

ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОВ И НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА НА ИЗМЕНЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ *E. COLI* К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Шкиль Н.Н., Нефедова Е.В.

Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук
Новосибирская область, р.п. Краснообск, Россия

Для цитирования: Шкиль Н.Н., Нефедова Е.В. Влияние антибиотиков и наночастиц серебра на изменение чувствительности *E. coli* к антибактериальным препаратам // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. 2020. Т. 50. № 2. С. 84–91. DOI: 10.26898/0370-8799-2020-2-10.

For citation: Shkil N.N., Nefedova E.V. Vliyanie antibiotikov i nanochastits serebra na izmenenie chuvstvitel'nosti *E. coli* k antibakterial'nym preparatam [Influence of antibiotics and silver nanoparticles on the change of sensitivity of *E. coli* to antibacterial drugs] *Sibirskii vestnik sel'skokhozyaistvennoi nauki* [Siberian Herald of Agricultural Science], 2020, vol. 50, no. 2, pp.84–91. DOI: 10.26898/0370-8799-2020-2-10.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Проведены исследования по оценке влияния антибиотиков и наночастиц серебра в комбинации с антибиотиками на изменение антибиотикочувствительности к антибактериальным препаратам у референтного штамма *E. coli* ATCC 25922 и ее изолята. В опыте использовали наночастицы, полученные электронно-лучевой обработкой водного раствора, содержащего водорастворимый полимер-стабилизатор и водорастворимую соль серебра. Обработка заключалась в пропускании пучка ускоренных электронов, получаемых на установке линейного ускорителя типа ИЛУ-10, через раствор с рабочей дозой 5–30 кГр размером от 20 до 60 нм. Определение чувствительности микроорганизмов референтного штамма *E. coli* ATCC 25922 и ее изолята, выделенного при эндометрите коровы, к антибактериальным веществам и их сочетаний определяли из разведения с минимальной бактериостатической концентрацией. На МПА вносили 0,2 мл разведения и дискодиффузионным методом определяли антибиотикочувствительность микроорганизмов. Определение чувствительности проводили к 24 видам антибактериальных препаратов. Культивирование *E. coli* ATCC 25922 с AgNPs в комбинации с одним из антибиотиков (азитронит, амоксициллин, энрофлокс, цефтиофур, тилозин, кобактан, окситетрациклин) способствовало росту количества препаратов (от 14,3 до 57,1%), к которым микроорганизм был чувствителен. Культивирование изолята *E. coli* с 5 (62,5%) из изучаемых антибиотиков вызывало рост устойчивости от 1 (5,5%) до 3 (16,7%) антибактериальных средств.

INFLUENCE OF ANTIBIOTICS AND SILVER NANOPARTICLES ON THE CHANGE OF SENSITIVITY OF *E. COLI* TO ANTIBACTERIAL DRUGS

Shkil N.N., Nefedova E.V.

Siberian Federal Scientific Centre of Agro-BioTechnologies of the Russian Academy of Sciences

Krasnoobsk, Russia

Research has been conducted to evaluate the effect of antibiotics and silver nanoparticles in combination with antibiotics on the change in antibiotic sensitivity to antibacterial drugs of *E. coli* ATCC 25922 reference strain and its isolate. Nanoparticles obtained by electron beam treatment of aqueous solution containing water-soluble stabilizing polymer and water-soluble silver salt were used in the experiment. During the treatment a beam of accelerated electrons obtained on the installation of a linear accelerator of the ILU-10 type passed through a solution with a working dose of 5–30 kGy ranging in size from 20 to 60 nm. Sensitivity of microorganisms of *E. coli* ATCC 25922 reference strain and its isolate obtained from cow endometritis to antibacterial substances and their combinations was determined from dilution with a minimum bacteriostatic concentration. The dilution in the amount of 0.2 ml was added to meat-and-peptone agar and the antibiotic sensitivity of microorganisms was determined by the disk diffusion method. Sensitivity to 24 types of antibacterial drugs was tested. Cultivation of *E. coli* ATCC 25922 with AgNPs in combination with one of the antibiotics (azitronite, amoxicillin, enroflox, ceftiofur, tylosin, cobactan, oxytetracycline) contributed to an increase in the number of drugs (from 14.3 to 57.1%), to which the microorganism was sensitive. Cultivation of the *E. coli* isolate with 5 (62.5%) of the studied antibiotics led to an increase in resistance from 1 (5.5%) to 3 (16.7%)

AgNPs в комбинации с антибиотиками азитронит, амоксициллин, энрофлокс, цефтиофур, тилозин, кобактан, гентамицин, окситетрациклин способствовали снижению устойчивости *E. coli* ATCC 25922 (от 15,4 до 46,1%) и полевого изолята *E. coli* (от 16,7 до 37,7 %) к антибактериальным препаратам. Установлена выраженная способность AgNPs повышать антибиотикочувствительность. Это подтверждается совместным культивированием антибиотиков и AgNPs с *E. coli* ATCC 25922 и полевого изолята *E. coli*, которое вызвало рост показателей чувствительности и высокой чувствительности к антибактериальным препаратам, которая ранее отсутствовала. Проведенные исследования подтверждают результаты исследований о наличии способности наночастиц металлов переходной группы влиять на чувствительность микроорганизмов и восстанавливать ее к антибактериальным средствам.

Ключевые слова: наночастицы серебра, антибиотикорезистентность, *E. coli*, антибиотик, антибиотикочувствительность, AgNPs

ВВЕДЕНИЕ

В 2001 г. в соответствии с решением Всемирной организации здравоохранения ООН проблема антибиотикорезистентности объявлена основной на пути решения лечения инфекционных заболеваний. Разработанная программа «Глобальная стратегия по сдерживанию антимикробной резистентности» направлена на ее предотвращение, формирование и распространение (World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Geneva, 2001. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2.). В странах Европейского Союза и Северной Америки разработаны национальные программы по борьбе с распространением этого опасного феномена. В 2004 г. ВОЗ ООН предложила рассматривать феномен антимикробной резистентности как решающий фактор, способствующий изменению возникновения, течения и проявления ранее известных инфекционных болезней, а также разработала рекомендации по ее преодолению [1].

Распоряжением Правительства РФ № 2045-р от 25.09.2017 утверждена «Стра-

tegia предупреждения распространения антимикробной резистентности», где обозначен комплекс мер, направленных на ограничение распространения феномена антибиотикорезистентности. В рамках стратегии предусмотрено информирование населения об ее опасности, повышение квалификации специалистов, меры предупреждения и развития антибиотикорезистентности, а также обеспечение системного мониторинга распространения и проявления, совершенствование мер по предупреждению и ограничению распространения и циркуляции возбудителей с антимикробной резистентностью, изучению механизмов возникновения, разработке альтернативных методов лечения и профилактики инфекционных заболеваний¹. Указанные документы свидетельствуют о большом значении проблемы антибиотикорезистентности в современной микробиологии. Устойчивость к нескольким лекарствам становится растущей проблемой в лечении инфекционных заболеваний, использование антибиотиков широкого спектра действия привело к развитию устойчивости к антибиотикам со стороны

Keywords: silver nanoparticles, antibiotic resistance, *E. coli*, antibiotic, antibiotic sensitivity, AgNPs

¹Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности: распоряжение Правительства РФ № 2045-р от 25.09.2017.

многочисленных бактериальных патогенов человека и животных. В связи с этим существует острая необходимость в разработке альтернативных, экономически выгодных и эффективных противомикробных агентов, которые преодолевают устойчивость к противомикробным препаратам [2, 3].

Актуальность проведения исследований подтверждают данные Н. Нестерова о росте применения антибактериальных препаратов в животноводстве Российской Федерации с 2005 по 2013 г. более, чем в 4,5 раза [4].

В 2015 г. на Межправительственном совете стран СНГ отмечена необходимость разработки новых подходов к проблеме антибиотикоустойчивости микроорганизмов. Внесены предложения по ограничению распространения антибиотикоустойчивости микроорганизмов и снижению применения гормональных препаратов. Контроль за выполнением принятых решений предложено возложить на государственные структуры ветеринарных служб стран СНГ [5]. В связи с этим работы, направленные на поиск препаратов и их комбинаций с целью снижения содержания антибиотиков в продуктах животноводства при одновременном сохранении их высоких терапевтических свойств, являются актуальными в современной фармакологии.

Основным способом борьбы с антибиотикорезистентностью микроорганизмов остается создание новых препаратов, однако высокая стоимость их синтеза и длительное время разработки существенно осложняют борьбу с инфекционными болезнями. В связи с этим ведется активный поиск способов повышения антибактериальных свойств известных препаратов. Наночастицы серебра широко используют в различных сферах медицины в качестве биомаркеров, противомикробных, противоопухолевых средств, меток клеток и систем доставки лекарств для лечения различных заболеваний, а также средств диагностики. Многочисленные исследования свидетельствуют о стимулирующем влиянии серебра при его пероральном и парентеральном введении на ретикуло-эндотелиальную систему организма, об активном и антиви-

русном действии и выраженной противовоспалительной активности [2, 3, 6–8].

Цель работы – оценить влияние антибиотиков и наночастиц серебра в комбинации с антибиотиками на изменение антибиотикочувствительности к антибактериальным препаратам у референтного штамма *E. coli* ATCC 25922 и ее изолята.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для изучения использовали содержащий наночастицы серебра (AgNPs) 12–14 мкг/мл препарат арговит (НПЦ «Вектор-Вита», Новосибирск); цефтимаг в 1 мл содержит цефтиофур гидрохлорид – 100 мг, метиловый эфир параоксибензойной кислоты – 1,8 мг, пропиловый эфир параоксибензойной кислоты – 0,2 мг и пропиленгликоль дикаприлата/дикапрата до 1 мл; окситетрациклин в виде 10%-го водного раствора; энрофлоксацин, содержащий 50 мг энрофлоксацина в 1 мл; гентамицин сульфата – 40 мг в 1 мл; азитронит, содержащий в 1 мл 100 мг азитромицина дигидрата, 110 мг пропиленгликоля, 35 мг цитрата натрия, 10 мг бензилового спирта, лимонной кислоты до pH = 5,8 и воды для инъекций до 1 мл; амоксициллин-амоксициллин (тригидрат) – 150 мг/мл; тилозин 50 – тилозина тартрат основания в 1 мл раствора – 50 000 ЕД; кобактан – в 1 мл цефкина – 25 мг.

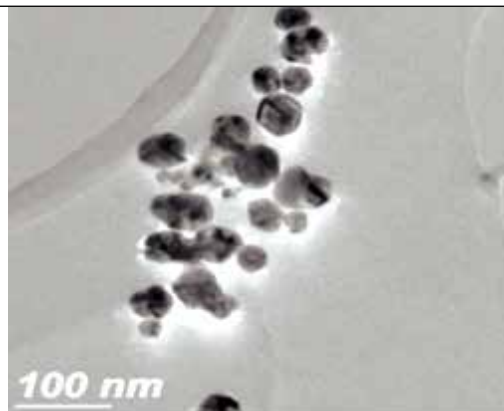
Определение чувствительности микроорганизмов референтного штамма *E. coli* ATCC 25922 и ее изолята, выделенного при эндометрите коровы, к антибактериальным веществам и их сочетаний определяли из разведения с минимальной бактериостатической концентрацией, 0,2 мл которого вносили на МПА и дискодиффузионным методом определяли антибиотикочувствительность микроорганизмов. Определение чувствительности проводили к 24 видам антибактериальных препаратов. Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам определяли по степени задержки диаметра роста вокруг диска: до 10 мм – устойчивые, до 15 – малочувствительные, до 20 – чувствительные, более 20 мм – высокочувствительные².

²Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические указания МУК 4.2. 1890-04. М.: ЦНИИЭ, 2004. 101 с.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наночастицы серебра препарата арговит размером от 20 до 60 нм получали электронно-лучевой обработкой водного раствора, содержащего водорастворимый полимер-стабилизатор и водорастворимую соль серебра. Данная обработка заключалась в пропускании пучка ускоренных электронов, получаемых на установке линейного ускорителя типа ИЛУ-10, через раствор с рабочей дозой 5–30 кГр. Все образцы содержали частицы серебра нанометрового диапазона. Визуализировались контрастные частицы сферической, треугольной, многогранной формы с характерным для наночастиц серебра видом (четким контуром), высокой электронной плотностью и характерной дифракционной картиной с кольцами и рефlekсами для большого количества наночастиц (см. рисунок).

Бактерицидные свойства серебра и его наночастиц известны давно и широко изучены, однако влияние на биологические характеристики микроорганизмов, которые находились в контакте с AgNPs, изучены недостаточно. Перед исследованиями прове-



Частицы серебра нанометрового диапазона
Nanometer silver particles

дена оценка антибиотикочувствительности в качестве контрольных показателей у *E. coli* ATCC 25922 и установлена устойчивость к 13 препаратам: малая чувствительность – к 4, чувствительность – к 7, высокочувствительных препаратов не выявлено.

Изучение влияния антибиотиков амоксициллин, энрофлокс, цефтиофур, тилозин, кобактан, гентамицин при культивировании *E. coli* ATCC 25922 показало рост устойчивости от 7,7 до 30,8% антибактериальных препаратов (см. табл. 1).

Табл. 1. Влияние AgNPs и антибиотиков на изменение чувствительности *E. coli* ATCC 25922 к антибактериальным препаратам

Table 1. The effect of AgNPs and antibiotics on the change in the sensitivity of *E. coli* ATCC 25922 to antibacterial drugs

Препарат и комбинации	Количество препаратов и изменение антибиотикочувствительности, % к контрольным показателям							
	У	%	М	%	Ч	%	В	%
Азитронит	13	0	4	0	7	0	–	–
Азитронит + AgNPs	7	–46,1	3	–25	10	42,8	4	400
Амоксициллин	14	7,7	3	–25	6	–14,3	–	–
Амоксициллин + AgNPs	10	–23,1	2	–3,3	10	42,8	3	300
Энрофлокс	15	15,4	5	25	3	–57,1	1	100
Энрофлокс + AgNPs	10	–23,1	–	–400	10	42,8	4	400
Цефтиофур	14	7,7	5	25	5	–28,6	–	–
Цефтиофур + AgNPs	8	–38,5	1	–75	11	57,1	4	400
Тилозин	15	15,4	3	–25	6	–14,3	–	–
Тилозин + AgNPs	10	–23,1	–	–400	8	14,3	6	600
Кобактан	17	30,8	3	–25	4	–42,8	–	–
Кобактан + AgNPs	11	–15,4	–	–400	9	28,6	4	400
Гентамицин	17	30,8	4	0	3	–57,1	–	–
Гентамицин + AgNPs	11	–15,4	–	–400	6	–14,3	6	600
Окситетрациклин	13	0	4	–0	5	–28,6	2	200
Окситетрациклин + AgNPs	6	–46,1	–	–400	8	14,3	10	1000

Примечание. У – устойчивые, М – малочувствительные; Ч – чувствительные; В – высокочувствительные.

Культивирование *E. coli* ATCC 25922 с AgNPs и антибиотиками азитронит, амоксициллин, энрофлокс, цефтиофур, тилозин, кобактан, окситетрациклин способствовало росту (от 14,3 до 57,1 %) количества препаратов, к которым микроорганизм был чувствителен. Комбинации AgNPs со всеми изучаемыми антибиотиками способствовали появлению высокой чувствительности у *E. coli* ATCC 25922 от 3 до 10 препаратов (от 8,0 до 41,7% от числа исследованных), которой ранее не наблюдалось.

Антибиотикочувствительность полевого изолята *E. coli*, выделенного от клинически больного животного, характеризовалась низкой чувствительностью. В контрольных измерениях установлена его устойчивость к 18 препаратам; малочувствительность – к 6, при этом чувствительность и высокая чувствительность к препаратам не выявлены.

Культивирование изолята *E. coli* с 5 (62,5%) из изучаемых антибактериальных препаратов вызывало рост устойчивости от 5,5 до 16,7%

к количеству антибактериальных средств. Значительный рост чувствительности установлен при инкубировании у всех сочетаний антибиотиков с AgNPs от 5 (20,8 %) до 9 (37,5 %) изучаемых препаратов; высокая чувствительность отмечена у 3 (37,5%) препаратов. Сочетание AgNPs с азитронитом, кобактаном и окситетрациклином вызвало наибольший рост препаратов с высокой степенью антибиотикочувствительности изолята *E. coli* (см. табл. 2).

Дополнительным подтверждением выраженной способности AgNPs повышать антибиотикочувствительность в сочетании с антибиотиком как у музейного штамма *E. coli*, так и его полевого изолята является снижение количества устойчивости и малочувствительности к изучаемым антибактериальным препаратам.

Проведенные исследования показали наличие у AgNPs свойств преодоления антибиотикорезистентности и появления ранее отсутствующей высокой чувствительности к препаратам у микроорганизмов. В основе

Табл. 2. Влияние AgNPs и антибиотиков на изменение чувствительности изолята *E. coli* к антибактериальным препаратам

Table 2. The effect of AgNPs and antibiotics on the change in the sensitivity of the *E. coli* isolate to antibacterial drugs

Препарат и комбинации	Количество препаратов и изменение антибиотикочувствительности, % к контрольным показателям							
	У	%	М	%	Ч	%	В	%
Азитронит	17	-5,5	6	0	1	100	–	–
Азитронит + AgNPs	14	-22,2	–	-600	9	900	1	100
Амоксициллин	21	16,7	3	50	–	–	–	–
Амоксициллин + AgNPs	15	-16,7	–	-600	9	900	–	–
Энрофлокс	19	5,5	4	-33,3	1	100	–	–
Энрофлокс + AgNPs	13	-27,7	3	-50	8	800	–	–
Цефтиофур	17	-5,5	5	-16,7	2	200	–	–
Цефтиофур + AgNPs	13	-27,7	3	-50	8	800	–	–
Тилозин	20	11,1	4	-33,3	–	–	–	–
Тилозин + AgNPs	15	-16,7	1	-83,3	8	800	–	–
Кобактан	20	11,1	2	-66,7	2	200	-	-
Кобактан + AgNPs	15	-16,7	1	-83,3	7	700	1	100
Гентамицин	19	5,5	4	-33,3	1	100	–	–
Гентамицин + AgNPs	14	-22,2	1	-83,3	9	900	–	–
Окситетрациклин	18	0	4	-33,3	2	200	–	–
Окситетрациклин + AgNPs	12	-33,3	–	-600	5	500	7	700

Примечание. У – устойчивые, М – малочувствительные, Ч – чувствительные; В – высокочувствительные

этого явления лежат сложные разнообразные механизмы бактерицидного действия частиц серебра в отношении микроорганизмов. Антибактериальный эффект AgNPs обусловлен его частичным окислением и высвобождением ионов серебра, которые взаимодействуют с клеточной стенкой пептидогликана и плазматической мембраной, вызывая лизис клеток, а также воздействие на бактериальную (цитоплазматическую) ДНК, предотвращающую репликацию ДНК и бактериальные белки, вызывая нарушения синтеза белка. Многогранная антибактериальная активность является ключом к низким показателям бактериальной устойчивости, наблюдаемым для препаратов серебра и наносеребра [6–15]. Проведенные исследования подтверждают результаты исследований о наличии способности наночастиц металлов переходной группы влиять на чувствительность микроорганизмов и восстанавливать ее к антибактериальным средствам³ [16]. Актуальность проведенных исследований подтверждается исследованиями других авторов, которые наблюдали синергетическое действие наночастиц серебра в комбинации с эритромицином и левофлоксацином против *Staphylococcus aureus*. Антимикробная активность с антибиотиками по сравнению с чистыми наночастицами серебра увеличивалась в 1,16–1,32 раза. Этот синергизм может оказаться актуальным для лечения инфекций, вызванных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью [17]. Результаты наших исследований подтверждают синергетический антибактериальный эффект от совместного применения AgNPs и антибактериальных средств, который установлен при определении антимикробной активности наночастиц серебра и глюконата хлоргексидина в отношении пяти наиболее распространенных патогенных бактерий ротовой полости человека [18].

Одной из причин увеличения бактерицидной активности антибиотиков в отно-

шении микроорганизмов при их совместном культивировании с AgNPs могут быть эффлюкс-эффекты, играющие важную роль в регуляции работы специфических биомолекул, влияющих на чувство кворума и ответственных за образование биопленок. Транзитное движение чувствительных молекул внутри или снаружи бактериальных клеток может быть прервано из-за нарушения функционирования эффлюкс-насосов. Таким образом, AgNPs блокируют эффлюкс-эффект бактериальных клеток, что способствует восстановлению бактерицидных свойств антибиотиков, а также снижению биопленкообразующей способности микроорганизмов [19].

ВЫВОДЫ

Анализ проведенных исследований позволяет выявить закономерности изменения чувствительности *E. coli* ATCC 25922 и полевого изолята *E. coli* в комбинациях антибиотиков и AgNPs.

1. Результаты исследований показали, что AgNPs в комбинации с азитронитом, амоксициллином, энрофлоксом, цефтиофуrom, тилозином, кобактаном, гентамицином и окситетрациклином способствует снижению устойчивости *E. coli* ATCC 25922 (от 15,4 до 46,1%) и ее полевого изолята (от 16,7 до 37,7%) к антибактериальным препаратам.

2. Выраженная способность наночастиц серебра повышать антибиотикочувствительность подтверждается совместным культивированием антибиотиков и AgNPs с *E. coli* ATCC 25922 и полевого изолята *E. coli*, что вызывает рост их чувствительности и высокую чувствительность к антибактериальным препаратам, которая ранее отсутствовала.

Полученные результаты открывают перспективы дальнейших исследований по совместному применению антибактериальных средств и AgNPs для преодоления антибиотикорезистентности микроорганизмов и созданию высокоэффективных химиотерапевтических средств.

³Мамонова И.А. Влияние наночастиц переходной группы металлов на антибиотикорезистентные штаммы микроорганизмов: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2013. 21 с.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сидоренко С.В., Тишков В.И. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам // Успехи биологической химии. 2004. Т. 44. С. 263–306.
2. Yuan Y.G., Peng Q.L., Gurunathan S. Effects of silver nanoparticles on multiple drug-resistant strains of staphylococcus aureus and pseudomonas aeruginosa from mastitis-infected goats: an alternative approach for antimicrobial therapy // International Journal of Molecular Sciences. 2017. Mar 6. N 18 (3). DOI: 10.3390/ijms18030569.
3. Yu L., Chen X., Shang F., Ni J. 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 // Peer-reviewed Journals. 2018. Oct 16; 6:e5711. DOI: 10.7717/peerj.5711.
4. Нестеров Н. Комбикормовой отраслью можно гордиться // Животноводство России. 2014. № 2. С. 2–4.
5. Лозовой Д.А., Рахманов А.М. Сотрудничество ветеринарных служб государств – участников СНГ // Ветеринария сегодня. 2015. № 2. С. 8–10.
6. Nadworny P.L., Wang J., Tredget E.E. Anti-inflammatory activity of nanocrystalline silver in a porcine contact dermatitis model // Nanomedicine. 2008. N 4. P. 241–251.
7. Sibbald R.G., Contreras-Ruiz J., Coutts P. Bacteriology, inflammation, and healing: a study of nanocrystalline silver dressings in chronic venous leg ulcers // Advances in skin and wound care. 2007. N 20. P. 549–558.
8. Tian J., Wong K.K., Ho C.M., Lok C.N., Yu W.Y., Che C.M., Chiu J.F., Tam P.K. Topical delivery of silver nanoparticles promotes wound healing // Medicinal Chemistry Research. 2007. N 2. P. 129–136.
9. Yamanaka M., Hara K., Kudo J. Bactericidal actions of a silver ion solution on Escherichia coli, studied by energy-filtering transmission electron microscopy and proteomic analysis // Applied and Environmental Microbiology. 2005. N 71. P. 7589–7593.
10. Jung W.K., Koo H.C., Kim K.W. Antibacterial activity and mechanism of action of the silver ion in Staphylococcus aureus and Escherichia coli // Applied and Environmental Microbiology. 2008. N 74. P. 2171–2178.
11. Morones J.R., Elechiguerra J.L., Camacho A. The bactericidal effect of silver nanoparticles // Nanotechnology. 2005. N 16. P. 2346–2353.
12. Shrivastava S., Tanmay B., Arnab R. Characterization of enhanced antibacterial effects of novel silver nanoparticles // Nanotechnology. 2007. N 18. P. 225103–225112.
13. Yang W.J., Cenchao S., Zhizhou Z. Food storage material silver nanoparticles interfere with DNA replication fidelity and bind with DNA // Nanotechnology. 2009. N 20. P. 85–102.
14. Burda C., Chen X., Narayanan R., El-Sayed M.A. Chemistry and properties of nanocrystals of different shapes // Journal of Chemical Reviews. 2005. Apr. 105 (4). P. 1025–102.
15. Panacek A., Kvítek L., Prucek R., Kolar M., Vecerova R., Pizurova N., Sharma V.K., Nevečna T., Zboril R. Silver colloid nanoparticles: synthesis, characterization, and their antibacterial activity // Journal of Physical Chemistry B. 2006. N 110 (33). P. 16248–16253.
16. Lok C.N., Ho C.M., Chen R., He Q.Y., Yu W.Y. Silver nanoparticles: partial oxidation and antibacterial activities // Journal of Biological Chemistry. 2007. N 12. P. 527–534.
17. Singh M., Kumar M., Kalaivani R., Manikandan S., Kumaraguru A.K. Metallic silver nanoparticle: a therapeutic agent in combination with antifungal drug against human fungal pathogen // Bioprocess and Biosystems Engineering. 2013. Vol. 36. N 4. P. 407–415.
18. Panpaliya N.P., Dahake P.T., Kale Y.J., Dadpe M.V., Kendre S.B., Siddiqi A.G., Maggavi U.R. In vitro evaluation of antimicrobial property of silver nanoparticles and chlorhexidine against five different oral pathogenic bacteria // Saudi Dental Journal. 2019. Vol. 31 (1). P. 76–83. DOI: 10.1016/j.sdentj.2018.10.004.
19. Gupta D., Singh A., Khan A.U. Nanoparticles as efflux pump and biofilm Inhibitor to rejuvenate bactericidal effect of conventional antibiotic // Saudi Dental Journal. 2017. N 12 (1). P. 454. DOI: 10.1186/s11671-017-2222-6.

REFERENCES

1. Sidorenko S.V., Tishkov V.I. Molekulyarnye osnovy rezistentnosti k antibiotikam [Molecular basis of antibiotic resistance]. Uspekhi biologicheskoi khimii [Biological Chemistry Reviews], 2004, vol. 44, pp. 263–306.
2. Yuan Y.G., Peng Q.L., Gurunathan S. Effects of silver nanoparticles on multiple drug-resistant strains of staphylococcus aureus and pseudomonas aeruginosa from mastitis-infected goats: an alternative approach for antimicrobial therapy. International Journal of Molecular Sciences, 2017, mar 6, no. 18 (3), DOI: 10.3390/ijms18030569.

3. Yu L., Chen X., Shang F., Ni J. 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. *Peer-reviewed Journals*, 2018, oct 16; 6: e5711. DOI: 10.7717/peerj.5711.
4. Nesterov N. Kombikormovoi otrasl'yu mozno gordit'sya [The feed industry can be proud of]. *Zhivotnovodstvo Rossii* [Animal Husbandry of Russia], 2014, no. 2, pp. 2–4. (In Russian).
5. Lozovoi D.A., Rakhmanov A.M. Sotrudnichestvo veterinarnykh sluzhb gosudarstv – uchastnikov SNG [Collaboration between veterinary services of CIS countries]. *Veterinariya segodnya* [Veterinary Science today], 2015, no. 2, pp. 8–10. (In Russian).
6. Nadworny P.L., Wang J., Tredget E.E. Anti-inflammatory activity of nanocrystalline silver in a porcine contact dermatitis model. *Nanomedicine*, 2008, no. 4, pp. 241–251.
7. Sibbald R.G., Contreras-Ruiz J., Coutts P. Bacteriology, inflammation, and healing: a study of nanocrystalline silver dressings in chronic venous leg ulcers. *Advances in skin and wound care*, 2007, no. 20, pp. 549–558.
8. Tian J., Wong K.K., Ho C.M., Lok C.N., Yu W.Y., Che C.M., Chiu J.F., Tam P.K. Topical delivery of silver nanoparticles promotes wound healing. *Medicinal Chemistry Research*, 2007, no. 2, pp. 129–136.
9. Yamanaka M., Hara K., Kudo J. Bactericidal actions of a silver ion solution on *Escherichia coli*, studied by energy-filtering transmission electron microscopy and proteomic analysis. *Applied and Environmental Microbiology*, 2005, no. 71, pp. 7589–7593.
10. Jung W.K., Koo H.C., Kim K.W. Antibacterial activity and mechanism of action of the silver ion in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Applied and Environmental Microbiology*, 2008, no. 74, pp. 2171–2178.
11. Morones J.R., Elechiguerra J.L., Camacho A. The bactericidal effect of silver nanoparticles. *Nanotechnology*, 2005, no. 16, pp. 2346–2353.
12. Shrivastava S., Tanmay B., Arnab R. Characterization of enhanced antibacterial effects of novel silver nanoparticles. *Nanotechnology*, 2007, no. 18, pp. 225103–225112.
13. Yang W.J., Cenchao S., Zhizhou Z. Food storage material silver nanoparticles interfere with DNA replication fidelity and bind with DNA. *Nanotechnology*, 2009, no. 20, pp. 85–102.
14. Burda C., Chen X., Narayanan R., El-Sayed M.A. Chemistry and properties of nanocrystals of different shapes. *Journal of Chemical Reviews*, 2005, apr. 105 (4), pp. 1025–102.
15. Panacek A., Kvítek L., Pucek R., Kolar M., Vecerova R., Pizúrova N., Sharma V.K., Nevecna T., Zboril R. Silver colloid nanoparticles: synthesis, characterization, and their antibacterial activity. *Journal of Physical Chemistry B*, 2006, no. 110 (33), pp. 16248–16253.
16. Lok C.N., Ho C.M., Chen R., He Q.Y., Yu W.Y. Silver nanoparticles: partial oxidation and antibacterial activities. *Journal of Biological Chemistry*, 2007, no. 12, pp. 527–534.
17. Singh M., Kumar M., Kalaivani R., Manikandan S., Kumaraguru A.K. Metallic silver nanoparticle: a therapeutic agent in combination with antifungal drug against human fungal pathogen. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 2013, vol. 36, no. 4, pp. 407–415.
18. Panpaliya N.P., Dahake P.T., Kale Y.J., Dadpe M.V., Kendre S.B., Siddiqi A.G., Maggavi U.R. In vitro evaluation of antimicrobial property of silver nanoparticles and chlorhexidine against five different oral pathogenic bacteria. *Saudi Dental Journal*, 2019, vol. 31 (1), pp. 76–83. DOI: 10.1016/j.sdentj.2018.10.004.
19. Gupta D., Singh A., Khan A.U. Nanoparticles as efflux pump and biofilm Inhibitor to rejuvenate bactericidal effect of conventional antibiotic. *Saudi Dental Journal*, 2017, no. 12 (1), pp. 454. DOI: 10.1186/s11671-017-2222-6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

✉ Шкиль Н.Н., доктор ветеринарных наук, заведующий лабораторией; **адрес для переписки:** Россия, 630501, Новосибирская область, р.п. Краснообск, СФНЦА РАН, а/я 463; e-mail: nicola07@mail.ru

Нефедова Е.В., кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник

AUTHOR INFORMATION

✉ Shkil N.N., Doctor of Science in Veterinary Medicine, Head of Laboratory, **address:** PO Box 463, SFSCA RAS, Krasnoobsk, Novosibirsk Region, 630501, Russia; e-mail: nicola07@mail.ru

Nefedova E.V., Candidate of Science in Veterinary Medicine, Senior Researcher

Дата поступления статьи 18.01.2020
Received by the editors 18.01.2020