на добові біоплівки клінічних штамів *Staphylococcus aureus*

Відбувається зниження оптичної щільності сформованих добових біоплівок: *Escherichia coli* - у 18,1 раза за дії Ag й ЧСВ та у 25,3 раза за впливу Ag й ФСВ; у штамів *Klebsiella pneumoniae* - у 12,2 раза за дії Ag й ЧСВ та у 27,1 раза за впливу Ag й ФСВ; у штамів *Pseudomonas aeruginosa* - у 14,8 раза за дії Ag й ЧСВ та у 25,7 раза за впливу Ag й ФСВ; *Staphylococcus aureus* - у 8,7 раза за дії Ag й ЧСВ та у 22,9 раза за впливу Ag й ФСВ; *Streptococcus pyogenes* - у 8,3 раза за дії Ag й ЧСВ та у 24,3 раза за впливу Ag й ФСВ; *Candida albicans* - у 8,5 раза за дії Ag й ЧСВ та у 20,4 раза за впливу Ag й ФСВ порівняно з показниками за впливу наночастинок срібла без світлодіодного випромінювання (рис.5.7).

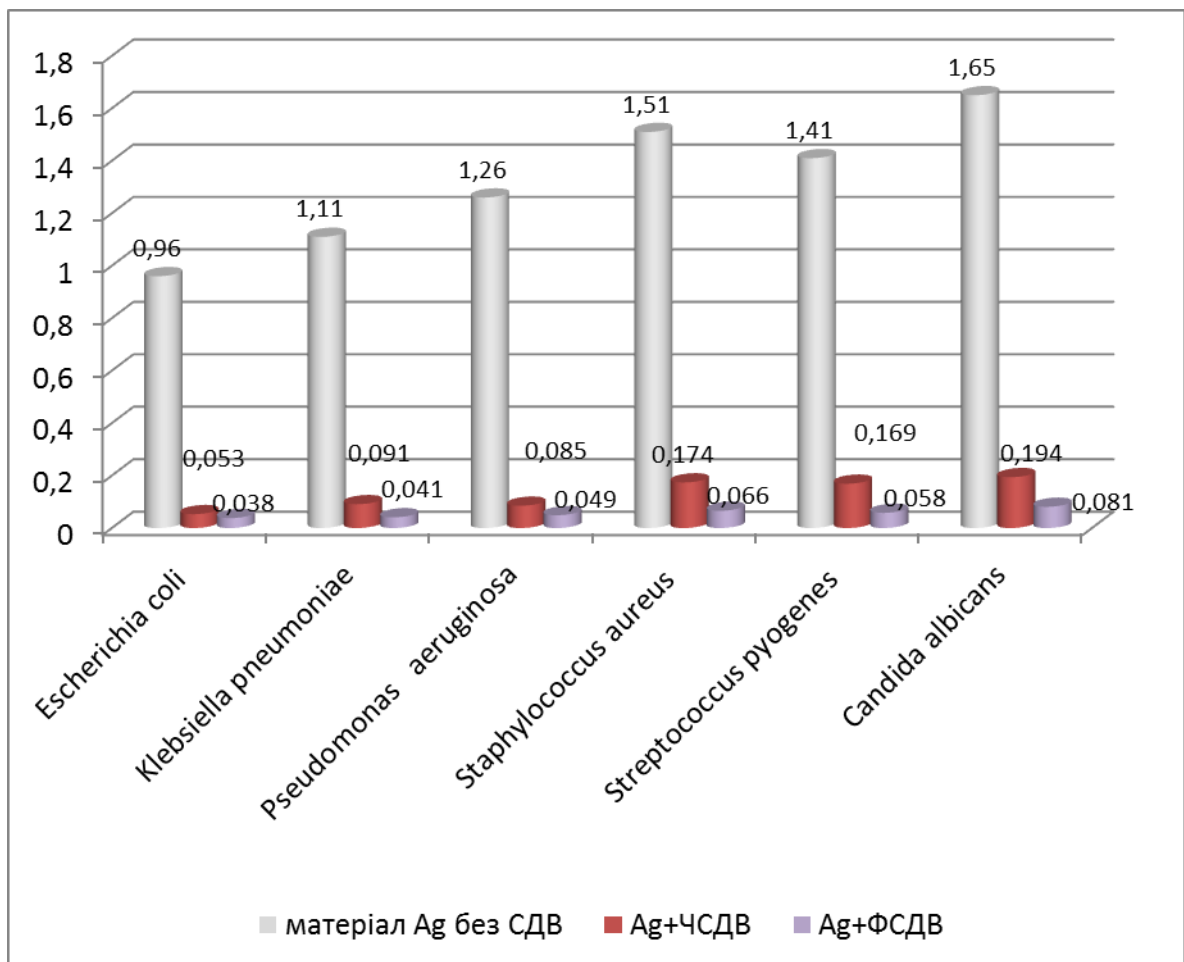


Рисунок 5.7. Вплив світлодіодного випромінювання фіолетового й червоного спектрів з одночасною дією наночастинок Ag, імпрегнованих у нетканий полімерний матеріал, на добові біоплівки дослідних штамів

При вивченні здатності формування біоплівки (рис.5.8) планктонними клітинами мікроорганізмів за дії наночастинок Cu, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, та світлодіодного випромінювання було визначено, що оптична щільність добової біоплівки дослідних штамів *Escherichia coli* знижується у 9,2 рази за дії Cu й ЧСВ та у 28,9 рази за впливу Cu й ФСВ; у штамів *Klebsiella pneumoniae* - у 16,9 рази за дії Cu й ЧСВ та у 28,8 рази за впливу Cu й ФСВ; у штамів *Pseudomonas aeruginosa* - у 16,1 рази за дії Cu й ЧСВ та у 36,6 рази за впливу Cu й ФСВ; *Staphylococcus aureus* - у 23,2 рази за дії Cu й ЧСВ та у 64,4 рази за впливу Cu й ФСВ; *Streptococcus pyogenes* - у 22,8 рази за дії Cu й ЧСВ та у 61,3 рази за впливу Cu й ФСВ; *Candida albicans* - у 22,1 рази за дії Cu й ЧСВ та у 44,8 рази за впливу Cu й ФСВ порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок міді й світлодіодного випромінювання.

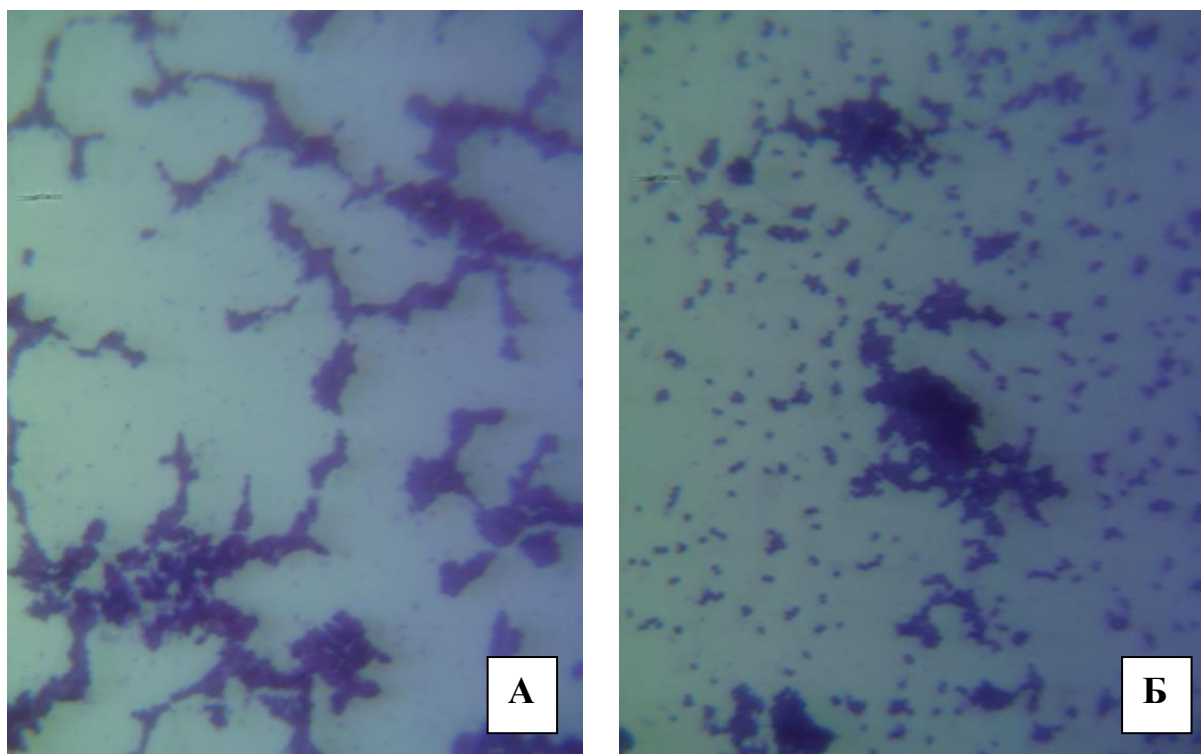


Рисунок 5.8. Мікроскопічне дослідження впливу світлодіодного випромінювання фіолетового(А) й червоного(Б) спектрів з одночасною дією наночастинок Cu, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, на здатність *Streptococcus pyogenes* формувати добові біоплівки

Відбувається зниження оптичної щільності утворених біоплівок ізолятами: *Escherichia coli* - у 5,7 раза за дії Cu й ЧСВ та у 17,2 раза за впливу Cu й ФСВ; у штамів *Klebsiella pneumoniae* - у 1,4 раза за дії Cu й ЧСВ та у 2,4 раза за впливу Cu й ФСВ; у штамів *Pseudomonas aeruginosa* - у 2,6 раза за дії Cu й ЧСВ та у 5,9 раза за впливу Cu й ФСВ; *Staphylococcus aureus* - у 3,7 раза за дії Cu й ЧСВ та у 10,2 раза за впливу Cu й ФСВ; *Streptococcus pyogenes* - у 3,3 раза за дії Cu й ЧСВ та у 8,9 раза за впливу Cu й ФСВ; *Candida albicans* - у 4,3 раза за дії Cu й ЧСВ та у 8,6 раза за впливу Cu й ФСВ порівняно з показниками за впливу наночастинок міді без світлодіодного випромінювання (рис.5.9).

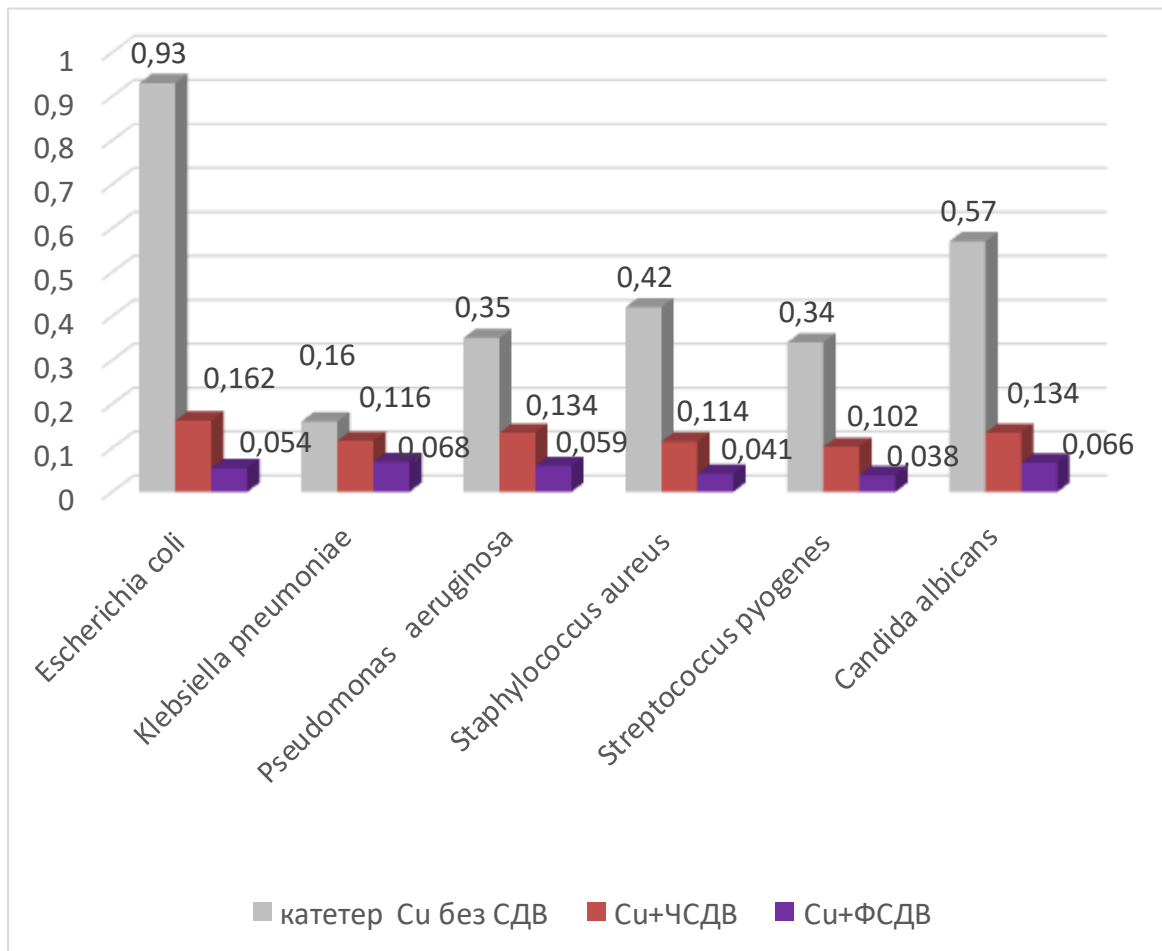


Рисунок 5.9. Вплив світлодіодного випромінювання фіолетового й червоного спектрів з одночасною дією наночастинок Cu, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, на здатність дослідних штамів формувати добові біоплівки

При вивченні дії наночастинок Cu, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, та світлодіодного випромінювання червоного на сформовані біоплівки ізолятами, було визначено, що оптична щільність добової біоплівки дослідних штамів *Escherichia coli* знижується у 7,2 раза за дії Cu й ЧСВ та у 9,7 раза за впливу Cu й ФСВ; у штамів *Klebsiella pneumoniae*- у 6 разів за дії Cu й ЧСВ та у 9,5 раза за впливу Cu й ФСВ; у штамів *Pseudomonas aeruginosa* - у 8 разів за дії Cu й ЧСВ та у 11,3 раза за впливу Cu й ФСВ; *Staphylococcus aureus* - у 21,8 рази за дії Cu й ЧСВ та у 41,3 раза за впливу Cu й ФСВ; *Streptococcus pyogenes* - у 19,7 раза за дії Cu й ЧСВ та у 40,2 раза за впливу Cu й ФСВ; *Candida albicans* - у 15,3 раза за дії Cu й ЧСВ та у 35,7 раза за впливу Cu й ФСВ порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок міді й світлодіодного випромінювання. Відбувається зниження оптичної щільності сформованих добових біоплівок ізолятами: *Escherichia coli* - у 4,2 раза за дії Cu й ЧСВ та у 5,7 раза за впливу Cu й ФСВ; у штамів *Klebsiella pneumoniae* - у 3,2 раза за дії Cu й ЧСВ та у 5 раза за впливу Cu й ФСВ; у штамів *Pseudomonas aeruginosa* - у 4,9 раза за дії Cu й ЧСВ та у 6,9 раза за впливу Cu й ФСВ; *Staphylococcus aureus* - у 12,3 раза за дії Cu й ЧСВ та у 23,3 раза за впливу Cu й ФСВ; *Streptococcus pyogenes* - у 11,7 раза за дії Cu й ЧСВ та у 23,8 раза за впливу Cu й ФСВ; *Candida albicans* - у 7,9 раза за дії Cu й ЧСВ та у 18,3 рази за впливу Cu й ФСВ порівняно з показниками за впливу наночастинок міді без світлодіодного випромінювання (рис.5.10).

При вивченні здатності формування біоплівок планктонними клітинами мікроорганізмів за дії наночастинок Cu, імпрегнованих у нетканий полімерний матеріал, та світлодіодного випромінювання, було визначено, що оптична щільність добової біоплівки дослідних штамів *Escherichia coli* знижується у 13,4 раза за дії Cu й ЧСВ та у 17,7 раза за впливу Cu й ФСВ; у штамів *Klebsiella pneumoniae* - у 29,9 раза за дії Cu й ЧСВ та у 30,6 раза за впливу Cu й ФСВ; у штамів *Pseudomonas aeruginosa* - у 17,6 раза за дії Cu й ЧСВ та у 22,5 раза за впливу Cu й ФСВ; *Staphylococcus aureus* - у 28,1 раза за дії Cu й ЧСВ та у 45,5 раза за впливу Cu й ФСВ; *Streptococcus pyogenes* - у 28,8 раза

за дії Cu й ЧСВ та у 43,1 раза за впливу Cu й ФСВ; *Candida albicans* - у 27,4 раза за дії Cu й ЧСВ та у 47,7 раза за впливу Cu й ФСВ порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок міді й світлодіодного випромінювання.

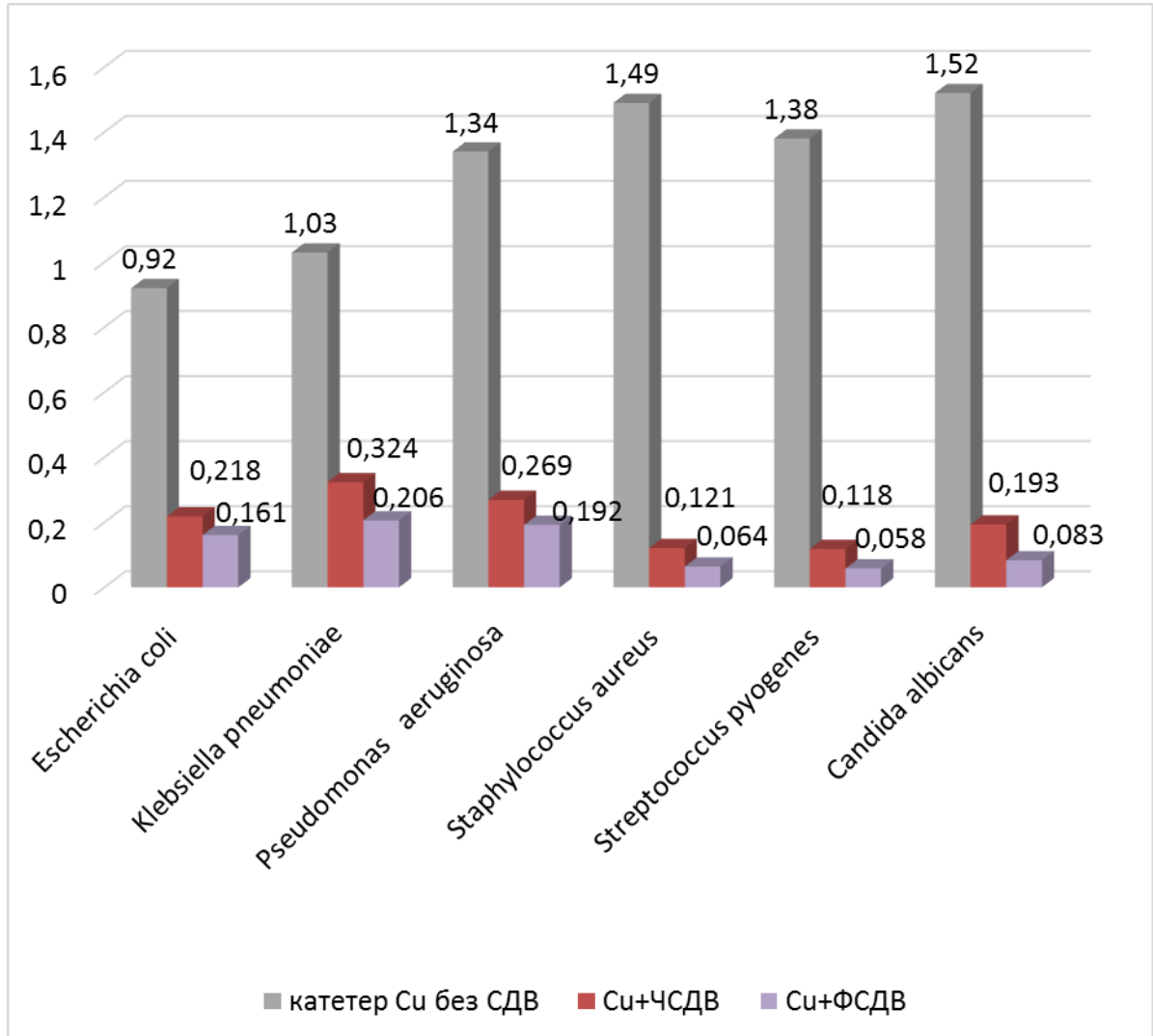


Рисунок 5.10. Вплив світлодіодного випромінювання фіолетового й червоного спектрів з одночасною дією наночастинок Cu, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, на сформовані біоплівки

Встановлено зниження оптичної щільності утворених біоплівок ізолятами: *Escherichia coli* - у 7,4 рази за дії Cu й ЧСВ та у 9,8 рази за впливу Cu й ФСВ; у штамів *Klebsiella pneumoniae* - у 1,1 рази за дії Cu й ЧСВ та у 1,4 рази за впливу Cu й ФСВ; у штамів *Pseudomonas aeruginosa* - у 2,1 рази за дії Cu й ЧСВ та у 2,7 рази за впливу Cu й ФСВ; *Staphylococcus aureus* - у 3,4 рази за

дії Cu й ЧСВ та у 5,1 рази за впливу Cu й ФСВ; *Streptococcus pyogenes* - у 3,2 разів за дії Cu й ЧСВ та у 4,8 рази за впливу Cu й ФСВ; *Candida albicans* - у 4,2 рази за дії Cu й ЧСВ та у 7,3 рази за впливу Cu й ФСВ порівняно з показниками за впливу наночастинок міді без світлодіодного випромінювання (рис.5.11).

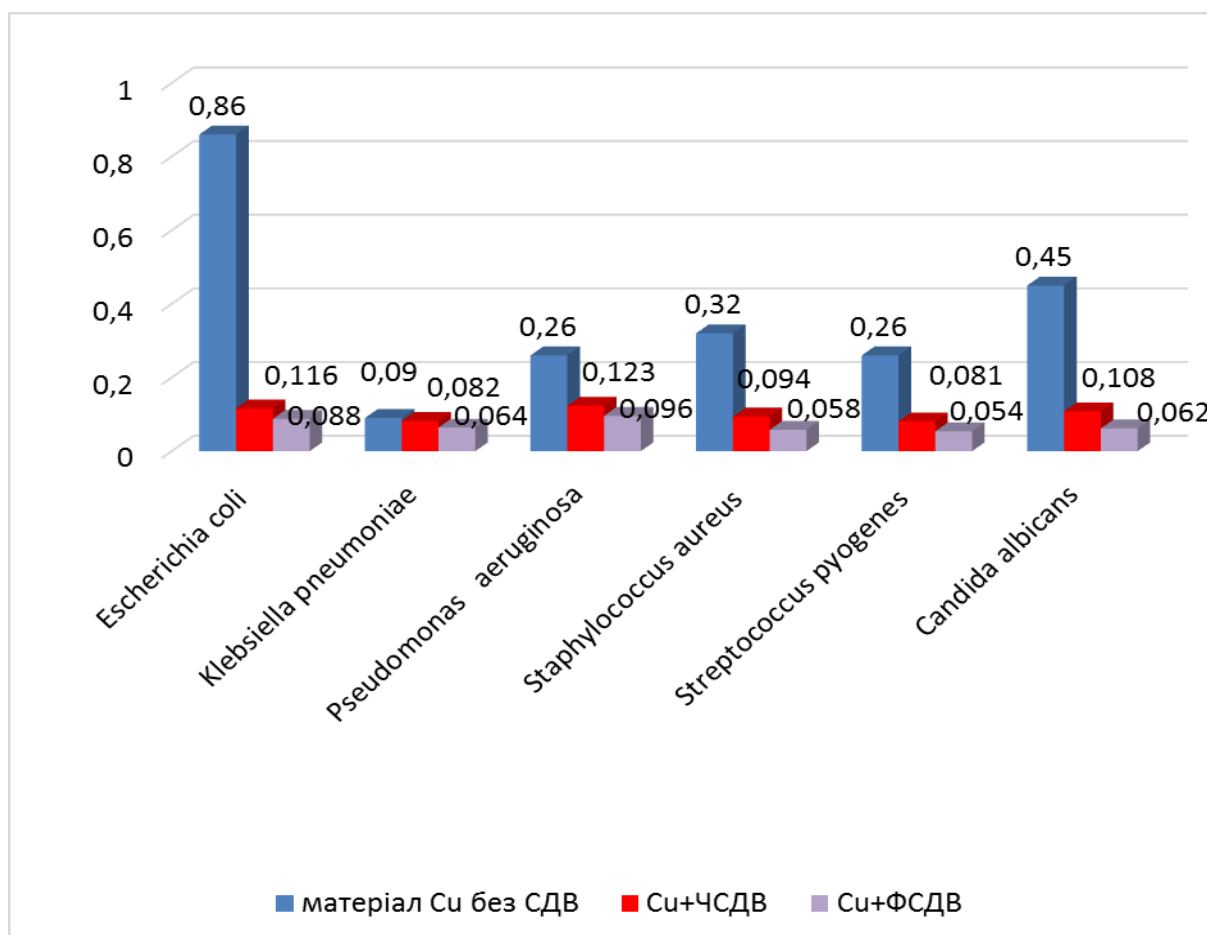


Рисунок 5.11. Вплив світлодіодного випромінювання фіолетового й червоного спектрів з одночасною дією наночастинок Cu, імпрегнованих у нетканий полімерний матеріал, на здатність дослідних штамів формувати добові біоплівки

Аналогічні результати були зареєстровані при визначенні дії наночастинок Cu, імпрегнованих у нетканий полімерний матеріал та спільного впливу світлодіодного випромінювання на добові біоплівки ізолятів. Визначено, що оптична щільність добової біоплівки дослідних штамів *Escherichia coli* знижується у 9,7 раза за дії Cu й ЧСВ та у 11,5 раза за впливу

Cu й ФСВ; у штамів *Klebsiella pneumoniae* - у 6,9 раза за дії Cu й ЧСВ та у 10,5 раза за впливу Cu й ФСВ; у штамів *Pseudomonas aeruginosa* - у 10,1 раза за дії Cu й ЧСВ та у 13,3 раза за впливу Cu й ФСВ; *Staphylococcus aureus* - у 24,4 раза за дії Cu й ЧСВ та у 50,8 раза за впливу Cu й ФСВ; *Streptococcus pyogenes* - у 22,8 рази за дії Cu й ЧСВ та у 52,9 раза за впливу Cu й ФСВ; *Candida albicans* - у 24,1 раза за дії Cu й ЧСВ та у 47,7 раза за впливу Cu й ФСВ порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок міді й світлодіодного випромінювання. При мікроскопічному дослідженні за допомогою скануючої електронної мікроскопії було виявленого руйнування щільних конгломератів, що входили у склад біоплівки ізолятів *Candida albicans*, за дії світлодіодного випромінювання комплексно з наночастинами Cu, які імпрегновані у нетканий полімерний матеріал (рис.5.12).

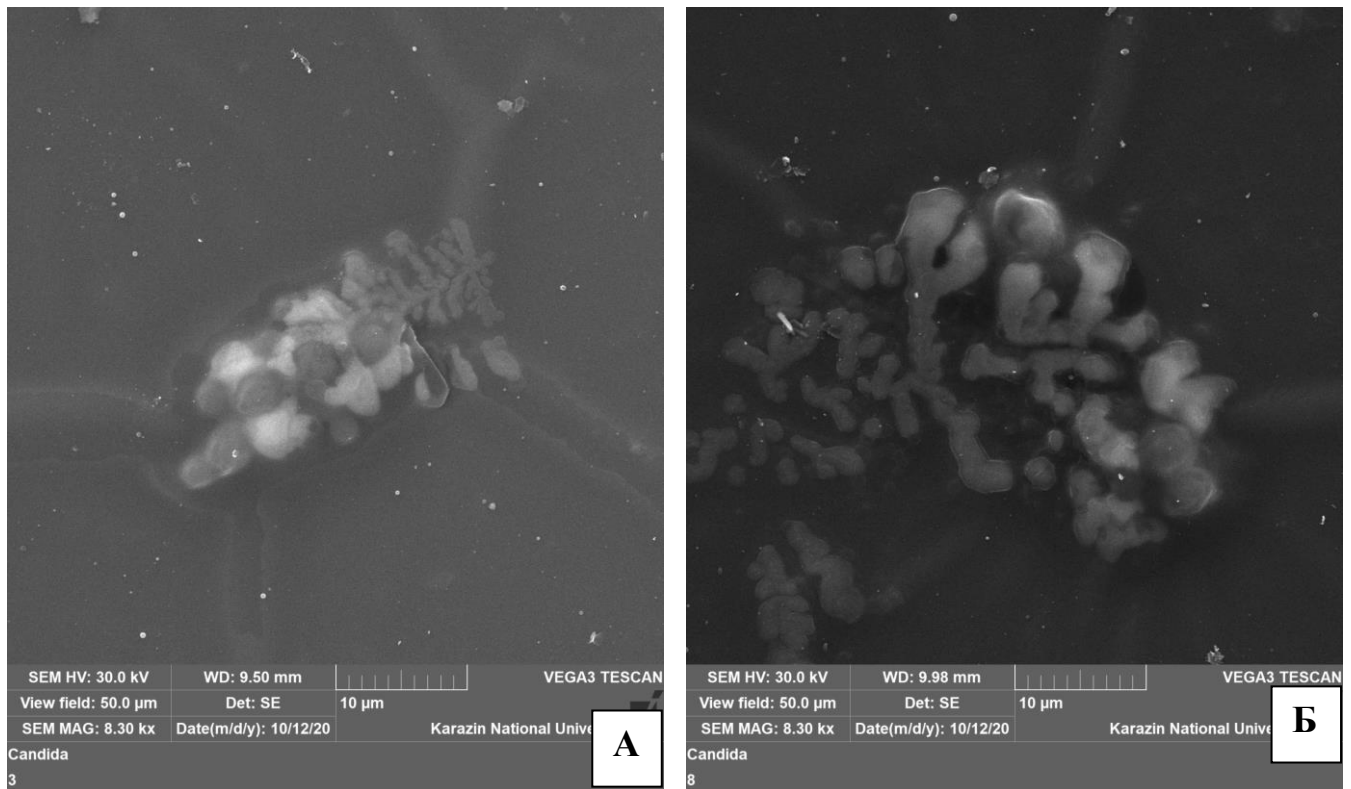


Рисунок 5.12. Скануюча електронна мікроскопія добових біоплівок ізолятів *Candida albicans* за впливу світлодіодного випромінювання фіолетового (А) й червоного (Б) спектрів з одночасною дією наночастинок Cu, імпрегнованих у нетканий полімерний матеріал

Відбувається зниження оптичної щільності сформованих біоплівок ізолятами: *Escherichia coli* - у 4,3 раза за дії Cu й ЧСВ та у 6,3 раза за впливу Cu й ФСВ; у штамів *Klebsiella pneumoniae* - у 3,5 раза за дії Cu й ЧСВ та у 5,2 раза за впливу Cu й ФСВ; у штамів *Pseudomonas aeruginosa* - у 4,6 рази за дії Cu й ЧСВ та у 6,1 рази за впливу Cu й ФСВ; *Staphylococcus aureus* - у 10,4 раза за дії Cu й ЧСВ та у 21,5 раза за впливу Cu й ФСВ; *Streptococcus pyogenes* - у 10 разів за дії Cu й ЧСВ та у 23,2 раза за впливу Cu й ФСВ; *Candida albicans* - у 9,3 раза за дії Cu й ЧСВ та у 18,4 раза за впливу Cu й ФСВ порівняно з показниками за впливу наночастинок міді без світлодіодного випромінювання (рис. 5.13).

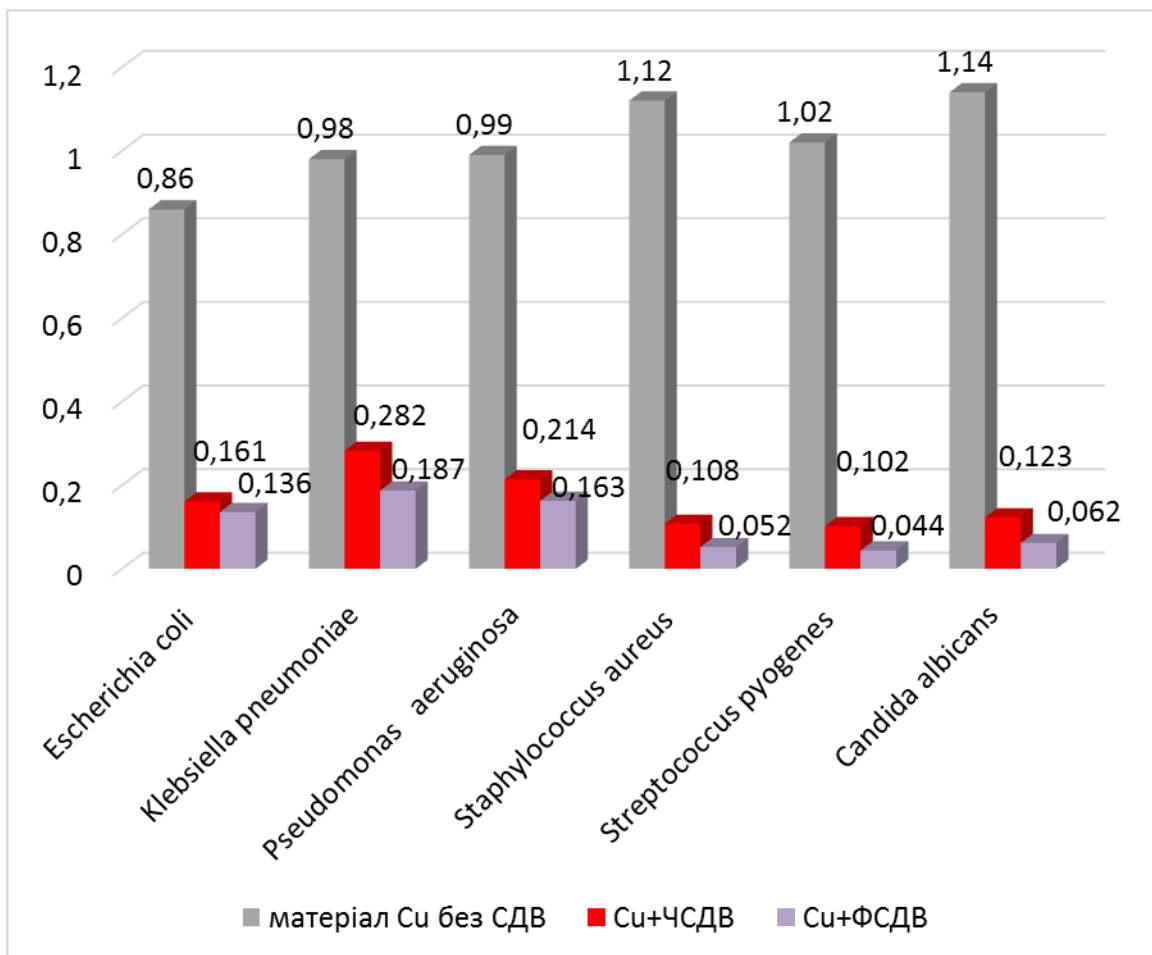


Рисунок 5.13. Вплив світлодіодного випромінювання фіолетового й червоного спектрів з одночасною дією наночастинок Cu, імпрегнованих у нетканий полімерний матеріал, на сформовані біоплівки

Таким чином, доведена ефективність комплексного застосування світлодіодного випромінювання червоного й фіолетового спектрів з наночастинками Ag й Cu, імпрегнованими у катетер з поліетилену високого тиску та в нетканий полімерний матеріал, що сприяє зниженню здатності до утворення добових біоплівки клінічними штамами мікроорганізмів, збудниками запальних процесів, та деструкції сформованих біоплівок.

5.2. Визначення впливу наночастинок Ag й Cu комплексно із світлодіодним випромінюванням червоного й фіолетового спектрів на клінічні штами *Trichophyton spp.*

Актуальною міждисциплінарною проблемою є мікози шкіри й оніхомікози, що спричинені *Trichophyton spp.* та потребують ефективного лікування, оскільки часто ускладнюються бактеріальними інфекціями, що спричиняють тяжкий та тривалий перебіг. Фахівцями виявлено зв'язок між дерматофітами та бактеріями: синергізм бактерій та грибів сприяє глибокому проникненню *Trichophyton spp.* у шкіру, а їх персистенція підвищує можливість інфікування шкіри бактеріями за рахунок порушення трофіки й цілісності шкіри за наявності ушкодження шкірного покриву. Результатом взаємодії *Trichophyton spp.* і бактеріальної флори є тривалий перебіг змішаного інфекційного процесу та посилення запальної реакції в осередку. Приєднання вторинної бактеріальної інфекції при мікозах шкіри, спричинених *Trichophyton spp.*, спостерігалось у 80% хворих й мікози мали торпідний перебіг і тяжче піддавалися лікуванню.

Тому розроблення нових підходів до підвищення ефективності терапії мікозів й оніхомікозів, ускладнених бактеріальною інфекцією, є досить актуальним завданням сьогодення.

Вивчення впливу наночастинок Ag й Cu проводили на 14-денних культурах *Trichophyton spp.*, виділених від хворих, що знаходилися на обстеженні й лікуванні у КНП «Міський клінічний шкірно-венерологічний

диспансер №5» ХМР м. Харків, запальні захворювання яких ускладнювалися оніхомікозом, руброфітією стоп, епідермофітією й мікозами. Культури грибів інкубували в термостаті при температурі 37 °С на середовищі Сабуро з додаванням хлорамфеніколу й тіаміну. У розчин, що містив наночастинки Ag й Cu вносили біологічний матеріал від хворого, потім розміщували у поживне середовище. Проводили динамічне спостереження за дослідними зразками. Порівняння проводили зі зразками без дії наночастинок Ag й Cu.

У результаті проведеного дослідження було виявлено 48 штамів *Trichophyton spp.*, з них 81,2% - *Trichophyton rubrum*; 14,6% - *Trichophyton mentagrophytes* й *Trichophyton concentricum* – 4,2% випадків серед усіх ускладнень у пацієнтів. Типові ізоляти *Trichophyton rubrum* білуватого кольору з пухнастою консистенцією на поверхні, у середині та нижній бік колонії – коричнево - червоного кольору, також виявлено ізоляти з жовтуватим та інтенсивно-коричневим кольором. *Trichophyton rubrum* повільно зростає в культурі, що є поліморфною: бархатистою, пурпурно-червоною з концентричними зонами червоно-коричневого відтінку, пухнастими біло - коричневого кольору (рис.5.14).

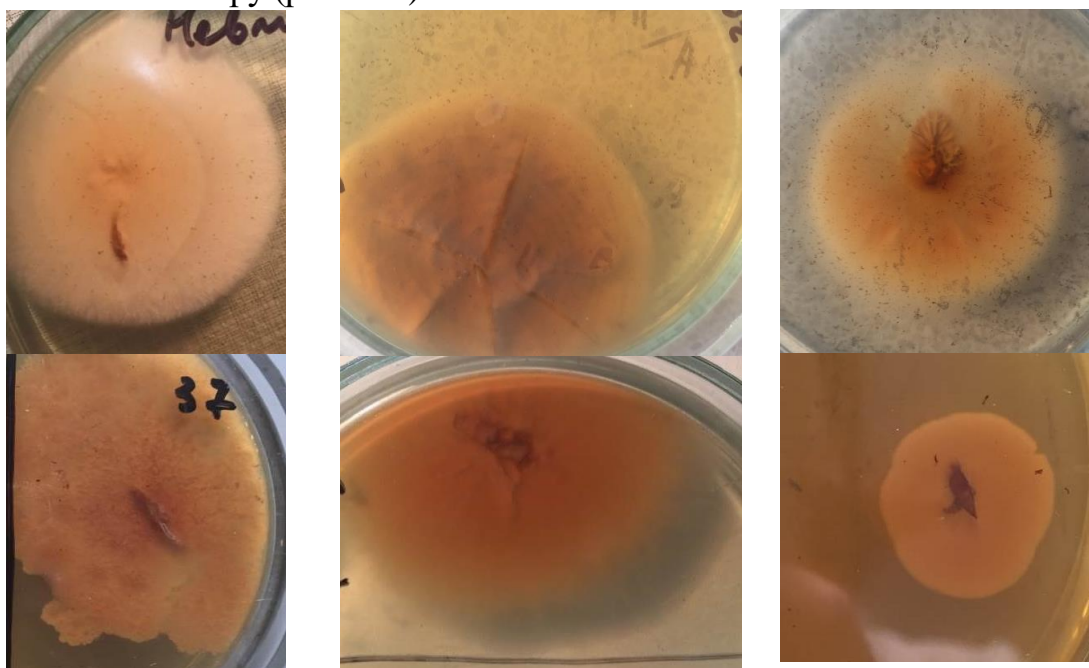


Рисунок 5.14. Клінічні штами *Trichophyton rubrum* без дії наночастинок Ag й Cu

Зворотний бік культур червоного кольору; міцелій рівний, септурований (2-3 мкм). Спостерігаються рясні мікроконідії, що мають краплеподібну подовжену форму (3-5 мкм) й розташовуються з боків міцелію.

За дії наночастинок Cu ізоляти *Trichophyton rubrum* зростають повільно й через 18 діб утворюють невеликі за розміром колонії до 6 мм, а через 26 діб - 17 мм блідо-коричневого кольору з щільним центром (рис.5.15).

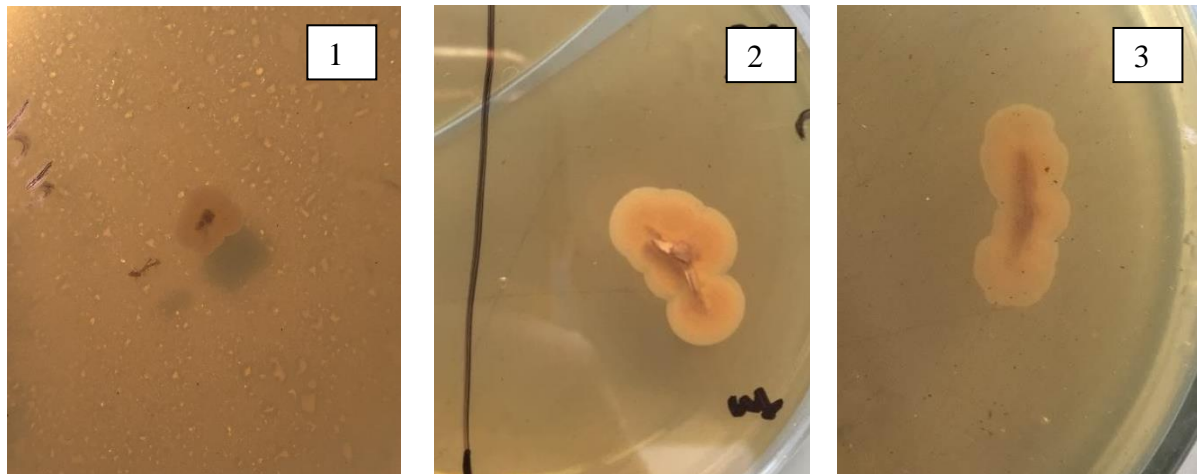


Рисунок 5.15. Клінічні штами *Trichophyton rubrum* за дії наночастинок Cu: 1- зростання через 18 діб, 2 – зростання через 22 доби, 3 – зростання через 26 діб

За дії наночастинок Ag ізоляти *Trichophyton rubrum* утворюють дрібні колонії до 9 мм тільки на 28-у добу (рис.5.16).

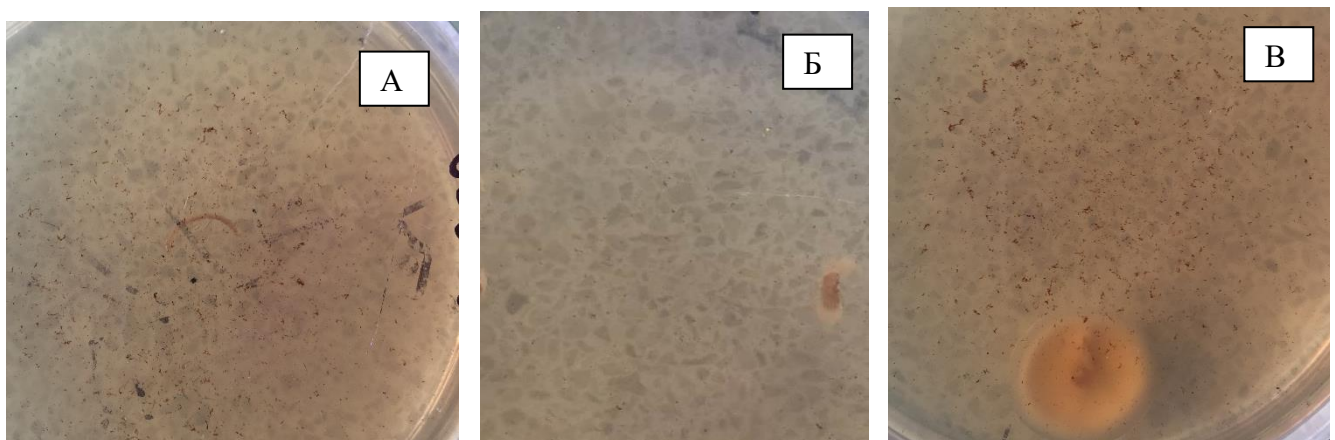


Рисунок 5.16. Клінічні штами *Trichophyton rubrum* за дії наночастинок Ag: А- зростання через 18 діб, Б – зростання через 24 доби, В – зростання через 28 діб

При визначенні комплексної дії наночастинок Cu й світлодіодного випромінювання червоного й фіолетового спектрів було виявлено зменшення діаметру колоній ізолятів провідного збудника мікозів *Trichophyton rubrum* на 28-у добу спостереження: за дії ЧСД діаметр колонії становив 4 мм, а за дії ФСВ – 2 мм (рис.5.17).

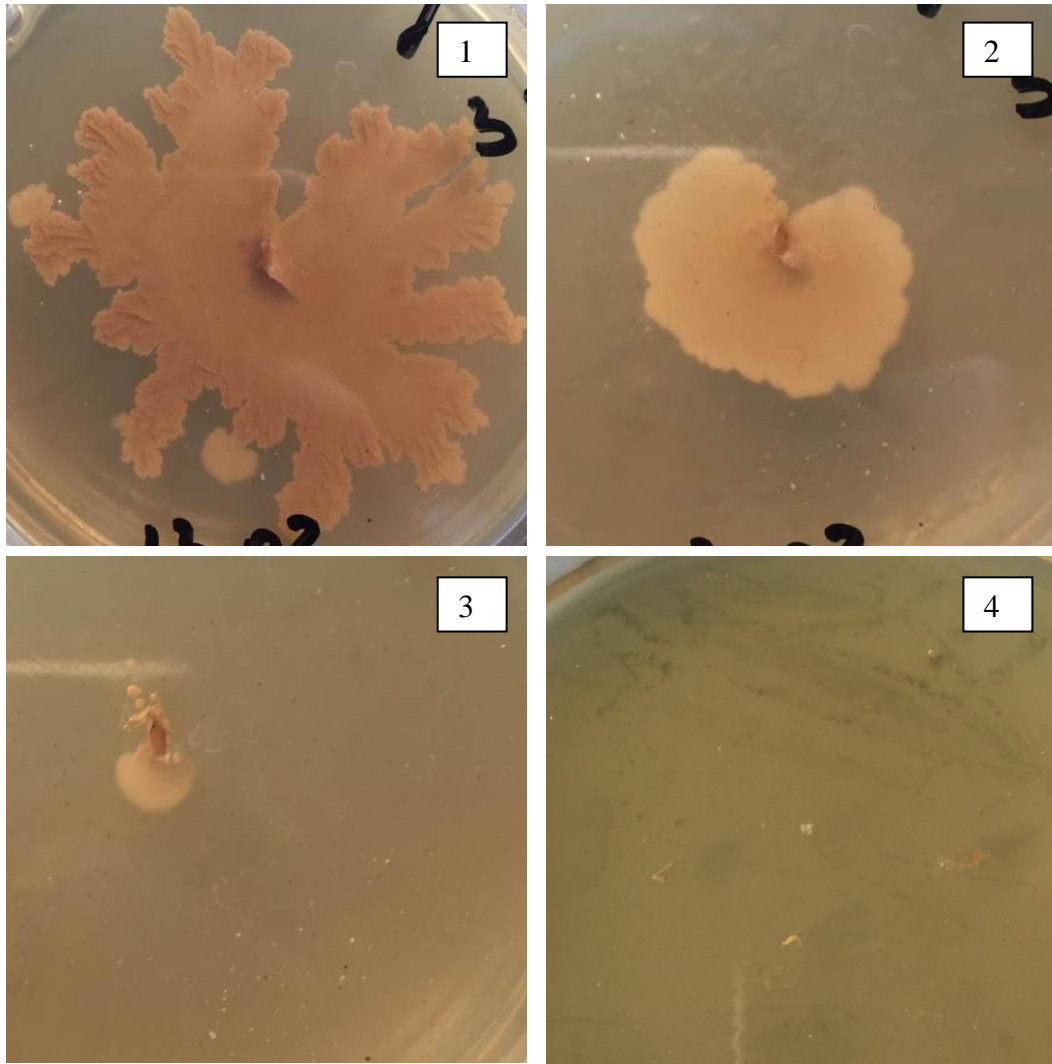


Рисунок 5.17. Колонії ізолятів *Trichophyton rubrum* на 28-у добу спостереження: 1 - контроль; 2 - за дії наночастинок Cu; 3 - за дії наночастинок Cu й ЧСВ; 4 - за дії наночастинок Cu й ФСВ

Аналогічні дані були зафіксовані за дії наночастинок Cu й ЧСВ та ФСВ у ізолятів *Trichophyton mentagrophytes* (рис. 5.18).

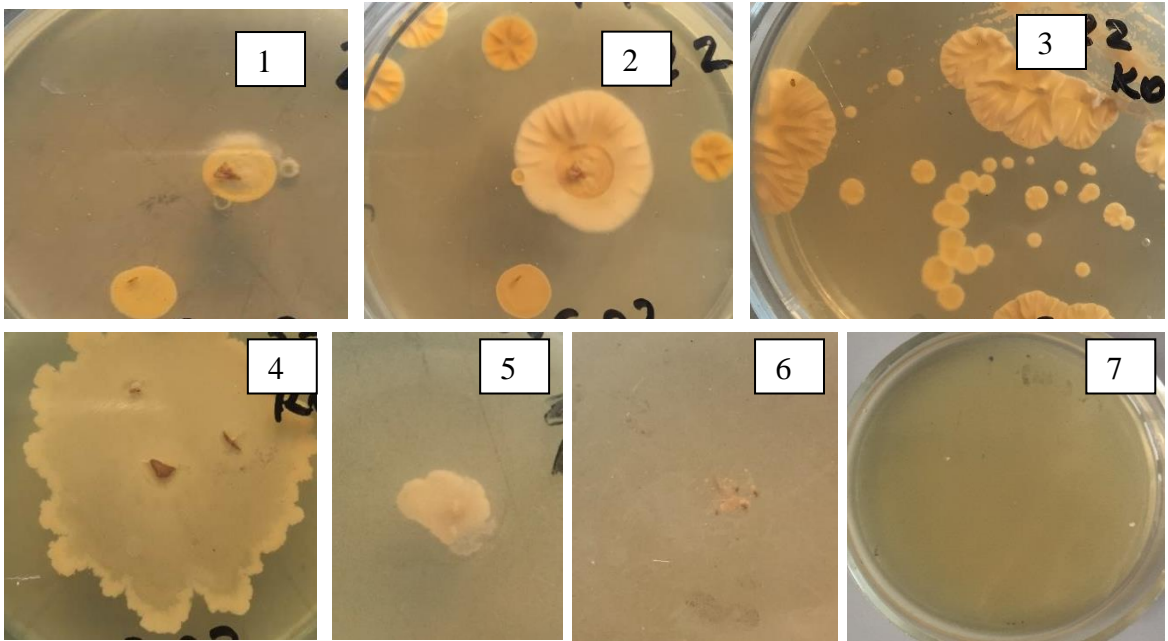


Рисунок 5.18. Колонії ізолятів *Trichophyton mentagrophytes* на: 1 – на 6-у добу спостереження; 2 – на 10-у добу; 3 – на 18-у добу; 4 – на 26-у добу спостереження (контроль); 5 - за дії наночастинок Cu; 6 - за дії наночастинок Cu й ЧСВ; 7 - за дії наночастинок Cu й ФСВ

При визначенні комплексної дії наночастинок Ag й світлодіодного випромінювання червоного й фіолетового спектрів було виявлено зменшення діаметру колоній ізолятів *Trichophyton rubrum* на 28-у добу спостереження: за дії ЧСД діаметр колонії становив до 2 мм, а за дії ФСВ – до 1 мм (рис.5.19).

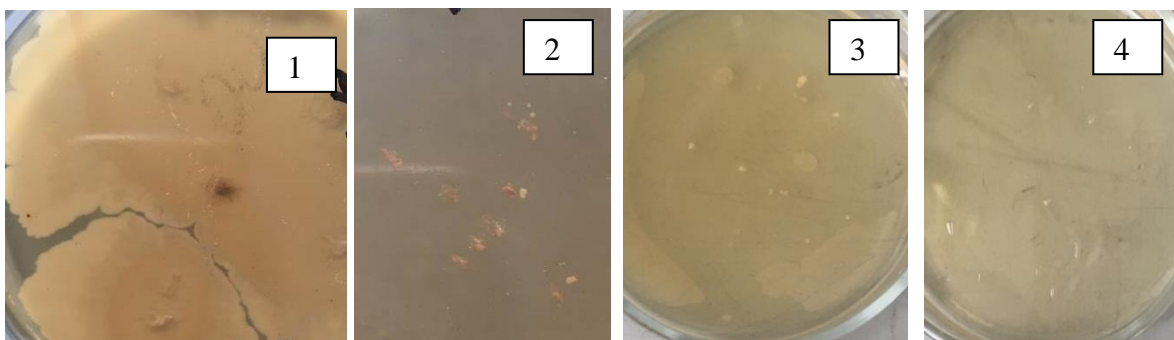


Рисунок 5.19. Колонії ізолятів *Trichophyton rubrum* на 28-у добу спостереження: 1 - контроль; 2 - за дії наночастинок Ag; 3 - за дії наночастинок Ag й ЧСВ; 4 - за дії наночастинок Ag й ФСВ

Отже, проведене комплексне дослідження з визначенням результатів протимікробної активності виробів з поліетилену високого тиску, а також виробів з нетканого полімерного матеріалу (суміш вовни і поліестерних волокон) шляхом імпрегнації їх наночастками Cu виявив антибактеріальну дію наночастинок Cu, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску та нетканий матеріал на основі вовни і синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату на планктонні форми існування мікроорганізмів, що попереджає формування щільних біоплівки мікроорганізмів. Проведені дослідження можуть бути рекомендовані для надання протимікробної активності не тільки виробам медичного призначення, а й виробам для різних галузей, які застосовують у виробництві досліджені матеріали. Застосування отриманих результатів може бути рекомендовано як один із профілактичних заходів для попередження внутрішньолікарняних інфекцій.

Висновки до розділу 5.

1. Встановлено, що за дії Ag й ЧСВ щільність добової біоплівки дослідних штамів *Escherichia coli* знижується у 10,5 раза та у 43,3 раза за впливу Ag й ФСВ; у штамів *Klebsiella pneumoniae* - у 19,2 раза за дії Ag й ЧСВ та у 51,6 раза за впливу Ag й ФСВ; у штамів *Pseudomonas aeruginosa* - у 17,6 раза за дії Ag й ЧСВ та у 46,9 раза за впливу Ag й ФСВ; *Staphylococcus aureus* - у 20,2 раза за дії Ag й ЧСВ та у 48,9 раза за впливу Ag й ФСВ; *Streptococcus pyogenes* - у 20,4 раза за дії Ag й ЧСВ та у 56,8 раза за впливу Ag й ФСВ; *Candida albicans* - у 17,7 раза за дії Ag й ЧСВ та у 33,3 раза за впливу Ag й ФСВ порівняно з контрольними значеннями.

2. При мікроскопічному дослідженні було визначено, що за дії світлодіодного випромінювання комплексно з наночастинками Ag, імпрегнованими у нетканий полімерний матеріал, на сформовані добові біоплівки ізолятів відбувається дезорганізація добових біоплівок з утворенням отворів, через які можливе проникнення протимікробних препаратів.

3. Виявлено, що за дії наночастинок Cu, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, та світлодіодного випромінювання оптична щільність добової біоплівки дослідних штамів *Escherichia coli* знижується у 9,2 раза за дії Cu й ЧСВ та у 28,9 раза за впливу Cu й ФСВ; у штамів *Klebsiella pneumoniae* - у 16,9 раза за дії Cu й ЧСВ та у 28,8 раза за впливу Cu й ФСВ; у штамів *Pseudomonas aeruginosa* - у 16,1 раза за дії Cu й ЧСВ та у 36,6 раза за впливу Cu й ФСВ; *Staphylococcus aureus* - у 23,2 раз за дії Cu й ЧСВ та у 64,4 рази за впливу Cu й ФСВ; *Streptococcus pyogenes* - у 22,8 рази за дії Cu й ЧСВ та у 61,3 рази за впливу Cu й ФСВ; *Candida albicans* - у 22,1 раза за дії Cu й ЧСВ та у 44,8 раза за впливу Cu й ФСВ порівняно з контрольними значеннями.

4. Виявлено руйнування щільних конгломератів, що входили до складу біоплівок ізолятів *Candida albicans*, за дії світлодіодного випромінювання комплексно з наночастинками Cu, імпрегнованими у нетканий полімерний матеріал.

5. За дії наночастинок Ag ізоляти *Trichophyton rubrum* утворюють дрібні колонії до 9 мм тільки на 28-у добу, а за дії наночастинок Cu ізоляти *Trichophyton rubrum* зростають повільно й через 18 діб утворюють невеликі за розміром колонії до 6 мм, а через 26 діб - 17 мм блідо-коричневого кольору з щільним центром.

6. Виявлено зменшення діаметру колоній ізолятів провідного збудника мікозів *Trichophyton rubrum* на 28-у добу спостереження: за дії комплексної дії наночастинок Cu й ЧСД діаметр колонії становив 4 мм, а за дії ФСВ – 2 мм.

7. Виявлено зменшення діаметру колоній ізолятів *Trichophyton rubrum* на 28-у добу спостереження: за комплексної дії наночастинок Ag й ЧСД діаметр колонії становив до 2 мм, а за дії ФСВ – до 1 мм.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу
наведено в таких публікаціях:*

1. Mishyna M. M., Hopta O.V., Syrova G. O., Mozgova Yu. A., Malanchuk S. G., Makarov V. O., Avramenko V. L., Marchenko I. A., Dubovyk O. S., Mishyn Yu. M. Determination of the effect of Ag nanoparticles impregnated in medical polyethylene products together with the LED radiation of the red and violet spectra on the ability of microorganisms to form biofilms and on daily biofilms. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(1):225-237. eISSN 2391-8306.
2. Mishyna M. M., Hopta O. V., Syrova G. O., Avramenko V. L., Mozgova Yu. A., Malanchuk S. G., Makarov V. O., Dubovyk O. S., Marchenko I. A., Mishyn Yu. M. Assessment of the biological effect of Cu nanoparticles impregnated in polyethylene medical devices combined with the effect of LED radiation of the red and violet spectra on the ability of microorganisms to form biofilms and on daily biofilms. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(2):133-144. eISSN 2391-8306.
3. Гопта О.В., Мішина М.М., Дащук А.А. Проблематика профілактики дерматомікозів. Актуальні питання дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД інфекції: Збірник наукових праць. Харків, 2020. С. 23-24.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ Й УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У роботі представлено матеріали щодо визначення протимікробної активності наночастинок Cu й Ag, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску та нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, на здатність до формування біоплівки клінічними штамами мікроорганізмів, збудників некротичних процесів та на добові біоплівки, які зумовлюють стійкість мікроорганізмів до протимікробних препаратів.

Проведено ідентифікацію мікроорганізмів – збудників запальних процесів, вивчено здатність до плівкоутворення ізолятів з катетерів та дренажних конструкцій у досліджах *in vitro* та відібрано антибіотикорезистентні штами *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Trichophyton rubrum*.

Проведено комплекс досліджень з вивчення протимікробної активності виробів з поліетилену високого тиску та виробів з нетканого полімерного матеріалу (суміш вовни й поліестерних волокон), імпрегнованих наночастками Cu, та встановлено антибактеріальну дію наночастинок міді на планктонні форми існування мікроорганізмів, що попереджає формування щільних біоплівок мікроорганізмів.

Визначено концентраційні закономірності інгібуючої дії наночастинок срібла на планктонні форми існування мікроорганізмів і формування біоплівок та показано, що наночастинки срібла викликають дезорганізацію добових біоплівок і загибель клітин у них.

Проведено серію експериментів щодо одержання поліетилену з наночастками срібла та грануляцією суміші при 160-190⁰С на екструдері та доведено мікробіологічну стійкість цього зразка.

Доцільність та ефективність імпрегнації наночастинками Ag та Cu виробів з поліетилену високого тиску та нетканих полімерних матеріалів для медичного застосування буде визначена за результатами, які плануються отримати при виконанні наведених завдань з подальшим прогнозуванням та оцінкою ефективності щодо можливості ефективної профілактики гнійно-запальних процесів та мікозів з урахуванням біоплівкоутворення збудниками.

Експериментально на дослідах *in vitro* обґрунтовано застосування наночастинок Cu й Ag, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску та нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату у медичній практиці для пригнічення проліферації планктонних клітин й запобігання утворення біоплівок збудниками запальних захворювань.

Отримані результати узгоджуються з даними, представленими в роботах [49;57;60;70], у яких відзначено високу антимікробну активність наночастинок срібла й міді [71;75;77;85;122;175], що ймовірно пов'язано з особливостями метаболічної активності клітин грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів та їх чутливістю до дії іонів металів. Бактеріостатичний і бактерицидний ефекти іонів срібла пов'язують зі ступенем ураження клітини: відбувається сорбція Ag клітинною стінкою, порушується мітотична активність, що зумовлює бактеріостатичний ефект; після проникнення наночастинок Ag всередину клітини, відбувається пригнічення ферментів дихального ланцюга, роз'єднуються процеси дихання й окисного фосфорилування в мікробних клітинах, у результаті чого клітина гине, що зумовлює бактерицидний ефект [78;80;91;124;151;169].

Антибактеріальна дія Ag зумовлена інактивацією білків клітинної стінки шляхом зв'язування із сполуками, що містять сірку. Крім того, один з головних бактерицидних механізмів Ag пов'язаний із взаємодією з рибосомою і подальшим пригніченням експресії білків, необхідних для вироблення АТФ [63;159;164;178].

На підставі проведених досліджень, аналітичного огляду результатів новітніх досліджень провідними фахівцями світу щодо впливу срібла на мікроорганізми було систематизовано дані про механізм дії наночастинок срібла й світлодіодного випромінювання (СДВ) на бактерії та гриби та обґрунтовано графічну модель (рис. 7.1).

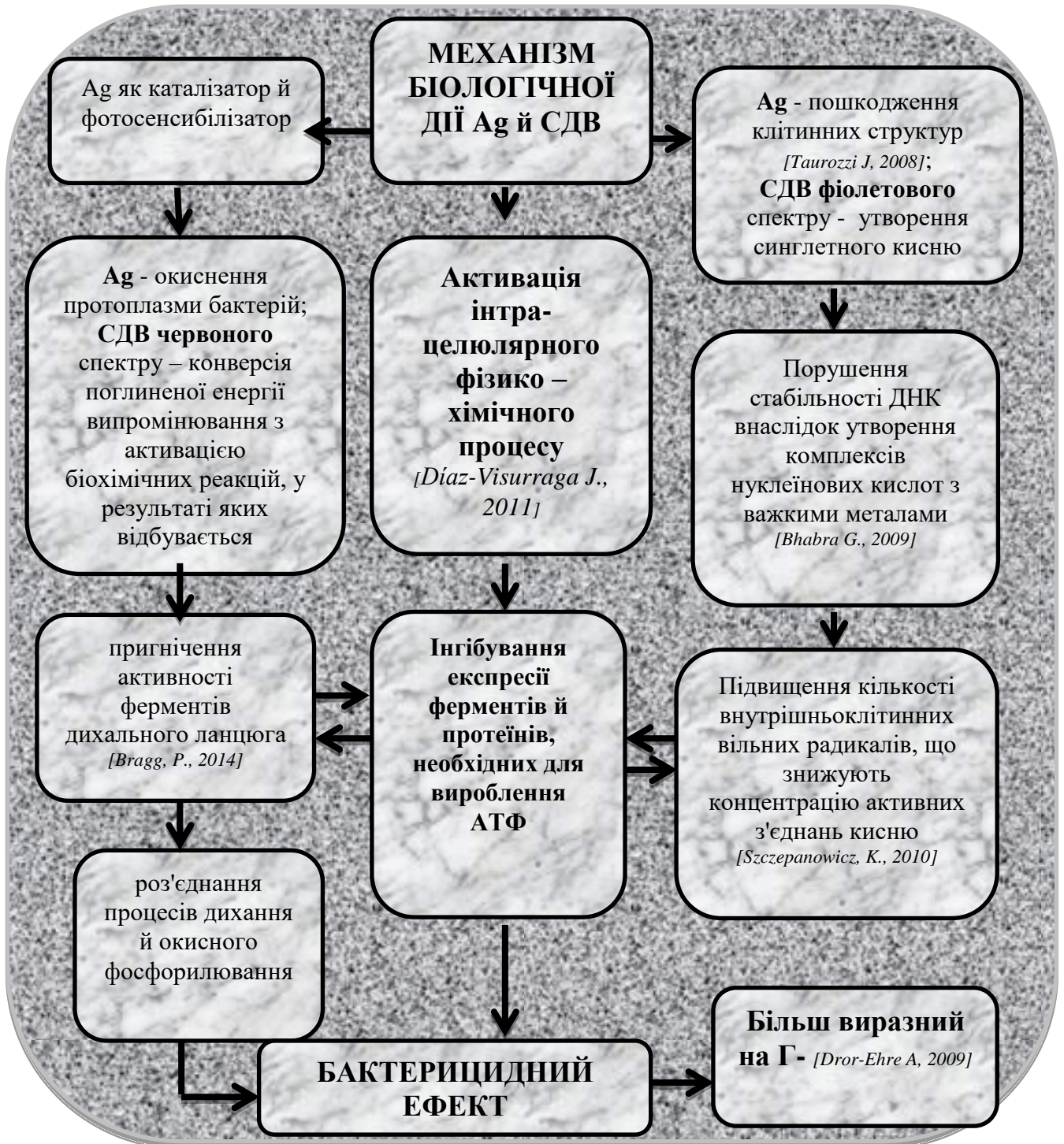


Рисунок 7.1. Графічна модель механізмів впливу срібла та СДВ на мікроорганізми, збудники запальних захворювань

Таким чином, спираючись на літературні джерела, що пояснюють механізм впливу срібла на клітину мікроорганізму, особливе значення надають інтрацелюлярним фізико-хімічним процесам [73], а саме - окисненню протоплазми бактерій й грибів та її руйнування киснем [96;169]. Відомі дослідження, що свідчать про утворення комплексів нуклеїнових кислот із наночастинками срібла, унаслідок чого порушується стабільність бактерій [59], збільшується кількість вільних радикалів [167], що спричиняє пригнічення експресії ферментів і білків, необхідних для виробництва АТФ та відбувається пригнічення роботи ферментів дихального ланцюга з подальшим роз'єднанням процесів дихання й окисного фосфорилування в мікробних клітинах [61], у результаті чого мікробна клітина гине. Для посилення антимікробних ефектів наночастинок срібла можна використовувати світлодіодне випромінювання фіолетового й червоного спектрів для ефективного застосування фотодинамічної терапії, яка останнім часом є однією з нових ефективних антимікробних методик. Як фотосенсибілізатор й каталізатор біохімічних реакцій виступають наночастинок срібла, що поглинається збудником запальних процесів. Фотодинамічний вплив має місцевий характер й дозволяє уникнути побічних ефектів [75].

Отже, у результаті дослідження отримані характерні дані, які свідчать про доцільність комплексного застосування світлодіодного випромінювання червоного й фіолетового спектрів з наночастинками срібла, імпрегнованими у виробі для медичного застосування для профілактики й фотодинамічної терапії гнійно-запальних захворювань.

При взаємодії Cu з білками плазматичної мембрани грамнегативних мікроорганізмів відбувається розрив їх дисульфідних зв'язків, у результаті чого відкриваються канали неспецифічної провідності для катіонів [107;172], що супроводжується змінами в бар'єрній і енергетичній функції клітинної мембрани, що призводить спочатку до пригнічення процесів життєдіяльності клітини, а потім до її загибелі (рис.7.2).

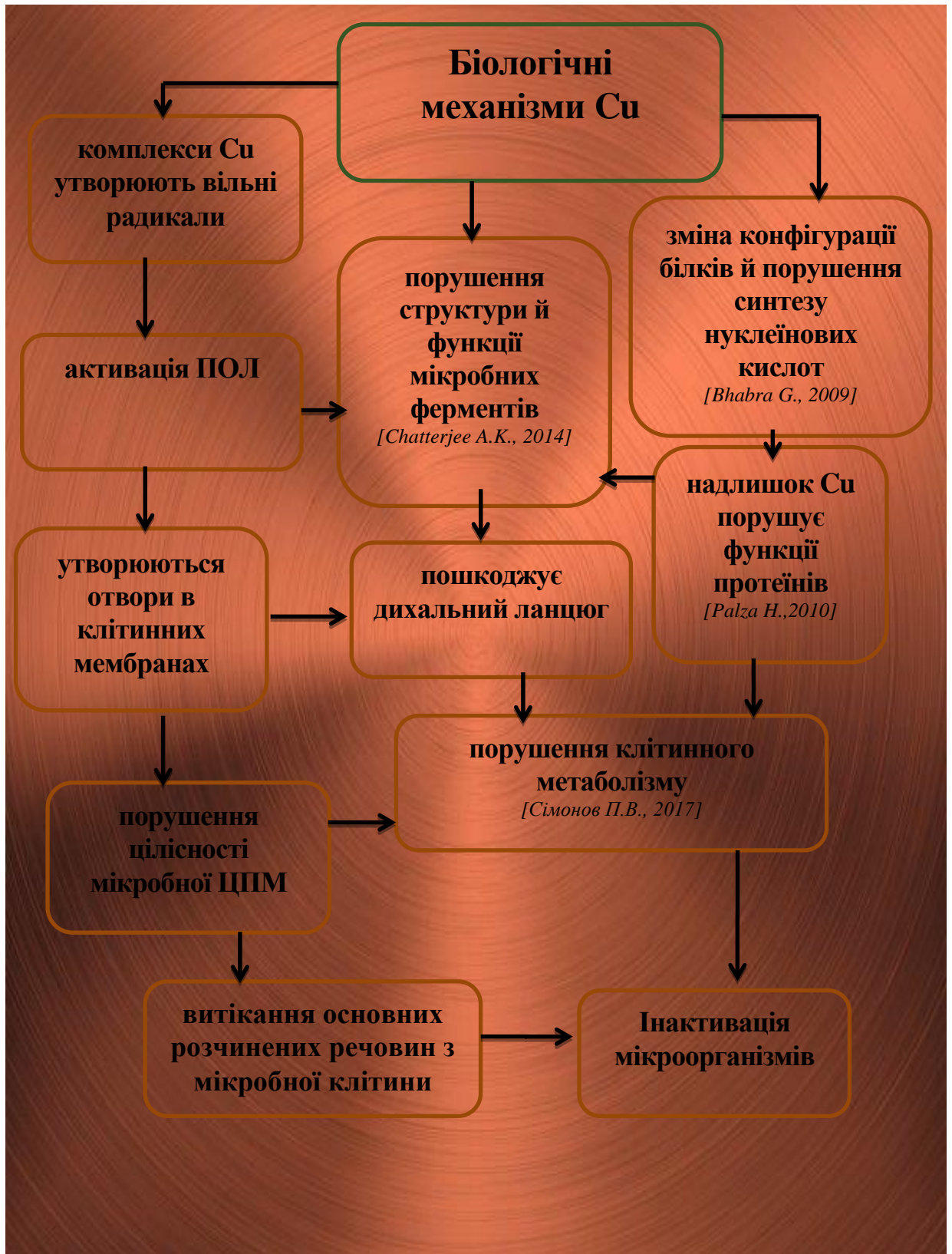


Рисунок 7.2. Графічна модель механізмів впливу міді та СДВ на мікроорганізми, збудники запальних захворювань

Серед молекулярних механізмів, зазначених різними дослідниками [60;84;161;170], слід відмітити те, що за впливу наночастинок Cu змінюється

структура білків і внаслідок цього вони не можуть виконувати свої функції, у результаті відбувається інактивація мікроорганізмів. Наночастинки Cu сприяють підвищенню активності вільних радикалів, що викликає виникнення отворів у клітинних мембранах бактерій й грибів, тим самим порушуючи цілісність клітин й зумовлює витікання основних розчинених речовин з мікробної клітини [59].

Вченими показано, що мідь пошкоджує дихальний ланцюг у клітинах бактерій, що пов'язано з порушенням клітинного метаболізму. Визначено, що надлишок міді може впливати на білки й ферменти мікробів, у такий спосіб пригнічуючи їхню активність [141]. Ці потенційні механізми є предметом постійного вивчення фаховими дослідниками світу.

Таким чином, доведена ефективність комплексного застосування світлодіодного випромінювання червоного й фіолетового спектрів з наночастинками Ag й Cu, імпрегнованими в катетер з поліетилену високого тиску та в нетканий полімерний матеріал, що сприяє зниженню здатності до утворення добових біоплівки клінічними штамами мікроорганізмів, збудниками запальних процесів, та деструкції сформованих біоплівок.

Тож, узагальнюючи здобуті результати та на підставі аналізу літературних даних, можна виокремити основні механізми впливу наночастинок срібла й міді на мікроорганізми – збудники запальних захворювань, а саме: накопичення наночастинок металів бактеріальною мембраною і звільнення їх іонів супроводжується зміною проникності з поступовим звільненням ліпополісахаридів й мембранних протеїнів. Поглинання наночастинок Ag й Cu та їх переміщення і засвоєння клітиною спричиняє подальше порушення внутрішньоклітинної продукції АТФ і реплікації ДНК: відбувається генерація активних форм кисню за участю наночастинок металу з подальшим окислювальним ушкодженням клітинних структур. Згідно з літературними даними [59;73;179], біологічний ефект наночастинок Ag й Cu визначається їх формою й структурою. У ході проведених досліджень встановлено, що бактерії й гриби роду *Trichophyton*

виявили чутливість до наночасток як Ag, так й Cu. та виявлено, що посилити антимікробний ефект Ag й Cu можна за допомогою світлодіодного випромінювання червоного й фіолетового спектрів.

Таким чином, у результаті проведеного дослідження було визначено антимікробну активність нетканого матеріалу на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, імпрегнованих наночастинками Ag та Cu, та поліетилену високого тиску з наночастинками Ag та Cu, що виготовлено за оригінальною методикою, згідно з якою наночастинки розподілені не на поверхні полімеру, а рівномірно у розтопі по всьому об'єму поліетилену. Визначено здатність утворення щільних біоплівки мікроорганізмів та антимікробну дію на сформовані біоплівки.

На основі поглибленого вивчення мікробіологічних властивостей умовно-патогенних бактерій та грибів розширено та доповнено наукові дані щодо механізмів дії наночастинок Ag та Cu, імпрегнованими у катетер з поліетилену високого тиску та нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, на мікроорганізми для визначення можливості підвищення мікробіологічної стійкості виробів на основі поліетилену високого тиску, що застосовується для виготовлення медичних виробів, та нетканого матеріалу на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, що застосовується для виготовлення медичних устилок, а також як герметик та теплоізоляційний матеріал.

Отже, на підставі проведеного мікробіологічного аналізу можна рекомендувати застосування виробів з поліетилену та нетканого матеріалу на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, імпрегнованих наночастинками Ag та Cu у практичній медицині.

ВИСНОВКИ

У роботі представлено теоретичне узагальнення й обґрунтовано науково-практичне вирішення актуального завдання – визначення протимікробної дії виробів медичного призначення з полімерів, імпрегнованих наночастинками Ag та Cu, на планктонні та біоплівкові форми існування мікроорганізмів, збудників гнійно-запальних захворювань та мікозів. На підставі визначення мікробіологічних особливостей з'ясовано фенотипові ознаки збудників гнійно-запальних захворювань у дітей й мікозних ускладнень у дорослих з шкірними захворюваннями.

1. Встановлено, що провідними збудниками мікробно-запальних захворювань у дітей у 40,6% є *Staphylococcus aureus*, у 32,4% - *Escherichia coli*, у 13,5% - *Pseudomonas aeruginosa*, у 8,1% - *Streptococcus pyogenes* й у 5,4% - *Klebsiella pneumoniae*. Найбільший відсоток випадків мікробно-запальних захворювань реєструвалися у групі дітей від 8 до 18 років (60,6%), 24,2 % випадків ГЗЗ реєструвалися у групі дітей від 1 до 3 років та 15,2% випадків – у групі дітей від 4 до 7 років.

Встановлено, що у віковій категорії дітей від 1 до 3 років переважали: пієлонефрити, зумовлені *Escherichia coli* (22,2%) й *Streptococcus pyogenes* (11,1%); у дітей середньої вікової категорії найчастіше зустрічалися апендицити, спричинені *Escherichia coli* й *Pseudomonas aeruginosa* (по 33,3%), а у дітей старшої вікової категорії – апендицити, перитоніти, абсцеси, фурункульози, лімфаденіти, які були спричинені *Staphylococcus aureus* (50%), *Escherichia coli* (27,2%), *Pseudomonas aeruginosa* (13,6%), *Klebsiella pneumoniae* (4,6%) й *Streptococcus pyogenes* (4,6%).

Виявлені основні патогени, які зумовлюють мікозні ускладнення у дорослих з шкірною патологією: 12 штамів *Candida albicans* (20% випадків) й 48 штамів *Trichophyton spp.* (80% випадків), з них 81,2% - *Trichophyton rubrum*;

14,6% - *Trichophyton mentagrophytes* й *Trichophyton concentricum* – 4,2% випадків серед усіх ускладнень у пацієнтів.

2. Розроблено технологічний процес одержання поліетилену з антимікробними властивостями, який включає змішування поліетилену з наночастинками срібла, який відрізняється від аналогічних тим, що поліетилен попередньо обробляють 1% вазелінової олії від маси поліетилену, суміш змішують протягом 30-50 хв при кімнатній температурі, після чого до складу суміші вводять срібло у вигляді наночастинок і одержану суміш змішують ще 30-60 хв при кімнатній температурі, після чого одержану суміш гранулюють екструзією при температурі 160-190⁰С.

3. На підставі вивчення дії наночастинок Ag, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, встановлено, що здатність до формування біоплівки знижується у 3,5 раза у дослідних штамів *Escherichia coli*, у 5,5 раза у штамів *Klebsiella pneumonia*, у 3,8 раза у штамів *Pseudomonas aeruginosa*, у 3,3 раза у штамів *Staphylococcus aureus*, у 3,8 рази у штамів *Streptococcus pyogenes* та у 3,4 раза у штамів *Candida albicans* порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок срібла.

Виявлено порушення цілісності моношару біоплівки та зниження показника щільності: у 1,4 раза у штамів *Escherichia coli* та *Streptococcus pyogenes*, у 1,5 раза у штамів *Pseudomonas aeruginosa* та у штамів *Staphylococcus aureus*, у 1,6 раза у штамів *Klebsiella pneumonia* та *Candida albicans* за дії наночастинок Ag, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок срібла.

Встановлено, що за дії наночастинок Ag, імпрегнованих у нетканий матеріал на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, здатність до формування біоплівки знижується у 6,5 раза у дослідних штамів *Escherichia coli*, у 10,9 раза у штамів *Klebsiella pneumonia*, у 5,7 раза у штамів *Pseudomonas aeruginosa*, у 4,6 раза у штамів *Staphylococcus aureus*, у 5,1 раза у штамів *Streptococcus pyogenes* та у 4,4 раза

у штамів *Candida albicans* порівняно з контрольними значеннями без впливу наночастинок срібла.

4. Здатність до формування біоплівок планктонними клітинами мікроорганізмів з використанням катетерів, імпрегнованих Cu, знижується у 1,7 раза у дослідних штамів *Escherichia coli*, у 12,3 раза у штамів *Klebsiella pneumoniae*, у 7,2 раза у штамів *Pseudomonas aeruginosa*, у 6,3 раза у штамів *Staphylococcus aureus*, у 6,9 раза у штамів *Streptococcus pyogenes* та у 5,2 раза у штамів *Candida albicans* та з використанням нетканого матеріалу на основі вовни й синтетичного поліестерного волокна поліетилентерефталату, імпрегнованого наночастинками Cu, здатність до утворення біоплівок знижувалась у 1,8 раза у дослідних штамів *Escherichia coli*, у 21,8 раза у штамів *Klebsiella pneumoniae*, у 8,3 раза для штамів *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus*, у 9 разів у штамів *Streptococcus pyogenes* та у 6,6 раза у штамів *Candida albicans* порівняно з контрольними значеннями.

При використанні катетерів, імпрегнованих наночастинками Cu, встановлено деструкцію біоплівок дослідних штамів мікроорганізмів, порушення цілісності моношару біоплівки та зниження показника щільності у 1,6 раза у штамів *Pseudomonas aeruginosa*, у 1,7 раза у штамів *Streptococcus pyogenes* та *Escherichia coli*, у 1,8 раза у штамів *Staphylococcus aureus* та у 1,9 раза у штамів *Klebsiella pneumoniae* та *Candida albicans*; з використанням устилки для медичного взуття, обробленої наночастинками Cu здатність до утворення біоплівок знижувалась у 1,8 раза у дослідних штамів *Escherichia coli*, у 2 рази у штамів *Klebsiella pneumoniae*, у 2,2 раза для штамів *Pseudomonas aeruginosa*, у 2,4 раза для *Staphylococcus aureus*, у 2,3 раза у штамів *Streptococcus pyogenes* та у 2,6 раза у штамів *Candida albicans* порівняно з контрольними значеннями.

5. Виявлено, що за дії світлодіодного випромінювання комплексно з наночастинками Ag, імпрегнованими у нетканий полімерний матеріал, на сформовані добові біоплівки ізолятів відбувається дезорганізація добових

біоплівки з утворенням отворів, через які можливе проникнення протимікробних препаратів.

Визначено, що за дії наночастинок Cu, імпрегнованих у катетер з поліетилену високого тиску, та світлодіодного випромінювання оптична щільність добової біоплівки дослідних штамів *Escherichia coli* знижується у 9,2 раза за дії Cu й ЧСВ та у 28,9 раза за впливу Cu й ФСВ; у штамів *Klebsiella pneumoniae* - у 16,9 раза за дії Cu й ЧСВ та у 28,8 раза за впливу Cu й ФСВ; у штамів *Pseudomonas aeruginosa* - у 16,1 раза за дії Cu й ЧСВ та у 36,6 раза за впливу Cu й ФСВ; *Staphylococcus aureus* - у 23,2 раза за дії Cu й ЧСВ та у 64,4 раза за впливу Cu й ФСВ; *Streptococcus pyogenes* - у 22,8 раза за дії Cu й ЧСВ та у 61,3 раза за впливу Cu й ФСВ; *Candida albicans* - у 22,1 раза за дії Cu й ЧСВ та у 44,8 раза за впливу Cu й ФСВ порівняно з контрольними значеннями.

6. За дії наночастинок Ag ізоляти *Trichophyton rubrum* утворюють дрібні колонії до 9 мм тільки на 28 добу, а за дії наночастинок Cu встановлено повільне зростання, й через 18 діб ізоляти утворюють невеликі за розміром колонії до 6 мм, а через 26 діб - 17 мм блідо-коричневого кольору з щільним центром. За комплексної дії наночастинок та СДВ виявлено зменшення діаметру колоній ізолятів *Trichophyton rubrum* на 28-у добу спостереження: за дії наночастинок Cu й ЧСД діаметр колонії становив 4 мм, а за дії ФСВ – 2 мм; за комплексної дії наночастинок Ag й ЧСД діаметр колонії становив до 2 мм, а за дії ФСВ – до 1 мм.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Практичне значення одержаних результатів полягає в науковому обґрунтуванні механізмів комплексної дії наночастинок Ag й Cu, імпрегнованих у полімерний матеріал для медичного використання, й світлодіодного випромінювання червоного й фіолетового спектрів.

Обґрунтовано ефективність профілактики мікробних ускладнень шляхом використання полімерних матеріалів, імпрегнованих наночастинами Ag та Cu у комплексі з світлодіодним випромінюванням, що може застосовуватися у лікувальних закладах охорони здоров'я.

З метою профілактики та лікування мікробнозапальних процесів запропоновано опромінення осередку запалення світлодіодним випромінюванням фіолетового та червоного спектрів з аплікацією нетканим полімерним матеріалом, імпрегнованим наночастинами Ag й Cu.

Протипоказаннями до застосування світлодіодного випромінювання хворих на ГЗЗ шкіри є високий кров'яний тиск, психічні розлади, порушення мозкового кровообігу, ниркова недостатність та гематологічні захворювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адубецька АЮ, Шнайдер СА, Скобеєва ВМ. Вплив наночастинок срібла на загоєння рани шкіри у щурів з експериментальним цукровим діабетом. Інтегративна антропологія. 2018;1:33-7. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ia_2018_1_8
2. Білько ІП. Вимоги до взяття та доставки матеріалу для мікробіологічних досліджень. Сучасні інфекції. 2001;(3):106-9.
3. Брилис В. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов. Лабораторное дело. 1986;(4):210-2.
4. Булига ЛО, Черних ВП, Штриголь СЮ, Мовчан БО, Бутко ЯО. Експериментальне дослідження ранозагоювальної дії гелю з наночастками срібла та глюкозаміном. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2015;2:49-54.
5. Винник ЮС, Перьянова ОВ, Онзуль ЕВ, Теплякова ОВ. Микробные биопленки в хирургии: механизмы образования, лекарственная устойчивость, пути решения проблемы. Новости хирургии. 2010;8(6):115-125.
6. Гаврилюк НА, Приходько ГП, Картель МТ. Одержання та властивості нанокompозитів на основі термопластичних полімерів, наповнених вуглецевими нанотрубками (огляд) Поверхность. 2014;6:206-40. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Pov_2014_6_21.
7. Галатенко НА, Рожнова РА. Биологически активные полимерные материалы для медицины. Киев: Наукова думка; 2013. 211 с.
8. Галкін МБ, Іваниця ВО, Галкін БМ, Філіпова ТО. Матрикс біоплівки – хімічний склад, структура, властивості. Мікробіологія і біотехнологія. 2016;(4):6-27.

9. Герхардт Ф. Методы общей бактериологии. Перевод с английского. Москва: Мир; 1983. 536 с.
10. Глушко ВН, Блохина ЛИ, Богдановская МВ, изобретатели; Федеральное государственное унитарное предприятие "Институт химических реактивов и особо чистых химических веществ Национального исследовательского центра "Курчатовский институт" (НИЦ "Курчатовский институт"-ИРЕА) правообладатели. Способ получения сверхвысокомолекулярного полиэтилена (СВМП), импрегнированного наночастицами серебра. Патент RU 2644907. 2018 Апр. 04.
11. Гопта ОВ. Здатність до утворення біоплівки мікроорганізмів, збудниками гнійно-запальних процесів, за впливу наночастинок Ag. Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2019 Січ 29-31; Харків. Харків: Харківський національний медичний університет. 2019, с.14-5.
12. Гопта ОВ, Мішина ММ, Дацук АА. Проблематика профілактики дерматомікозів. Актуальні питання дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД інфекції: Збірник наукових праць; 2020 Черв 17; Харків. Харків: Харківський національний медичний університет. 2020, с.23-4.
13. Гопта ОВ, Мішина ММ. Сучасні тенденції профілактики катетер-асоційованих інфекцій кровотоку. Всеукраїнська науково-практична конференція "Довкілля і здоров'я"; 2020 Квіт. 23-25; Тернопіль. Тернопіль: Тернопільський медичний університет. 2020, с.63.
14. Гопта ОВ. Перспективи використання нанокompatитів у якості антибактеріальних агентів. Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2020 Січ 20-22; Харків. Харків: Харківський національний медичний університет. 2020, с.35-36.
15. Гопта ОВ. Профілактика катетер-асоційованих інфекцій. II Реферативна конференція присвячена засновнику біоетики В.Р. Поттеру «Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки»; 20 Лют

- 18;Харків. Харків: Харківський національний медичний університет. 2020, с.20-21.
16. Гопта ОВ, Топчий АС. Проблема утворення біоплівок мікроорганізмами, збудниками запальних захворювань. Мікробіологія-перспективи розвитку.: матеріали наук.- практ. конф. студентів та молодих вчених, присвяч.140-річчю проф. Д.П. Гриньова;2020 Груд 10; Харків. Харків: Харківський національний медичний університет. 2020, с.28.
17. Долежел Б. Коррозия пластических материалов и резин. Москва: Химия; 1964. 248 с.
18. Дубовик ОС. Мікробіологічна оцінка впливу світлодіодного випромінювання та протимікробних засобів на комунікативні властивості мікроорганізмів, збудників гнійно-запальних процесів: Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук: Київ, 2020; 234с.
19. Ильина ТС, Романова ЮМ, Гинцбург АЛ. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина: феномен, генетический контроль и системы регуляции их развития. Генетика. 2004;40(11):1-12.
20. Коробов АМ, Коробов ВА, Лесная ТА. Фототерапевтические аппараты. Коробовасерии «Барва». Монография. Харьков: ИПП «Контраст; 2006. 176 с.
21. Кутырева МП, Медведева ОИ, Улахович НА, Гатаулина АР, изобретатели; Медведева ОИ правообладатель. Способ получения полимер-композитного состава, содержащего наночастицы меди и полимер-композитный состав, полученный этим способом. Патент RU 2644907. 2018 Апр. 04.
22. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медико – биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: МОРИОН; 2000. 320 с.
23. Маланчук СГ. Вплив світлодіодного випромінювання з протимікробними препаратами на фактори патогенності *Staphylococcus aureus* та *Escherichia*

- coli [Текст] : автореф. дис. ... канд. біол. наук : 03.00.07 / Маланчук Світлана Геннадіївна [тобто Геннадіївна]; НАН України, Ін-т мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного. - Київ, 2015. 24 с.
24. Малкандуев ЮА, Хаширова СЮ, Сербашева АИ, Байдалова МХ, Мартыненко АН, Попова НИ, Сивов НА, Балаева СМ. Структура гаунидинсодержащих со(полимеров) и их биоцидные и токсические свойства. Известия ВУЗ. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2012;2:71–5.
25. Методические указания по применению унифицированных микробиологических (бактериологических) методов исследования в клиничко-диагностических лабораториях. Приложение I к Приказу Министерства здравоохранения № 535. Москва; 1985. 123 с.
26. Методичні вказівки щодо застосування уніфікованих мікробіологічних (бактеріологічних) методів дослідження в клініко-діагностичних лабораторіях / Додаток I до Наказу Міністерства охорони здоров'я № 535 від 22 квітня 1985 р. - 123с.
27. Мішина ММ, Гопта ОВ, Штерев ОІ, Овсієнко ЄВ. Вплив наночастинок Си на мікроорганізми, збудники гнійно-запальних процесів. Актуальні питання сучасної мікробіології та імунології.: матеріали всеукр. наук.-практ. конф. з між нар. участю. 2019 Черв 24-26; Харків. Харків: Харківський національний медичний університет. 2019;с.61-2.
28. Мурзина ЭА. Микозы стоп: диагностика и лечение. Ліки України плюс. 2012;1-2:16-9. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/liku_2012_1-2_4.
29. Мусаелян АГ. Биопленочные инфекции. Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150). 2017;7(1):269 – 271. Доступно: <https://medconfer.com/files/archive/2017-01/2017-01-1003-A-11013.pdf>
30. Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів". Київ; 2007. 56 с.

31. Осипов ВП, Лукьянова ЕМ, Антипкин ЮГ, Бруслова ЕМ, Марушко РВ. Методика статистической обработки медицинской информации в научных исследованиях. Монография. Киев: Планета людей; 2002. 200 с.
32. Пехташева ЕЛ, Неверов АН, Заиков ГЕ, Стоянов ОВ, Русанова СН. Биоповреждения и защита синтетических полимерных материалов. Вестник Казанского технологического университета. 2012;15(10):166-73.
33. Покас ОВ. Формування біоплівки клінічними штамами умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених з різного біологічного матеріалу. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. Київ; 2013;22(2):342-8
34. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: «МедиаСфера»; 2000. 312 с.
35. Савченко ДС, Балко ОБ, Балко ОІ, Авдєєва ЛВ, Ярошенко ЛВ, Чекман ІС, Воронін ЄП. Вплив нанокompозиту високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла на біоплівкову та планктонну форми *Pseudomonas aeruginosa* укм в-1. ФЧ [інтернет]. 10, Березень 2014 [cited 10, Березень 2021];(3). Доступно: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/pharm-chas/article/view/2414>.
36. Синетар ЕО, Брич ОІ, Лоскутова ММ, Ткачик ІП. Антибіотикостійкість та адгезивні властивості збудників катетер-асоційованих інфекцій сечовивідних шляхів. Мікробіологічний журнал. 2014;76(3):41-6.
37. Синетар ЕО. Вплив наночастинок срібла на формування біоплівки бактеріями *Enterococcus faecalis*. Вісник проблем біології і медицини. 2015;4(1):201-5. Доступно: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2015_4\(1\)_43](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2015_4(1)_43).
38. Сирова ГО, Мішина ММ, Авраменко ВЛ, Макаров ВО, Лапшин ВВ, Мішуров ДО, Гаркавий ДВ, Гопта ОВ, винахідники; ХНМУ патентовласник. Спосіб одержання мікробіологічно стійкого поліетилену: Патент України на винахід № 121442. 2020 Трав 25

39. Сімонов ПВ. Експериментальне дослідження фармакологічних властивостей наночастинок міді та їх кон'югату з цефтриаксоном: Дисертація на здобуття наукового ступеню канд.фарм.н., 14.03.05 – фармакологія. Київ, 2017; 216с.
40. Соколова ТН. Микробные биопленки и способы их обнаружения. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2014; 4: 12-14.
41. Станишевская ИЕ., Стойнова АМ, Марахова АИ, Станишевский ЯМ. Наночастицы серебра: получение и применение в медицинских целях. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016;(1):66-69.
42. Федтке М. Химические реакции полимеров. Москва: Химия, 1990. 152с.
43. Хренов ПА, Честнова ТВ. Обзор методов борьбы с микробными биопленками при воспалительных заболеваниях. Вестник новых медицинских технологий; 2013;7(1). Доступно: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4102.pdf>
44. Циганенко АЯ, Мішина ММ, Курбанов ОС, Дубовик ОС. Удосконалення способу відтворення біоплівки мікроорганізмів *in vitro*. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. Випуск 1 з проблеми «Вірусологія та мікробіологія».2010;241:4.
45. Циганенко АЯ, Мішина ММ, Курбанов РА, винахідники; ХНМУ патентовласник. Спосіб відтворення біоплівки мікроорганізмів *in vitro* Патент України на корисну модель № 47944; 2010 Лют.25.
46. Шкаруба АЮ, Воронкова ОС, Вінніков АІ. Антибіотикочутливість та здатність до утворення біоплівки у стафілококів, виділених з різних біотопів. Вісник проблем біології і медицини. 2015;3(1(122)):287-290.
47. Штильман МИ. Полимеры медико-биологического назначения. Москва: ИКЦ «Академкнига»; 2006. 400 с.
48. Agarwala M, Choudhury B, Yadav RN. Comparative study of antibiofilm activity of copper oxide and iron oxide nanoparticles against multidrug

- resistant biofilm forming uropathogens. *Indian J Microbiol.* 2014 Sep;54(3):365-8. <https://doi.org/10.1007/s12088-014-0462-z>.
49. Ahire JJ, Hattingh M, Neveling DP, Dicks LM. Copper-Containing Anti-Biofilm Nanofiber Scaffolds as a Wound Dressing Material. *PLoS One.* 2016;11(3):e0152755. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152755>.
50. Andiappan K, Sanmugam A, Deivanayagam E, Karuppasamy K, Kim HS, Vikraman D. In vitro cytotoxicity activity of novel Schiff base ligand-lanthanide complexes. *Sci Rep.* 2018;8(1):3054. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21366-1>.
51. Angarano V, Smet C, Akkermans S, Watt C, Chieffi A, Van Impe JFM. Visible Light as an Antimicrobial Strategy for Inactivation of *Pseudomonas fluorescens* and *Staphylococcus epidermidis* Biofilms. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(4):171. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9040171>.
52. Ansari MA, Khan HM, Khan AA, Cameotra SS, Saquib Q, Musarrat J. Gum arabic capped-silver nanoparticles inhibit biofilm formation by multi-drug resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Basic Microbiol.* 2014;54(7):688-99. <https://doi.org/10.1002/jobm.201300748>
53. Ashajyothi C, Harish KH, Dubey N, Chandrakanth RK. Antibiofilm activity of biogenic copper and zinc oxide nanoparticles-antimicrobials collegiate against multiple drug resistant bacteria: a nanoscale approach. *J Nanostruct Chem.* 2016;6:329-41. <https://doi.org/10.1007/s40097-016-0205-2>
54. Ashrafi M, Bayat M, Mortazavi P, Hashemi SJ, Meimandipour A. Antimicrobial effect of chitosan–silver–copper nanocomposite on *Candida albicans*. *J Nanostruct Chem.* 2020;10:87–95. <https://doi.org/10.1007/s40097-020-00331-3>.
55. Astuti SD, Kharisma DH, Kholimatussa S, Zaidan AH. An in vitro antifungal efficacy of silver nanoparticles activated by diode laser to *Candida albicans*. 6th International Conference and Workshops on Basic and Applied Sciences. *AIP Conf. Proc.* 2017;1888:020016-1–020016-7. <https://doi.org/10.1063/1.5004293>.

56. Babker AM, Sotnik L, Lyashenko V. Polymeric Materials in Medicine. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences (SJAMS)*.2018;6(1C):148-53. <https://doi.org/10.21276/sjams.2018.6.1.33>.
57. Ballo MK, Rtimi S, Pulgarin C, Hopf N, Berthet A, Kiwi J, Moreillon P, Entenza JM, Bizzini A. In Vitro and In Vivo Effectiveness of an Innovative Silver-Copper Nanoparticle Coating of Catheters To Prevent Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(9):5349-56. <https://doi.org/10.1128/AAC.00959-16>.
58. Besinis A, De Peralta T, Handy RD. The antibacterial effects of silver, titanium dioxide and silica dioxide nanoparticles compared to the dental disinfectant chlorhexidine on *Streptococcus mutans* using a suite of bioassays. *Nanotoxicology*. 2014;8(1):1-16. <https://doi.org/10.3109/17435390.2012.742935>.
59. Bhabra G, Sood A, Fisher B, Cartwright L, Saunders M, Evans WH, Surprenant A, Lopez-Castejon G, Mann S, Davis SA, Hails LA, Ingham E, Verkade P, Lane J, Heesom K, Newson R, Case CP. Nanoparticles can cause DNA damage across a cellular barrier. *Nat Nanotechnol*. 2009;4(12):876-83. <https://doi.org/10.1038/nnano.2009.313>.
60. Borkow G, Gabbay J. Copper, an ancient remedy returning to fight microbial, fungal and viral infections. *Curr. Chem. Biol*. 2009;3:272 – 8.
61. Bragg L, Tyson GW. Metagenomics using next-generation sequencing. *Methods Mol Biol*. 2014;1096:183-201. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-712-9_15.
62. Camilli A, Bassler BL. Bacterial small-molecule signaling pathways. *Science*. 2006;311(5764):1113-6. <https://doi.org/10.1126/science.1121357>.
63. Chojniak-Gronek J, Biedroń I, Mendrek B, Płaza G. (2017). The effect of biologically and chemically synthesized silver nanoparticles (AgNPs) on biofilm formation. In: *E3S Web of Conferences*; 2017 Jan 01;22:00029. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/20172200029>.

64. Chudobova D, Nejdil L, Gumulec J, Krystofova O, Rodrigo MA, Kynicky J, Ruttkay-Nedecky B, Kopel P, Babula P, Adam V, Kizek R. Complexes of silver(I) ions and silver phosphate nanoparticles with hyaluronic acid and/or chitosan as promising antimicrobial agents for vascular grafts. *Int J Mol Sci.* 2013;14(7):13592-614. <https://doi.org/10.3390/ijms140713592>.
65. Chung PH, Wong CW, Lai CK, Siu HK, Tsang DN, Yeung KY, Ip DK, Tam PK. A prospective interventional study to examine the effect of a silver alloy and hydrogel-coated catheter on the incidence of catheter-associated urinary tract infection. *Hong Kong Med J.* 2017;23(3):239-45. <https://doi.org/10.12809/hkmj164906>.
66. Colvin KM, Gordon VD, Murakami K, Borlee BR, Wozniak DJ, Wong GC, Parsek MR. The pel polysaccharide can serve a structural and protective role in the biofilm matrix of *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS Pathog.* 2011;7(1):e1001264. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001264>.
67. Costerton JW. *The biofilm primer*. Berlin: Springer; 2007. 199 p.
68. Dai T, Gupta A, Huang YY, Sherwood ME, Murray CK, Vrahas MS, Kielian T, Hamblin MR. Blue light eliminates community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in infected mouse skin abrasions. *Photomed Laser Surg.* 2013;31(11):531-8. <https://doi.org/10.1089/pho.2012.3365>
69. Dai T, Gupta A, Murray CK, Vrahas MS, Tegos GP, Hamblin MR. Blue light for infectious diseases: *Propionibacterium acnes*, *Helicobacter pylori*, and beyond? *Drug Resist Updat.* 2012;15(4):223-36. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2012.07.001>
70. DeAlba-Montero I, Guajardo-Pacheco J, Morales-Sánchez E, Araujo-Martínez R, Loredó-Becerra GM, Martínez-Castañón GA, Ruiz F, Compeán Jasso ME. Antimicrobial Properties of Copper Nanoparticles and Amino Acid Chelated Copper Nanoparticles Produced by Using a Soya Extract. *Bioinorg Chem Appl.* 2017;2017:1064918. <https://doi.org/10.1155/2017/1064918>.
71. Deng X, Nikiforov AY, Coenye T, Cools P, Aziz G, Morent R, De Geyter N, Leys C. Antimicrobial nano-silver non-woven polyethylene terephthalate fabric

- via an atmospheric pressure plasma deposition process. *Sci Rep.* 2015;5:10138. <https://doi.org/10.1038/srep10138>.
72. Devi RS, Kannan V, Natarajan K, Nivas D, Kannan K, Chandru S, Antony AR. The Role of Microbes in Plastic Degradation. Chandra R. *Environmental waste management.* 2015. Boca Raton: CRC Press; p.341–70.
73. Díaz-Visurraga J, Gutierrez C, Plessing CV, Garcia A. Metal nanostructures as antibacterial agents. *Science Against Microbial Pathogens: Communicating Current Research and Technological Advances.* 2011:210-8
74. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(2):167-93. <https://doi.org/10.1128/cmr.15.2.167-193.2002>.
75. Donnelly RF, McCarron PA, Woolfson D. Drug delivery systems for photodynamic therapy. *Recent Pat Drug Deliv Formul.* 2009;3(1):1-7. <https://doi.org/10.2174/187221109787158319>.
76. Durán N, Durán M, de Jesus MB, Seabra AB, Fávaro WJ, Nakazato G. Silver nanoparticles: A new view on mechanistic aspects on antimicrobial activity. *Nanomedicine.* 2016;12(3):789-99. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.11.016>.
77. Ebrahimi A, Jafferri H, Habibian S, Lotfalian S. Evaluation of Anti biofilm and Antibiotic Potentiation Activities of Silver Nanoparticles Against some Nosocomial Pathogens. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2018;14(2):7-14. <https://doi.org/10.22034/ijps.2018.33684>.
78. Eckhardt S, Brunetto PS, Gagnon J, Priebe M, Giese B, Fromm KM. Nanobio silver: its interactions with peptides and bacteria, and its uses in medicine. *Chem Rev.* 2013;113(7):4708-54. <https://doi.org/10.1021/cr300288v>
79. El-Azizi M, Rao S, Kanchanapoom T, Khardori N. Molecular basis of bacterial adhesion. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2005;7:29-41.
80. Eloise IP, Analiza AK. The antimicrobial action of silver nanoparticles on *Escherichia coli* as revealed by atomic force microscopy. *Philippine Science Letters.* 2017;10(02):123-9.

81. Erwin BL, Styke LT, Kyle JA. Fungus of the Feet and Nails, US Pharmacist. 2013;38(6):51-54.
82. Estevez MB, Raffaelli S, Mitchell SG, Faccio R, Alborés S. Biofilm Eradication Using Biogenic Silver Nanoparticles. *Molecules*. 2020;25(9):2023. <https://doi.org/10.3390/molecules25092023>.
83. Franci G, Falanga A, Galdiero S, Palomba L, Rai M, Morelli G, Galdiero M. Silver nanoparticles as potential antibacterial agents. *Molecules*. 2015;20(5):8856-74. <https://doi.org/10.3390/molecules20058856>.
84. Gaetke LM, Chow-Johnson HS, Chow CK. Copper: toxicological relevance and mechanisms. *Arch Toxicol*. 2014;88(11):1929-38. <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1355-y>.
85. Ghasemian E, Naghoni A, Rahvar H, Kialha M, Tabaraie B. Evaluating the Effect of Copper Nanoparticles in Inhibiting *Pseudomonas aeruginosa* and *Listeria monocytogenes* Biofilm Formation. *Jundishapur J Microbiol*. 2015;8(5):e17430. [https://doi.org/10.5812/jjm.8\(5\)2015.17430](https://doi.org/10.5812/jjm.8(5)2015.17430).
86. Ghori SW, Siakeng R, Rasheed M, Saba N, Jawaid M. 2 - The role of advanced polymer materials in aerospace, Woodhead Publishing Series in Composites Science and Engineering. *Sustainable Composites for Aerospace Applications*. 2018. P.19-34. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102131-6.00002-5>.
87. Godymchuk A, Frolov G, Gusev A, Zakharova O, Yunda E, Kuznetsov Denis, Kolesnikov E. Antibacterial Properties of Copper Nanoparticle Dispersions: Influence of Synthesis Conditions and Physicochemical Characteristics. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2015 Nov. 98(1):012033. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/98/1/012033>.
88. Guo J, Qin S, Wei Y, Liu S, Peng H, Li Q, Luo L, Lv M. Silver nanoparticles exert concentration-dependent influences on biofilm development and architecture. *Cell Prolif*. 2019;52(4):e12616. <https://doi.org/10.1111/cpr.12616>.
89. Gutiérrez TJ. *Polymers for Food Applications*. Germany:Springer; 2018. 818 p. https://doi.org/10.1007/978-3-319-94625-2_1.

90. Halbandge S, Mortale SP, Karuppaiyl SM. “Biofabricated Silver Nanoparticles Synergistically Activate Amphotericin B Against Mature Biofilm Forms of.” *The Open Nanomedicine Journal*.2017;4:1-16. <https://doi.org/10.2174/1875933501704010001>.
91. Halbandge SD, Jadhav AK, Jangid PM, Shelar AV, Patil RH, Karuppaiyl SM. Molecular targets of biofabricated silver nanoparticles in *Candida albicans*. *J Antibiot (Tokyo)*. 2019 Aug;72(8):640-644. <https://doi.org/10.1038/s41429-019-0185-9>.
92. Hall-Stoodley L, Stoodley P. Evolving concepts in biofilm infections. *Cell Microbiol*. 2009;11(7):1034-43. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2009.01323.x>.
93. Halstead FD, Thwaite JE, Burt R, Laws TR, Raguse M, Moeller R, Webber MA, Oppenheim BA. Antibacterial Activity of Blue Light against Nosocomial Wound Pathogens Growing Planktonically and as Mature Biofilms. *Appl Environ Microbiol*. 2016;82(13):4006-4016. <https://doi.org/10.1128/AEM.00756-16>
94. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections - an overview. *Infect Drug Resist*. 2018;11:2321-33. <https://doi.org/10.2147/IDR.S177247>.
95. Hashimoto M, Yanagiuchi H, Kitagawa H, Yamaguchi S, Honda Y, Imazato S, Effect of Metal Nanoparticles on Biofilm formation of *Streptococcus mutans*. *Nano Biomedicine*. 2017;9(2):61-8. <https://doi.org/10.11344/nano.9.61>.
96. Hatipoglu MK, Keleştemur S, Altunbek M, Culha M. Source of cytotoxicity in a colloidal silver nanoparticle suspension. *Nanotechnology*. 2015;26(19):195103. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/26/19/195103>
97. Heliopoulos NS, Papageorgiou SK, Galeou A, Favvas EP, Katsaros FK, Stamatakis K. Effect of copper and copper alginate treatment on wool fabric. Study of textile and antibacterial properties. *Surface & Coatings Technology*, 2013;235:24-31.

98. Hibbing ME, Fuqua C, Parsek MR, Peterson SB. Bacterial competition: surviving and thriving in the microbial jungle. *Nat Rev Microbiol.* 2010 Jan;8(1):15-25. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2259>.
99. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, Guerin PJ, Piddock LJ. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet.* 2016 Jan 9;387(10014):176-87. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00473-0).
100. Hopta O. Antimicrobial activity of non-woven polymer material processed with Cu nanoparticles. In: Abstractbook ISIC; 2019; Kharkiv. Kharkiv: Kharkiv National Medical University;2019, p. 22-23.
101. Hopta OV, Mishyna MM, Syrova AO, Makarov VO, Avramenko VL, Mishurov DO. Evaluation of antimicrobial properties of polymer nanocomposites for medical application. *Regulatory Mechanisms in Biosystems.* 2019;10(4):484-8. <https://doi.org/10.15421/021971>.
102. Ivanova A, Ivanova K, Tied A, Heinze T, Tzanov T. Layer-By-Layer Coating of Aminocellulose and Quorum Quenching Acylase on Silver Nanoparticles Synergistically Eradicate Bacteria and Their Biofilms. *Adv. Funct. Mater.* 2020;30:2001284. <https://doi.org/10.1002/adfm.202001284>
103. Jamal M, Ahmad W, Andleeb S, Jalil F, Imran M, Nawaz MA, Hussain T, Ali M, Rafiq M, Kamil MA. Bacterial biofilm and associated infections. *J Chin Med Assoc.* 2018;81(1):7-11. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.07.012>.
104. Jang J, Lee JM, Oh SB, Choi Y, Jung HS, Choi J. Development of Antibiofilm Nanocomposites: Ag/Cu Bimetallic Nanoparticles Synthesized on the Surface of Graphene Oxide Nanosheets. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2020;12(32):35826-35834. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c06054>.
105. Karatan E, Watnick P. Signals, regulatory networks, and materials that build and break bacterial biofilms. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2009;73(2):310-47. <https://doi.org/10.1128/mnbr.00041-08>.

106. Khameneh B, Zarei H, Fazly Bazzaz BS. The effect of silver nanoparticles on *Staphylococcus epidermidis* biofilm biomass and cell viability. *Nanomed J*. 2014;1:302-7.
107. Khan MA, Yaqoob S. Inhibitory effects of copper on bacterial and fungal growth. *Int J Med Res Rev International Journal of Medical Research and Review*. 2017;5(05):466-71. <https://doi.org/10.17511/ijmrr.2017.i05.05>.
108. Khan S, Ansari AA, Khan AA, Abdulla M, Al-Obaid O, Ahmad R. In vitro evaluation of cytotoxicity, possible alteration of apoptotic regulatory proteins, and antibacterial activity of synthesized copper oxide nanoparticles. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2017;153:320-6. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.03.005>.
109. Khezerlou A, Alizadeh-Sani M, Azizi-Lalabadi M, Ehsani A. Nanoparticles and their antimicrobial properties against pathogens including bacteria, fungi, parasites and viruses. *Microb Pathog*. 2018;123:505-26. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.08.008>
110. 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(1):95-101. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2006.12.001>.
111. Kim MJ, Tang CH, Bang WS, Yuk HG. Antibacterial effect of 405±5nm light emitting diode illumination against *Escherichia coli* O157:H7, *Listeria monocytogenes*, and *Salmonella* on the surface of fresh-cut mango and its influence on fruit quality. *Int J Food Microbiol*. 2017;244:82-89. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2016.12.023>
112. Kim MJ, Yuk HG. Antibacterial Mechanism of 405-Nanometer Light-Emitting Diode against *Salmonella* at Refrigeration Temperature. *Appl Environ Microbiol*. 2017;83(5):e02582-16. <https://doi.org/10.1128/AEM.02582-16>;

113. Koniuszewska AG, Kaczmar JW. Application of Polymer Based Composite Materials in Transportation. Progress in Rubber, Plastics and Recycling Technology. 2016;32(1):1–24. <https://doi.org/10.1177/147776061603200101>.
114. Krce L, Šprung M, Maravić A, Umek P, Salamon K, Krstulović N, Aviani I. Bacteria Exposed to Silver Nanoparticles Synthesized by Laser Ablation in Water: Modelling E. coli Growth and Inactivation. Materials (Basel). 2020;13(3):653. <https://doi.org/10.3390/ma13030653>.
115. Krishnan S. Biofilm Formation on Medical Devices and Infection: Preventive Approaches. In: Kanematsu H., Barry D. 2015. Biofilm and Materials Science. Springer, Cham; p.93-108. https://doi.org/10.1007/978-3-319-14565-5_12.
116. Kumar R, Shukla S, Pandey A, Srivastava S, Dikshit A. Copper oxide nanoparticles: an antidermatophytic agent for Trichophyton spp.. Nanotechnology Reviews. 2015;4(5): 401-9. <https://doi.org/10.1515/ntrev-2015-0010>
117. Landini P, Antoniani D, Burgess JG, Nijland R. Molecular mechanisms of compounds affecting bacterial biofilm formation and dispersal. Appl Microbiol Biotechnol. 2010;86:813-23. <https://doi.org/10.1007/s00253-010-2468-8>.
118. Lara HH, Romero-Urbina DG, Pierce C, Lopez-Ribot JL, Arellano-Jiménez MJ, Jose-Yacaman M. Effect of silver nanoparticles on Candida albicans biofilms: an ultrastructural study. J Nanobiotechnology. 2015;13:91. <https://doi.org/10.1186/s12951-015-0147-8>
119. Latasa C, Solano C, Penadés JR, Lasa I. Biofilm-associated proteins. C R Biol. 2006;329(11):849-57. <https://doi.org/10.1016/j.crvi.2006.07.008>
120. Leung V, Lévesque CM. A stress-inducible quorum-sensing peptide mediates the formation of persister cells with noninherited multidrug tolerance. J Bacteriol. 2012;194(9):2265-74. <https://doi.org/10.1128/JB.06707-11>.

121. Lewis K. Persister cells: molecular mechanisms related to antibiotic tolerance. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(211):121-33. https://doi.org/10.1007/978-3-642-28951-4_8.
122. LewisOscar F, MubarakAli D, Nithya C, Priyanka R, Gopinath V, Alharbi NS, Thajuddin N. One pot synthesis and anti-biofilm potential of copper nanoparticles (CuNPs) against clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Biofouling.* 2015;31(4):379-91. <https://doi.org/10.1080/08927014.2015.1048686>.
123. Li Y, Cao X, Ge H, Jiang Y, Zhou H, Zheng W. Targeted surveillance of nosocomial infection in intensive care units of 176 hospitals in Jiangsu province, China. *J Hosp Infect.* 2018;99(1):36-41. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.10.00>.
124. Liu C, Shen H, Wang S, Cao X, Xu H, Xia Y, Bai T, Liu Y, Peng L, Li C, Guo Z, Li Z. Spermine increases bactericidal activity of silver-nanoparticles against clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chinese Chemical Letters.* 2018;29(12):1824-8. <https://doi.org/10.1016/j.cclet.2018.10.025>.
125. Maclean M, McKenzie K, Anderson JG, Gettinby G, MacGregor SJ. 405 nm light technology for the inactivation of pathogens and its potential role for environmental disinfection and infection control. *J Hosp Infect.* 2014;88(1):1-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2014.06.004>.
126. Maclean M, Murdoch LE, MacGregor SJ, Anderson JG. Sporicidal effects of high-intensity 405 nm visible light on endospore-forming bacteria. *Photochem Photobiol.* 2013;89(1):120-6. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2012.01202.x>
127. Mahmoodi S, Elmi A, Hallaj-Nezhadi S. Copper Nanoparticles as Antibacterial Agents. *J Mol Pharm Org Process Res.* 2018;6:140. <https://doi.org/10.4172/2329-9053.1000140>.
128. Mandakhalikar KD, Wang R, Rahmat JN, Chiong E, Neoh KG, Tambyah PA. Restriction of in vivo infection by antifouling coating on urinary catheter

- with controllable and sustained silver release: a proof of concept study. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):370. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3296-1>.
129. Meza-Villezcás A, Gallego-Hernández AL, Yildiz FH, Jaime-Acuña OE, Raymond-Herrera O, Huerta-Saquero A. Effect of antimicrobial nanocomposites on *Vibrio cholerae* lifestyles: Pellicle biofilm, planktonic and surface-attached biofilm. *PLoS One.* 2019;14(6):e0217869. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217869>.
130. Mishina M, Syrova A, Abramenko V, Makarov V, Hopta O. Impact of Ag nanoparticles on microorganisms, causative agents of purulent-inflammatory processes. *Georgian Med News.* 2019;(289):139-143.
131. Mishyna MM, Hopta OV, Syrova GO, Mozgova YuA, Malanchuk SG, Makarov VO, Avramenko VL, Marchenko IA, Dubovyk OS, Mishyn YuM. Determination of the effect of Ag nanoparticles impregnated in medical polyethylene products together with the LED radiation of the red and violet spectra on the ability of microorganisms to form biofilms and on daily biofilms. *Journal of Education, Health and Sport.* 2021;11(1):225-37.
132. Mishyna MM, Hopta OV, Syrova GO, Avramenko VL, Mozgova YuA, Malanchuk SG, Makarov VO, Dubovyk OS, Marchenko IA, Mishyn YuM. Assessment of the biological effect of Cu nanoparticles impregnated in polyethylene medical devices combined with the effect of LED radiation of the red and violet spectra on the ability of microorganisms to form biofilms and on daily biofilms. *Journal of Education, Health and Sport.* 2021;11(2):133-144.
133. Mohammadyari M, Mozaffari Z, Zarif BR. Study of synergistic effect of copper and silver nanoparticles with 10% benzalkonium chloride on *Pseudomonas aeruginosa*. *Gene Reports.* 2020;20: 100743. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100743>.
134. Montero DA, Arellano C, Pardo M, Vera R, Gálvez R, Cifuentes M, Berasain MA, Gómez M, Ramírez C, Vidal RM. Antimicrobial properties of a novel copper-based composite coating with potential for use in healthcare

- facilities. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8:3.
<https://doi.org/10.1186/s13756-018-0456-4>.
135. Moons P. Bacterial interactions in biofilms. *Crit. Rev. Microbiol.* 2009;35(3):157-68.
136. Noor S, Shah Z, Javed A, Ali A, Hussain SB, Zafar S, Ali H, Muhammad SA. A fungal based synthesis method for copper nanoparticles with the determination of anticancer, antidiabetic and antibacterial activities. *J Microbiol Methods.* 2020;174:105966.
<https://doi.org/10.1016/j.mimet.2020.105966>.
137. Noorbakhsh F, Rezaie S, Shahverdi AR. Antifungal Effects of Silver Nanoparticle alone and with Combination of Antifungal Drug on Dermatophyte Pathogen *Trichophyton Rubrum*. *International Conference on Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics.* 2011 Jan. IACSIT Press, Singapore. 2011;5:364-7.
138. Omanović-Miklićanin E, Badnjević A, Kazlagic A, Hajlovac M. Nanocomposites: a brief review. *Health Technol.* 2020;10:51–9.
<https://doi.org/10.1007/s12553-019-00380-x>.
139. O'Toole G, Kaplan H B, Kolter R. Biofilm formation as microbial development. *Annual review of microbiology.* 2000;54:49–79.
<https://doi.org/10.1146/annurev.micro.54.1.49>.
140. O'Toole GA, Kolter R. The initiation of biofilm formation in *Pseudomonas fluorescens* WCS365 proceeds via multiple, convergent signaling pathways: a genetic analysis. *Mol. Microbiol.* 2007;28(3):449-61.
141. Palza H. Antimicrobial Polymers with Metal Nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences.* 2015;16(1):2099–116.
<https://doi.org/10.3390/ijms16012099>.
142. Panáček A, Smékalová M, Kilianová M, Pucek R, Bogdanová K, Večeřová R, Kolář M, Havrdová M, Płaza GA, Chojniak J, Zbořil R, Kvítek L. Strong and Nonspecific Synergistic Antibacterial Efficiency of Antibiotics Combined with Silver Nanoparticles at Very Low Concentrations Showing No Cytotoxic

- Effect. *Molecules*. 2015;21(1):E26.
<https://doi.org/10.3390/molecules21010026>.
143. Pappas K, Weingart C, Winans S. Chemical communication in proteobacteria: biochemical and structural studies of signal synthase and receptors required for intercellular signaling. *Mol. Microbiol.* 2004;53:756-69.
144. Parsek MR, Greenberg EP. Sociomicrobiology: the connections between quorum sensing and biofilms. *Trends Microbiol.* 2005;13(1):27-33.
145. Parsek MR, Singh PK. Bacterial biofilms: an emerging link to disease pathogenesis. *Annu. Rev. Microbiol.* 2003;57(1):677-701.
146. Pathak VM, Navneet. Review on the current status of polymer degradation: a microbial approach. *Bioresources and Bioprocessing*. 2017;4(1):15.
<https://doi.org/10.1186/s40643-017-0145-9>.
147. Patiño-Herrera R, Catarino-Centeno R, Robles-Martínez M, Zarate JM, Flores-Arriaga JC, Pérez E. Antimycotic activity of zinc oxide decorated with silver nanoparticles against Trichophyton mentagrophytes. *Powder Technology*. 2018;327:381-91. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.01.004>.
148. Piraccini BM, Alessandrini A. Onychomycosis: A Review. *J Fungi (Basel)*. 2015;1(1):30-43. <https://doi.org/10.3390/jof1010030>.
149. Potera C. Forging a link between biofilms and disease. *Science*. 1999;283:1837-39.
150. Rabin N, Zheng Y, Opoku-Temeng C, Du Y, Bonsu E, Sintim HO. Biofilm formation mechanisms and targets for developing antibiofilm agents. *Future medicinal chemistry*. 2015;7(4):493–512. <https://doi.org/10.4155/fmc.15.6>.
151. Radhakrishnan VS, Reddy Mudiam MK, Kumar M, Dwivedi SP, Singh SP, Prasad T. Silver nanoparticles induced alterations in multiple cellular targets, which are critical for drug susceptibilities and pathogenicity in fungal pathogen (*Candida albicans*). *Int J Nanomedicine*. 2018;13:2647-2663.
<https://doi.org/10.2147/ijn.s150648>.
152. Rasool U, Sah SK, Srinivasan H. Effect of biosynthesized copper nanoparticles (CuNPs) on the growth and biofilm formation of fluconazole-

- resistant candida albicans. Journal of microbiology, biotechnology and food sciences. 2019;9(1):21-4. <https://doi.org/10.15414/jmbfs.2019.9.1.21-24>.
153. Ratti M, Naddeo JJ, Tan Y, Griepenburg JC. Irradiation with visible light enhances the antibacterial toxicity of silver nanoparticles produced by laser ablation. Applied Physics A. 2016;122(4):346. <https://doi.org/10.1007/s00339-016-9935-8>
154. Robles M, Patiño Herrera R, Pérez-Vázquez F, Montejano-Carrizales J, Cárdenas-González J, Pérez E. Mentha piperita as a natural support for silver nanoparticles: A new Anti- Candida albicans treatment. Colloid and Interface Science Communications. 2020;35:100253. <https://doi.org/10.1016/j.colcom.2020.100253>.
155. Robles-Martínez M, González JFC, Pérez-Vázquez FJ, Montejano-Carrizales JM, Pérez E, Patiño-Herrera R. Antimycotic Activity Potentiation of Allium sativum Extract and Silver Nanoparticles against Trichophyton rubrum. Chem Biodivers. 2019;16(4):e1800525. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201800525>.
156. Rokaya D, Srimaneepong V, Sapkota J, Qin J, Siraleartmukul K, Siriwongrungson V. Polymeric materials and films in dentistry: An overview. Journal of advanced research. 2018;14:25–34. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.05.001>
157. Rtimi S, Sanjines R, Bensimon M, Pulgarin C, Kiwi J. Accelerated Escherichia coli inactivation in the dark on uniform copper flexible surfaces. Biointerphases. 2014 Jun;9(2):029012. <https://doi.org/10.1116/1.4870596>
158. Rtimi S, Sanjines R, Pulgarin C, Kiwi J. Quasi-Instantaneous Bacterial Inactivation on Cu-Ag Nanoparticulate 3D Catheters in the Dark and Under Light: Mechanism and Dynamics. ACS Appl Mater Interfaces. 2016;8(1):47-55. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b09730>.
159. Salomoni R, Léo P, Montemor AF, Rinaldi BG, Rodrigues MFA. Antibacterial effect of silver nanoparticles in Pseudomonas

- aeruginosa. *Nanotechnol Sci Appl.* 2017;10:115-21
<https://doi.org/10.2147/NSA.S133415>
160. Sawant SN, Selvaraj V, Prabhawathi V, Doble M. Antibiofilm properties of silver and gold incorporated PU, PCLm, PC and PMMA nanocomposites under two shear conditions. *PloS one.* 2013;8(5):e63311.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063311>
161. Sengan M, Subramaniyan SB, Arul Prakash S, Kamlekar R, Veerappan A. Effective elimination of biofilm formed with waterborne pathogens using copper nanoparticles. *Microbial pathogenesis.* 2019;127:341–6.
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.12.025>.
162. Shalom Y, Perelshtein I, Perkas N, Gedanken A, Banin E. Catheters coated with Zn-doped CuO nanoparticles delay the onset of catheter-associated urinary tract infections. *Nano Research.* 2017;10:520–33.
<https://doi.org/10.1007/s12274-016-1310-8>.
163. Shi J, Xu B, Sun X, Ma C, Yu C, Zhang H. Light induced toxicity reduction of silver nanoparticles to *Tetrahymena Pyriformis*: effect of particle size. *Aquatic toxicology.* 2013;132-133:53–60.
<https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2013.02.001>
164. Siddique MH, Aslam B, Imran M, Ashraf A, Nadeem H, Hayat S, Khurshid M, Afzal M, Malik IR, Shahzad M, Qureshi U, Khan ZUH, Muzammil S. Research article effect of silver nanoparticles on biofilm formation and EPS production of multidrug-resistant *Klebsiella pneumonia*. *Biomed Res Int.* 2020;2020:6398165. <https://doi.org/10.1155/2020/6398165>.
165. Singh A, Ahmed A, Prasad KN, Khanduja S, Singh SK, Srivastava JK, Gajbhiye NS. Antibiofilm and membrane-damaging potential of cuprous oxide nanoparticles against *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(11):6882-90.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01440-15>.
166. Sugden R, Kelly R, Davies S. Combatting antimicrobial resistance globally. *Nature Microbiology.* 2016;1(10):16187.

167. Szczepanowicz K, Stefanska J, Socha RP, Warszynski P. Preparation of silver nanoparticles via chemical reduction and their antimicrobial activity. *Physicochem Probl Miner Process*. 2010;45:85-98.
168. Tasneem U, Yasin N, Qasim M, et al. Biofilm producing bacteria: A serious threat to public health in developing countries. *J Food Sci Nutr*. 2018;1(2):25-31. <https://doi.org/10.35841/food-science.1.2.25-31>.
169. Taurozzi JS, Arul H, Bosak VZ, Burban AF, Voice TC, Bruening ML, Tarabara VV. Effect of Filler Incorporation Route on the Properties of Polysulfone-Silver Nanocomposite Membranes of Different Porosities. *Journal of Membrane Science*. 2008;325(1):58-68. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2008.07.010>
170. Theivasanthi T, Alagar M. Studies of copper nanoparticles effects on microorganisms. *Annals of Biological Research*. 2011;2(3):368–73.
171. Usman MS, El Zowalaty ME, Shameli K, Zainuddin N, Salama M, Ibrahim NA. Synthesis, characterization, and antimicrobial properties of copper nanoparticles. *Int. J. Nanomed*. 2013;8:4467–79. <https://doi.org/10.2147/IJN.S50837>.
172. Wang L, Hu C, Shao L. The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:1227-49. <https://doi.org/10.2147/IJN.S121956>.
173. Wang L, Zhang S, Keatch R, Corner G, Nabi G, Murdoch S, Davidson F, Zhao Q. In-vitro antibacterial and anti-encrustation performance of silver-polytetrafluoroethylene nanocomposite coated urinary catheters. *J Hosp Infect*. 2019;103(1):55-63. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.02.012>.
174. Watnick P, Kolter R. Biofilm, city of microbes *J. Bacteriol*. 2000;182(10):2675-79.
175. Widyńska E, Agnieszka Z, Sławomir J. Influence of silver and copper nanoparticles on *Staphylococcus aureus* biofilm formation. *Annals of Warsaw University of Life Sciences – SGGW. Animal Science*. 2018;57(2):193–201. <https://doi.org/10.22630/AAS.2018.57.2.19>.

176. Wu K, Douglas SP, Wu G, MacRobert AJ, Allan E, Knapp CE, Parkin IP. A rugged, self-sterilizing antimicrobial copper coating on ultra-high molecular weight polyethylene: a preliminary study on the feasibility of an antimicrobial prosthetic joint material. *J Mater Chem B*. 2019;7(20):3310-3318. <https://doi.org/10.1039/c9tb00440h>.
177. Xavier JB, Foster JB. Cooperation and conflict in microbial biofilms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007;104(3):876-81.
178. Yu L, Shang F, Chen X, Ni J, Yu L, Zhang M, Sun D, Xue T. The anti-biofilm effect of silver-nanoparticle-decorated quercetin nanoparticles on a multi-drug resistant *Escherichia coli* strain isolated from a dairy cow with mastitis. *PeerJ*. 2018;6:e5711. <https://doi.org/10.7717/peerj.5711>.
179. Zhang XF, Liu ZG, Shen W, Gurunathan S. Silver Nanoparticles: Synthesis, Characterization, Properties, Applications, and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9):1534. <https://dx.doi.org/10.3390%2Fijms17091534>.
180. Zhang Y, Zhu Y, Gupta A, Huang Y, Murray CK, Vrahas MS, Sherwood ME, Baer DG, Hamblin MR, Dai T. Antimicrobial blue light therapy for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in a mouse burn model: implications for prophylaxis and treatment of combat-related wound infections. *The Journal of infectious diseases*. 2014;209(12):1963–71. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit842>

ДОДАТОК 1

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ НДР

1. Mishina M.M., Syrova A.O., Abramenko V.L., Makarov V.O., Hopta O.V. Impact of Ag nanoparticles on microorganisms, causative agents of purulent-inflammatory processes. *Georgian medical news*. 2019. №4 (289). P.139-143.
2. Hopta, O. V., Mishyna, M. M., Syrova, A. O., Makarov, V. O., Avramenko, V. L., & MishurovD. O. (2019). Evaluation of antimicrobial properties of polymer nanocomposites for medical application. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. №4 (10). P. 484-488.
3. Mishyna M. M., Hopta O.V., Syrova G. O., Mozgova Yu. A., Malanchuk S. G., Makarov V. O., Avramenko V. L., Marchenko I. A., Dubovyk O. S., Mishyn Yu. M. Determination of the effect of Ag nanoparticles impregnated in medical polyethylene products together with the LED radiation of the red and violet spectra on the ability of microorganisms to form biofilms and on daily biofilms. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(1):225-237. eISSN 2391-8306.
4. Mishyna M. M., Hopta O. V., Syrova G. O., Avramenko V. L., Mozgova Yu. A., Malanchuk S. G., Makarov V. O., Dubovyk O. S., Marchenko I. A., Mishyn Yu. M. Assessment of the biological effect of Cu nanoparticles impregnated in polyethylene medical devices combined with the effect of LED radiation of the red and violet spectra on the ability of microorganisms to form biofilms and on daily biofilms. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(2):133-144. eISSN 2391-8306.
5. Гопта О.В. Здатність до утворення біоплівки мікроорганізмів, збудниками гнійно-запальних процесів, за впливу наночастинок Ag. *Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків – 29-31 січня 2019р.)* Харків, 2019. С. 14-15.
6. Мішина М.М., Гопта О.В., Штереб О.І., Овсієнко Є.В. Вплив наночастинок Cu на мікроорганізми, збудники гнійно-запальних процесів.

- Актуальні питання сучасної мікробіології та імунології: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 24–26 червня 2019 р.)* Харків : ХНМУ, 2019. С. 61-62.
7. Нопта О. Antimicrobial activity of non-woven polymer material processed with Cu nanoparticles. *ISIC: Abstractbook*. Kharkiv, 2019. P. 22-23.
 8. Гопта О.В. Перспективи використання нанокompозитів у якості антибактеріальних агентів. *Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків – 20-22 січня 2020р.)* Харків, 2020. С. 35-36.
 9. Гопта О.В. Профілактика катетер-асоційованих інфекцій. *Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки: Збірник наукових праць*. Харків, 2020. С.20-21.
 10. Гопта О.В., Мішина М.М.. Сучасні тенденції профілактики катетер-асоційованих інфекцій кровотоку. *Матеріали науково-практичної конференції “Довкілля і здоров'я” 23-25 квітня 2020 року*, м. Тернопіль, С. 63
 11. Гопта О.В., Мішина М.М., Дащук А.А. Проблематика профілактики дерматомікозів. *Актуальні питання дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД інфекції: Збірник наукових праць*. Харків, 2020. С. 23-24.
 12. Гопта О.В., Топчий А.С. Проблема утворення біоплівки мікроорганізмами, збудниками запальних захворювань. *Мікробіологія-перспективи розвитку: матеріали наук.- практи. конф. студентів та молодих вчених, присвяч.140-річчю проф. Д.П. Гриньова (Харків, 10 грудня 2020 р.) / ред. колегія. - Харків : ХНМУ, 2020. – с. 28*
 13. Сирова Г.О., Мішина М.М., Авраменко В.Л., Макаров В.О., Лапшин В.В., Мішуров Д.О., Гаркавий Д.В., Гопта О.В. винахідники; ХНМУ. Спосіб одержання мікробіологічно стійкого поліетилену: Патент України на винахід № 121442. 2020 Трав 25.



ДОДАТОК 3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 проректор з наукової роботи
 Харківського національного
 університету імені В.Н. Каразіна
 к. хім. наук, доцент
 Антонова С. П. РЕЛЕЙМОНОВА

« _____ » _____ 2020 р.

АКТ

про впровадження у навчальний процес
 матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції: «Мікробіологічне обґрунтування доцільності імпрегнації наночастинками срібла та міді полімерних виробів для медичного застосування».
2. Ким і коли запропонований: Харківський національний медичний університет МОЗ України, кафедра мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова, здобувач – Гопта Олена Валеріївна, 2020 р.
3. Джерела інформації: наукові роботи кафедри у фахових виданнях України:
 - 3.1. Норта, О. В., Mishyna, M. M., Syrova, A. O., Makarov, V. O., Avramenko, V. L., & Mishurov D. O. (2019). Evaluation of antimicrobial properties of polymer nanocomposites for medical application. Regulatory Mechanisms in Biosystems, 10(4), 484-488.
 - 3.2. Гопта О. В., «Здатність до утворення біоплівок мікроорганізмів, збудниками гнійно-запальних процесів, за впливу наночастинок Ag». - Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків – 29-31 січня 2019р.) Харків, 2019. – 14-15с.
 - 3.3. Мішина М.М., Гопта О.В., Штерєб О.І., Овсієнко С.В. «Вплив наночастинок Си на мікроорганізми, збудники гнійно-запальних процесів». - Актуальні питання сучасної мікробіології та імунології: матеріали всеукр. наук.-практ. конф. з між нар. участю (Харків, 24–26 червня 2019 р.) / ред. Колегія. – Харків : ХНМУ, 2019. –61-62 с.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
5. Термін впровадження: листопад 2020 р. – листопад 2021 р.
6. Форма впровадження: впровадження в педагогічний на кафедрі загальної та клінічної імунології та алергології
7. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3): поглиблення знань студентів, аспірантів про антимікробну активність наночастинок срібла та міді, їх вплив на формування біоплівок мікроорганізмами.
8. Зауваження, додатки – відсутні.

«20» 10 2020

к. б.н., доцент кафедри загальної та клінічної імунології та алергології
 Світлана МАЛАНЧУК

Завідувач кафедри загальної та клінічної імунології та алергології
 медичного факультету, д. мед. н., професор

Тетяна ЛЯДОВА

Декан медичного факультету

Ігор БЕЛОЗЬОРОВ



Проректор з науково-педагогічної
роботи Національного
Фармацевтичного університету
проф. І.М. Владимиrowa

2020 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Мікробіологічне обґрунтування доцільності імпрегнації наночастинками срібла та міді полімерних виробів для медичного застосування».
2. Ким і коли запропонований: Харківський національний медичний університет МОН України, кафедра мікробіології, вірусології та імунології ім.проф.Д.П.Гриньова, здобувач – Гопта Олена Валеріївна, 2020 р.
3. Джерела інформації: наукові роботи кафедри у фахових виданнях України:
 - a. Нопта, О. В., Mishyna, M. M., Syrova, A. O., Makarov, V. O., Avramenko, V. L., & Mishurov D. O. (2019). Evaluation of antimicrobial properties of polymer nanocomposites for medical application. Regulatory Mechanisms in Biosystems, 10(4), 484-488.
 - b. Гопта О. В., «Здатність до утворення біоплівки мікроорганізмів, збудниками гнійно-запальних процесів, за впливу наночастинок Ag». - Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків – 29-31 січня 2019р.) Харків, 2019. – 14-15с.
 - c. Мішина М.М., Гопта О.В., Штерєб О.І., Овсієнко Є.В. «Вплив наночастинок Cu на мікроорганізми, збудники гнійно-запальних процесів». - Актуальні питання сучасної мікробіології та імунології.: матеріали всеукр. наук.-практ. конф. з між нар. участю (Харків, 24–26 червня 2019 р.) / ред. Колегія. – Харків : ХНМУ, 2019. –61-62 с.
4. Де і коли впроваджено: кафедри мікробіології, вірусології та імунології національного фармацевтичного університету, завідувач кафедри д. мед. н., проф. Філімонова Н.І., листопад 2020 р. – листопад 2021 р.
5. Результати застосування методу в період з листопада 2020 р. по листопад 2021 р.: Впровадження у навчальний процес в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, аспірантами, у наукову роботу кафедри.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3): Поглиблення знань студентів, аспірантів про антимікробну активність наночастинок срібла та міді, їх вплив на формування біоплівки мікроорганізмами.
7. Зауваження, пропозиції – немає.


Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри мікробіології,
вірусології та імунології
національного
фармацевтичного університету
заслужений професор НФаУ
д. мед. н., проф.

21. 10. 2020
(дата)

Філімонова Н.І.

(підпис)


ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор з наукової роботи
 Харківського національного
 медичного університету
 проф. В.В.М'ясоводов
 “ ” * 2021 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Мікробіологічне обґрунтування доцільності імпрегнації наночастинками срібла та міді полімерних виробів для медичного застосування».
2. Ким і коли запропонований: Харківський національний медичний університет МОН України, кафедра мікробіології, вірусології та імунології ім.проф.Д.П.Гриньова, здобувач – Гопта Олена Валеріївна, 2021 р.
3. Джерела інформації: наукові роботи кафедри у фахових виданнях України:
 - a. Нопта, О. В., Mishyna, M. M., Syrova, A. O., Makarov, V. O., Avramenko, V. L., & Mishurov D. O. (2019). Evaluation of antimicrobial properties of polymer nanocomposites for medical application. Regulatory Mechanisms in Biosystems, 10(4), 484-488.
 - b. Гопта О. В., «Здатність до утворення біоплівок мікроорганізмів, збудниками гнійно-запальних процесів, за впливу наночастинок Ag». - Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків – 29-31 січня 2019р.) Харків, 2019. – 14-15с.
 - c. Мішина М.М., Гопта О.В., Штерєб О.І., Овсієнко Є.В. «Вплив наночастинок Си на мікроорганізми, збудники гнійно-запальних процесів». - Актуальні питання сучасної мікробіології та імунології.: матеріали всеукр. наук.-практ. конф. з між нар. участю (Харків, 24–26 червня 2019 р.) / ред. Колегія. – Харків : ХНМУ, 2019. –61-62 с.
4. Де і коли впроваджено: кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова Харківського національного медичного університету, завідувач кафедри д. мед. н., проф. Мішина М.М., березень 2021 р. – березень 2022 р.
5. Результати застосування методу в період з березня 2021 р. по березень 2022 р.: Впровадження у навчальний процес в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, аспірантами, у наукову роботу кафедри.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3): Поглиблення знань студентів, аспірантів про антимікробну активність наночастинок срібла та міді, їх вплив на формування біоплівок мікроорганізмами.
7. Зауваження, пропозиції – немає.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри мікробіології,
 вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова
 Харківського національного
 медичного університету
 д. мед. н., проф.



Мішина М.М.

20. 01. 2021
 (дата)

 (підпис)