

Антибактериальные свойства комплексов оксидов различных металлов в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и их цитосовместимость

Е.М.Гордина¹, С.А.Божкова¹, Д.В.Лабути¹, А.А.Ерузин², М.В.Богма²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р.Вредена», Санкт-Петербург, Российская Федерация;

²«Радиотехкомплект», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Микробная устойчивость к различным антибактериальным препаратам является одной из глобальных проблем современного мира. Лечение инфекций, вызванных резистентными к антибиотикам бактериями, представляет значимую проблему как для системы здравоохранения, так и для пациентов. Поиск альтернативных средств борьбы с устойчивыми патогенами направлен на изучение антибактериальных свойств различных соединений, в т.ч. содержащих частицы металлов. В экспериментах *in vitro* и *ex vivo* изучены способность комплексов оксидов металлов, нанесенных на полимер природного происхождения, подавлять рост *Pseudomonas aeruginosa* и их влияние на эукариотические клетки. Все изученные комплексы демонстрировали выраженное антибактериальное действие в отношении *P. aeruginosa*, однако при этом наибольшей цитосовместимостью характеризовался ZnO/AgO. Полученные результаты позволяют рассматривать данный комплекс как перспективное покрытие для разработки новых альтернативных терапевтических стратегий для лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, в т.ч. ассоциированных с различными имплантатами.

Ключевые слова: оксид серебра, антибиотикорезистентность, цитосовместимость, *Pseudomonas aeruginosa*, имплантат-ассоциированная инфекция

Для цитирования: Гордина Е.М., Божкова С.А., Лабути Д.В., Ерузин А.А., Богма М.В. Антибактериальные свойства комплексов оксидов различных металлов в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и их цитосовместимость. Бактериология. 2023; 8(2): 42–48. DOI: 10.20953/2500-1027-2023-2-42-48

Complexes of various metals oxides: antibacterial properties of against *Pseudomonas aeruginosa* and cytocompatibility

Е.М.Gordina¹, S.A.Bozhkova¹, D.V.Labutin¹, A.A.Eruzin², M.V.Bogma²

¹Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russian Federation;

²JSC «Radiotekhkompлект», Saint Petersburg, Russian Federation

Microbial resistance against various antibacterial drugs is one of the global problems of the modern world. Treatment of infections caused by antibiotic-resistant bacteria is a significant challenge for both the healthcare system and patients. The search for alternative means of combating resistant pathogens is aimed at studying the antibacterial properties of various compounds, including those containing metal particles. *In vitro* and *ex vivo* experiments, the ability of metal oxide complexes deposited on a polymer of natural origin to suppress the growth of *Pseudomonas aeruginosa* and their effect on eukaryotic cells was studied. All studied complexes demonstrated a pronounced antibacterial effect against *P. aeruginosa*, however, ZnO/AgO was characterized by the highest cytocompatibility. The obtained results allow us to consider this complex as a promising coating for the development of new alternative therapeutic strategies for the treatment of infections caused by *P. aeruginosa*, including those associated with various implants.

Key words: silver oxide, antibiotic resistance, cytocompatibility, *Pseudomonas aeruginosa*, implant-associated infection

For citation: Gordina E.M., Bozhkova S.A., Labutin D.V., Eruzin A.A., Bogma M.V. Complexes of various metals oxides: antibacterial properties of against *Pseudomonas aeruginosa* and cytocompatibility. Bacteriology. 2023; 8(2): 42–48. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2023-2-42-48

Для корреспонденции:

Гордина Екатерина Михайловна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения профилактики и лечения раневой инфекции ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р.Вредена»

Адрес: 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8
Телефон: (964) 339-2508
E-mail: emgordina@win.niito.ru

Статья поступила 24.05.2023, принята к печати 30.06.2023

For correspondence:

Ekaterina M. Gordina, MD, PhD, senior researcher of the division of wound infection treatment and prevention Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics

Address: 8 Akademik Baykov str., Saint Petersburg, 192252, Russian Federation
Phone: (964) 339-2508
E-mail: emgordina@win.niito.ru

The article was received 24.05.2023, accepted for publication 30.06.2023

В настоящее время потребность в медицинских имплантатах (ортопедических, сосудистых, кардиологических и пр.) растет из-за старения населения и, вероятно, будет продолжать расти в будущем. В таких областях медицины, как ортопедия и травматология, практически каждому пациенту, которому выполняют хирургическое вмешательство, устанавливают временный или постоянный имплантат, будь то винт, пластина, стержень или эндопротез. По данным научной литературы, частота развития инфекции протезированного сустава составляет от 2,5% после первичного эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов и до 27,6% после ревизионных операций [1], при этом уровень летальности от данного осложнения по результатам различных исследований составляет от 2,99 до 8% [2, 3]. В случае если ревизионная операция была выполнена по поводу уже имеющейся инфекции, частота ее рецидивов составляет от 25 до 67% и во многом определяется характером микробного возбудителя [3]. Таким образом, формируется пул пациентов с хронической ортопедической инфекцией, постоянно требующих не только амбулаторного наблюдения, но и периодических хирургических вмешательств при очередном обострении хронической инфекции. Перипротезная инфекция значительно ухудшает качество жизни пациента, требует продолжительной госпитализации, повторных оперативных вмешательств и пролонгированной дорогостоящей антибиотикотерапии.

По данным разных авторов, в структуре возбудителей ортопедической инфекции доля грамотрицательных бактерий составляет 15–44%, и они все чаще демонстрируют множественную лекарственную устойчивость [4, 5]. Доля случаев выделения *Pseudomonas aeruginosa* при хронической перипротезной инфекции, вызванной грамотрицательными патогенами, может достигать 20% [6]. В свою очередь, участие в этиологии грамотрицательных возбудителей служит прогностически неблагоприятным признаком [7]. Это связано с крайне низкой эффективностью лечения ортопедической имплантат-ассоциированной инфекции, вызванной *P. aeruginosa*. При этом наличие резистентности к β -лактамам и фторхинолонам существенно сужает возможности стартовой парентеральной антибактериальной терапии. Кроме того, устойчивость к фторхинолонам делает невозможным назначение пролонгированной этиотропной антибактериальной терапии, которая является стандартной для лечения инфекции костей и суставов, ввиду отсутствия других пероральных препаратов, активных в отношении данного патогена.

Эпоха микробной устойчивости к антибактериальным препаратам вызывает все большую озабоченность современного здравоохранения, поскольку бактерии продолжают адаптироваться к современным препаратам с высокой скоростью [8]. В 2022 г. опубликованы результаты систематического анализа смертности, вызванной антибиотикорезистентными патогенами. На основе прогностических статистических моделей за 2019 г. было зарегистрировано 4,95 млн смертей, связанных с бактериальной устойчивостью, в т.ч. 1,27 млн смертей, напрямую вызванных антибиотикорезистентными возбудителями [9].

Инфекционный контроль и адекватная патоген-специфичная терапия особенно важны в ортопедической хирургии

из-за обширных операций, связанных с установкой имплантатов, тяжелых последствий для пациента и системы здравоохранения в случае развития имплантат-ассоциированной инфекции, которая в подавляющем большинстве случаев требует замены инфицированного имплантата. Одним из вариантов поиска оптимальных путей контроля тяжелой инфекции, в т.ч. ортопедической, вызванной *P. aeruginosa*, является изучение и разработка новых перспективных методов профилактики развития инфекционного процесса и его рецидивов с использованием оксидов металлов и их комплексов, характеризующихся антибактериальной активностью в отношении возбудителей, в т.ч. резистентных к антибиотикам.

Цель исследования – оценить антибактериальную активность и цитосовместимость комплексов, состоящих из оксидов серебра и других металлов, в отношении *P. aeruginosa*.

Материалы и методы

Получение многокомпонентных покрытий. Полученные покрытия содержали различные комплексы оксидов металлов с оксидом серебра: ZnO/AgO, CuO/AgO, MgO/AgO, TiO₂/AgO, Al₂O₃/AgO. Представлены брутто-формулы комплексов с соотношениями компонентов в оксидах, где количество кислорода и металлов переменное. Пленки оксидов осаждались на подложке (природный полимер с плотностью 80 г/м²) в вакууме методом дугового ионно-плазменного распыления металлической мишени. Мощность разряда – 1500 Вт. Напуск реакционного газа в рабочий объем вакуумной камеры – до 1×10^{-3} мм рт. ст. Одновременные инициация, со-вмещение и конденсация плазменных потоков AgO и оксида другого металла выполнялись в рабочем объеме вакуумной камеры на поверхность подложки под углом 90° друг к другу. Покрытия имели гексагональную или кубическую, а чаще смешанную структуру. Толщину осаждаемого оксида серебра определяли весовым методом по стеклянному образцу-свидетелю на аналитических весах. Толщина составляла 120–150 нм. Испытание адгезии пленок для стеклянного образца-свидетеля проводили методом решетчатого надреза. Отслоений пленок на получаемых образцах не наблюдали, что позволило не применять дополнительный слой. Сминание гибких подложек не приводило к трещинам в покрытиях, испытание на адгезию не удаляло покрытие, показав, что они равномерно прочны.

Микрофотографии образцов с покрытием получали при помощи оптического микроскопа Hirox KH-8700. Микронзондовый элементный анализ в точках и картирование проведены на электронном микроскопе Hitachi TM4000Plus, совмещенном с детектором EDS. Микропробы помещали на двусторонний проводящий углерод, спектры снимали с пробы без дополнительной пробоподготовки при ускоряющем напряжении 15 кВ и в режиме низкого вакуума, рабочее расстояние около 10,0 мм. Анализы проводили в разных точках по всему образцу путем измерения испускаемого рентгеновского излучения.

Микробиологические методы. Первый этап исследования включал изучение антибактериальной активности полученных образцов в отношении эталонного штамма *P. aeruginosa*

ATCC 27853. Далее в исследовании были включены 23 клинических изолята *P. aeruginosa*, выделенных из биоматериала пациентов с перипротезной инфекцией и/или остеомиелитом.

Выделение *P. aeruginosa* проводили в соответствии со стандартными ручными методиками, принятыми в лаборатории. Материалом для исследования служили тканевые биоптаты, раневое отделяемое, синовиальная жидкость и удаленные металлоконструкции, полученные от пациентов, находящихся на стационарном лечении за изученный период. Видовую идентификацию выполняли методом MALDI-TOF-MS с использованием системы FlexControl и программного обеспечения MBT Compass 4.1. (Bruker Daltonics, Германия), Score ≥ 2.0 . Всего идентифицировано и протестировано 24 штамма *P. aeruginosa*, включая 6 устойчивых к карбапенемам. Антибиотикочувствительность культур изучали к 11 антибактериальным препаратам (амикацин, имипенем, левофлоксацин, меропенем, тобрамицин, цефепим, цефоперазон/сульбактам, цефтазидим, цефтазидим/авибактам, цiproфлоксацин, колистин) в соответствии с требованиями EUCAST (2022, v.12.0).

Для регистрации антибактериальных свойств оксидных комплексов на образцы размером 1 см² наносили по 50 мкл готовой бактериальной суспензии *P. aeruginosa* 0,5 по McF (1×10^8 КОЕ/мл) и оставляли на 60 мин при комнатной температуре. Через час каждый образец погружали в 3 мл питательной среды LB (в дубликатах). В качестве положительного контроля в LB вносили 50 мкл взвеси бактерий, отрицательный контроль – стерильный LB. Пробирки инкубировали 24 ч при температуре 37°C. Для количественной оценки антибактериальной активности образцов измеряли оптическую плотность питательной среды через сутки инкубации с бактериями в присутствии образцов. Из каждой пробирки в лунку 96-луночного плоскодонного планшета вносили по 200 мкл (в 4 повторях). Оптическую плотность (ОП) измеряли на спектрофотометре при длине волны 600 нм (Spectrostar Nano, Германия). Образцы считали активными в отношении выделенных культур, а штаммы чувствительными к их действию при наличии статистически значимой разницы между значениями ОП инкубационных сред с тестируемыми образцами и положительным контролем.

При наличии видимых признаков роста в пробирках для исключения контаминации выполняли посев бульонных культур на колумбийский агар с последующей идентификацией культур, изучением профиля антибиотикочувствительности и сравнением с изучаемым штаммом.

Культуральные методы. Клетки Vero выращивали в модифицированной среде Dulbecco (DMEM) с высоким содержанием глюкозы, L-глутамин, пирувата натрия, фетальной бычьей сыворотки (10%), пенициллина (100 Ед/мл) и стрептомицина (100 мг/мл) (Carpicorn, Германия). Клетки разделяли каждые 72 ч в соотношении 1:3 и заменяли DMEM на свежую. Образцы размером 1 см² помещали в 3 мл DMEM с высоким содержанием глюкозы, L-глутамин, пирувата натрия, фетальной бычьей сыворотки (10%), пенициллина (100 Ед/мл) и стрептомицина (100 мг/мл) (Carpicorn, Германия). Пробирки инкубировали 24 ч в шейкере (150 об./мин) при +37°C. Далее определяли pH среды в сравнении с контролем без образцов. Оставшиеся экстракты хранили при +4°C для последую-

щих экспериментов. Жизнеспособность оценивали путем засева 96-луночных культуральных планшетов клетками Vero (2000 в лунку) и инкубации в течение 24 ч до полного прикрепления. Затем добавляли исследуемые экстракты по 200 мкл в лунку. Планшеты инкубировали в течение 72 ч. В лунки добавляли раствор 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид (МТТ) в конечной концентрации 1 мг/мл. Планшеты инкубировали еще 3 ч. Среду заменяли на 100 мл ДМСО. После этого пластины инкубировали еще 5 мин в шейкере при 200 об./мин. ОП измеряли при 570 и 640 нм на спектрофотометре SPECTROstar Nano (BMG, Германия). Определяли разницу ОП при длине волны 570 и 640 нм с вычитанием среднего значения пустых лунок. Данные нормализовали и определяли долю жизнеспособных клеток как отношение ОП при 570 и 640 нм в лунках с образцами к ОП контрольных лунок.

Статистический анализ. Все эксперименты проводили в 3 повторностях. Результаты были проанализированы с помощью программы GraphPad Prism 9.0 (США). Данные представлены в виде средних значений со стандартными отклонениями. Результаты оценивали методом одностороннего дисперсионного анализа ANOVA с последующим тестом Даннетта. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты исследования

По результатам полуколичественного микрозондового элементного анализа покрытия с оксидом серебра в точках среднее содержание серебра составило 47,45%. Картирование демонстрировало равномерное распределение данного соединения по поверхности образца (рис. 1).

По результатам полуколичественного микрозондового элементного анализа образца с комплексом ZnO/AgO среднее содержание серебра в точках было 30,89%, цинка – 48,98%. На рис. 2 представлен спектр покрытия с комплексом ZnO/AgO.

Картирование показало равномерное распределение серебра и цинка по поверхности носителя (рис. 3).

Все тестируемые образцы (ZnO/AgO, CuO/AgO, MgO/AgO, TiO₂/AgO, Al₂O₃/AgO) характеризовались наличием антибактериальной активности в отношении эталонного штам-

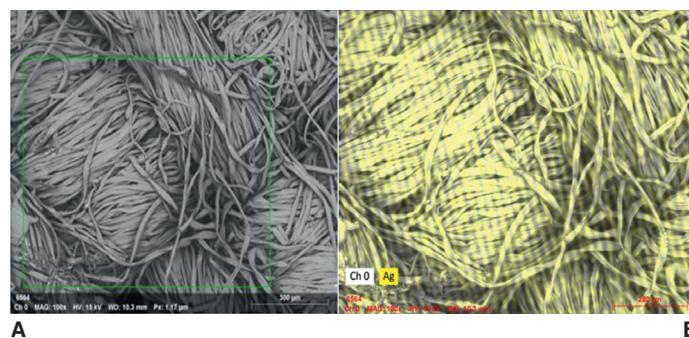


Рис. 1. А – СЭМ-изображение (получено с помощью сканирующего электронного микроскопа) области картирования образца с AgO; Б – СЭМ-изображение распределения по поверхности образца с AgO.

Fig. 1. A – SEM-image (obtained using the scanning electron microscope) of the mapping area of the sample with AgO; B – SEM-image of the distribution over the surface of the sample with AgO.

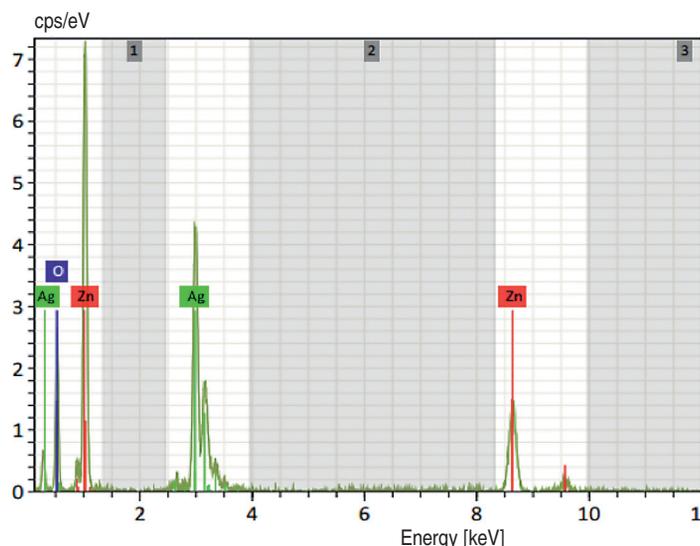


Рис. 2. Спектр элементного состава образца ZnO/AgO.
 Fig. 2. Spectrum of the elemental composition of the ZnO/AgO sample.

ма *P. aeruginosa* ATCC 27853. Кроме того, средние значения ОП опытных сред с клиническими культурами *P. aeruginosa* в присутствии образцов были статистически значимо меньше, чем ОП положительного контроля (рис. 4).

Менее выражены антибактериальные свойства были у образцов Al₂O₃/AgO и CuO/AgO, к которым были устойчивы 8% клинических штаммов *P. aeruginosa* (n = 2). К остальным образцам ZnO/AgO, MgO/AgO, TiO₂/AgO регистрировали

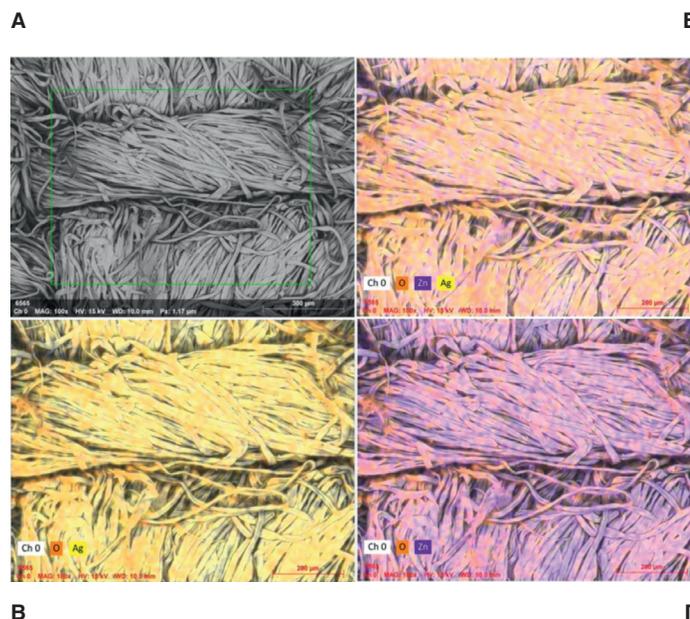


Рис. 3. А – СЭМ-изображение области картирования образца с ZnO/AgO на поверхности носителя; Б – СЭМ-изображение распределения серебра (показано желтым цветом) и цинка (фиолетовым); В – СЭМ-изображение распределения серебра (показано желтым цветом), Г – СЭМ-изображение распределения цинка (показано фиолетовым цветом).

Fig. 3. A – SEM-image of the mapping area of the sample with ZnO / AgO on the surface of the carrier; B – SEM-image of the distribution of silver (in yellow) and zinc (in purple); C – SEM-image of the distribution of silver (in yellow), D – SEM-image of the distribution of zinc (in purple).

Таблица. Антибиотикограммы клинических штаммов *P. aeruginosa* с различным профилем чувствительности к антибактериальным препаратам
 Table. Antibioticograms of clinical strains of *P. aeruginosa* with different sensitivity profiles to antibiotics

Действующий компонент / Active component	Штамм <i>P. aeruginosa</i> / Culture of <i>P. aeruginosa</i>							
	<u>1778</u>	<u>6727</u>	1948	1711	2833	1819	5019	6460
Антибактериальные препараты / Antibiotics								
Амикацин / Amikacin	S	S	R	R	R	R	R	S
Имипенем / Imipenem		I	R	R	R	R	R	R
Левифлоксацин / Levofloxacin	I	I	R	R	R	R	R	R
Меропенем / Meropenem	S	S	R	R	R	R	R	R
Тобрамицин / Tobramycin	S	S	R	R	R	R	R	R
Цефепим / Cefepime	I	I	R	R	R	R	R	R
Цефоперазон/сульбактам / Cefoperazone/sulbactam	S	S	R	R	R	R	R	R
Цефтазидим / Ceftazidime	I	I	R	R	R	R	R	R
Цефтазидим/авибактам / Ceftazidime/avibactam		S	R	R	R	R	R	S
Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin	I	I	R	R	R	R	R	R
Колистин / Colistin			S	S	S	S	S	S
Комплексы оксидов металлов / Complex of metal oxides								
ZnO/AgO	R	S	S	S	S	S	S	S
CuO/AgO	R	R	S	S	S	S	S	S
MgO/AgO	R	S	S	S	S	S	S	S
TiO ₂ /AgO	R	S	S	S	S	S	S	S
Al ₂ O ₃ /AgO	R	R	S	S	S	S	S	S

Подчеркнуты номера карбапенем-чувствительных штаммов, жирным – карбапенем-резистентные. S – чувствительные; I – чувствительные при повышенной экспозиции препарата; R – устойчивые.
 Numbers of carbapenem-sensitive strains are underlined, carbapenem-resistant are bold. S – sensitive; I – sensitive with increased exposure of medicine; R – resistant.

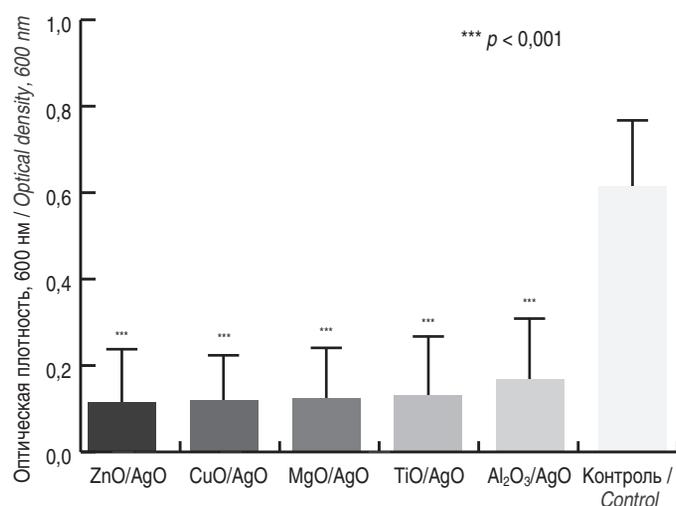


Рис. 4. Сравнение средних значений оптической плотности питательной среды с бактериями в присутствии образцов комплексов оксидов и контроля.

Fig. 4. Comparison of the average values of the optical density of the nutrient medium with bacteria in the presence of samples of oxide complexes and control.

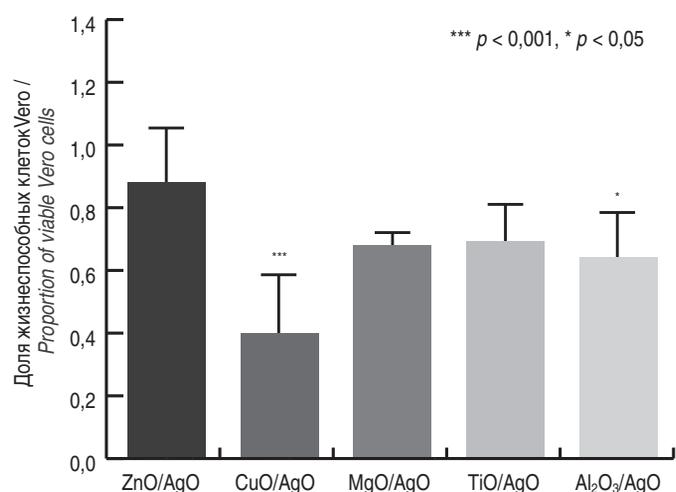


Рис. 5. Доля жизнеспособных клеток Vero в присутствии различных образцов комплексов оксидов металлов.

Fig. 5. The proportion of viable Vero cells in the presence of various samples of metal oxide complexes.

устойчивость у 4% ($n = 1$). Отмечено, что 1 изолят *P. aeruginosa* демонстрировал резистентность ко всем тестируемым комплексам оксидов, но при этом характеризовался чувствительностью к различным антибиотикам (таблица).

Показано, что восприимчивость штаммов *P. aeruginosa* к действию различных комплексов оксидов металлов не связана с их фенотипом чувствительности к антибактериальным препаратам. Так, все карбапенем-резистентные изоляты *P. aeruginosa* характеризовались чувствительностью к тестируемым комплексам оксидов. По-видимому, различия в механизмах антибактериального действия антибиотиков и наночастиц соединений металлов обеспечивают эффективность бактерицидных свойств полученных комплексов в отношении большинства тестируемых штаммов *P. aeruginosa* (рис. 5).

Регистрировали сдвиг pH экстрактов в щелочную сторону по сравнению с контрольной средой для культивирования, что можно объяснить накоплением ионов металлов из об-

разцов. После 72 ч воздействия экстрактов всех образцов установлено значительное негативное воздействие на жизнеспособность эукариотических клеток образцов CuO/AgO и Al₂O₃/AgO. В меньшей степени проявляли цитотоксичность MgO/AgO, TiO₂/AgO. Наибольшей цитосовместимостью характеризовался комплекс ZnO/AgO.

Обсуждение

В настоящее время известны различные подходы к лечению инфекций, вызванных устойчивыми к антибиотикам штаммами бактерий, в т.ч. назначение ингибиторов β-лактамаз [10, 11], новые модификации традиционных антибиотиков, противомикробные пептиды, ингибиторы системы Quorum Sensing [12, 13], бактериофаготерапия [14] и другие методы. Кроме того, ряд исследований показал, что наночастицы металлов являются многообещающей альтернативой антибиотикам из-за их высокой активности против значительного спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий [15]. В нашем исследовании были протестированы 5 оксидов металлов – цинка, меди, магния, титана и алюминия – в комплексе с ранее изученным нами оксидом серебра [16]. Все изученные комплексы ZnO/AgO, CuO/AgO, MgO/AgO, TiO₂/AgO, Al₂O₃/AgO, нанесенные на полимер природного происхождения, продемонстрировали выраженную антибактериальную активность в отношении штаммов *P. aeruginosa*, более выраженную у комплексов с цинком, магнием и титаном.

Известно, что антибактериальное действие оксидов всех металлов определяется единым механизмом – выделением из наночастиц активных форм кислорода, которые повреждают ДНК, белки, липиды, ингибируют функции дыхательных ферментов и вызывают разрушение бактериальной клетки [17–19]. Протестированные нами комплексы оксидов различных металлов в комбинации с оксидом серебра были активны в отношении 92–96% изученных культур *P. aeruginosa* ($n = 23$) в зависимости от состава покрытия. Установлено, что чувствительность к действию наночастиц оксидов металлов не зависела от чувствительности штаммов к антибактериальным препаратам. Так, два чувствительных к антибиотикам изолята *P. aeruginosa* были устойчивы к действию образцов CuO/AgO и Al₂O₃/AgO, в то время как все карбапенем-резистентные штаммы с экстремально-резистентным XDR-фенотипом устойчивости демонстрировали чувствительность ко всем изученным комплексам оксидов металлов.

Sushma N.J. et al. в своем исследовании показали, что наночастицы магния и его сплавы проявляют противовоспалительную и антиоксидантную активности [20]. Nguyen N.T. et al. изучали наноматериалы с частицами оксида магния, покрывающие ортопедические имплантаты, используемые в качестве каркасов для регенерации костной ткани. Авторы показали, что исследуемые покрытия с оксидом магния характеризовались антибактериальным действием в отношении *Escherichia coli* и *Staphylococcus epidermidis* [21].

Исследования наноматериалов привели к сообщениям о возможной связи между их морфологическими характеристиками и проявляемой цитотоксичностью. Ivask et al. установили, что размер и поверхностное покрытие наночастиц

серебра играют значительную роль в его антибактериальной активности, однако наночастицы меньшего размера обеспечивают более высокую цитотоксичность [22]. В нашем исследовании наиболее цитосовместимым был комплекс ZnO/AgO, а наиболее цитотоксичным – комплекс с оксидом меди, статистически значимо снижающий жизнеспособность эукариотических клеток линии Vero.

Также важным фактором цитосовместимости частиц металлов является их растворимость [23]. Vimbela et al. при исследовании цитотоксического действия наночастиц серебра на остеобласты и остеокласты установили, что наночастицы меньшего размера, но с такими же характеристиками показывали более высокую антибактериальную активность, в значительной степени за счет более высоких скоростей ионизации ионов серебра, а также из-за более высокой проникающей способности наночастиц через клеточную стенку бактерий [23]. Кроме того, авторы показали возможность нарушения биосовместимости ортопедических имплантатов из-за цитотоксичности наночастиц серебра в отношении остеобластов и остеокластов. В исследовании, проведенном Pauksch et al., показано, что остеобласты более чувствительны к токсическим эффектам соединений серебра размером <5 нм, чем остеокласты [24].

Редко встречающаяся устойчивость патогенов к наночастицам металлов, по-видимому, связана со значительным количеством мишеней на поверхности и внутри бактериальной клетки, что является одним из преимуществ возможного применения таких соединений в медицине. Многонаправленность действия частиц металлов и их соединений, в т.ч. оксидов, потенциально обеспечивает универсальность использования комплексных покрытий как антибактериальных агентов. Проведенное исследование показало высокую антибактериальную активность всех изученных комплексов оксидов металлов. Установленное отсутствие негативного влияния на жизнеспособность клеток линии Vero оксидов серебра и цинка позволяют рассматривать данный комплекс как перспективный для дальнейших исследований по разработке методов его применения с целью предупреждения и лечения ортопедических инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, в т.ч. характеризующихся устойчивостью к различным классам антибактериальных препаратов.

Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках государственного задания.

Financial support

This work was supported by the government fund.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Литература / References

1. Шубняков ИИ, Тихилов РМ, Денисов АО, Ахмедиллов МА, Черный АЖ, Тотоев ЗА, и др. Что изменилось в структуре ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава в последние годы? Травматология и ортопедия

- Россия. 2019;25(4):9-27. / Shubnyakov II, Tikhilov RM, Denisov AO, Akhmedilov MA, Cherny AZh, Totoev ZA, et al. What Has Changed in the Structure of Revision Hip Arthroplasty? *Travmatologiya i ortopediya Rossii* (Traumatology and Orthopedics of Russia). 2019;25(4):9-27. DOI: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-9-27 (In Russian).
2. Артюх ВА, Божкова СА, Тихилов РМ, Ярмилко АВ, Муравьева ЮВ. Факторы риска летального исхода после хирургического лечения больных хронической перипротезной инфекцией тазобедренного сустава. *Гений ортопедии*. 2021;27(5):555-561. / Artyukh VA, Bozhkova SA, Tikhilov RM, Yarmilko AV, Muravyova YuV. Risk factors for lethal outcomes after surgical treatment of patients with chronic periprosthetic hip joint infection. *Genij Ortopedii*. 2021;27(5):555-561. DOI:10.18019/1028-4427-2021-27-5-555-561 (In Russian).
3. Gundtoft PH, Pedersen AB, Varnum C, Overgaard S. Increased Mortality After Prosthetic Joint Infection in Primary THA. *Clin Orthop Relat Res*. 2017 Nov;475(11):2623-2631. DOI: 10.1007/s11999-017-5289-6
4. Божкова СА, Касимова АР, Тихилов РМ, Полякова ЕМ, Рукина АН, Шабанова ВВ, и др. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей. *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(4):20-31. / Bozhkova SA, Kasimova AR, Tikhilov RM, Polyakova EM, Rukina AN, Shabanova VV, et al. Adverse Trends in the Etiology of Orthopedic Infection: Results of 6-Year Monitoring of the Structure and Resistance of Leading Pathogens. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* (Traumatology and Orthopedics of Russia). 2018;24(4):20-31. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31 (In Russian).
5. Wang L, Di Luca M, Tkhalishvili T, Trampuz A, Gonzalez Moreno M. Synergistic Activity of Fosfomycin, Ciprofloxacin, and Gentamicin Against *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. *Front Microbiol*. 2019 Nov 6;10:2522. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02522
6. Brooks JR, Dusane DH, Moore K, Gupta T, Delury C, Aiken SS, et al. *Pseudomonas aeruginosa* biofilm killing beyond the spacer by antibiotic-loaded calcium sulfate beads: an *in vitro* study. *J Bone Jt Infect*. 2021 Mar 23;6(5):119-129. DOI: 10.5194/jbji-6-119-2021
7. Bozhkova S, Tikhilov R, Labutin D, Denisov A, Shubnyakov I, Razorenov V, et al. Failure of the first step of two-stage revision due to polymicrobial prosthetic joint infection of the hip. *J Orthop Traumatol*. 2016 Dec;17(4):369-376. DOI: 10.1007/s10195-016-0417-8
8. Sabtu N, Enoch DA, Brown NM. Antibiotic resistance: what, why, where, when and how? *Br Med Bull*. 2015;116:105-13. DOI: 10.1093/bmb/ldv041
9. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 Feb 12;399(10325):629-655. Erratum in: *Lancet*. 2022 Oct 1;400(10358):1102. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0
10. Schillaci D, Spanò V, Parrino B, Carbone A, Montalbano A, Barraja P, et al. Pharmaceutical Approaches to Target Antibiotic Resistance Mechanisms. *J Med Chem*. 2017 Oct 26;60(20):8268-8297. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00215
11. Dickey SW, Cheung GYC, Otto M. Different drugs for bad bugs: antivirulence strategies in the age of antibiotic resistance. *Nat Rev Drug Discov*. 2017 Jul;16(7):457-471. DOI: 10.1038/nrd.2017.23
12. Assis LM, Nedeljković M, Dessen A. New strategies for targeting and treatment of multi-drug resistant *Staphylococcus aureus*. *Drug Resist Updat*. 2017 Mar;31:1-14. DOI: 10.1016/j.drup.2017.03.001
13. Askoura M, Saleh M, Abbas H. An innovative role for tenoxicam as a quorum sensing inhibitor in *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Microbiol*. 2020 Apr;202(3):555-565. DOI: 10.1007/s00203-019-01771-4
14. Tkhalishvili T, Winkler T, Müller M, Perka C, Trampuz A. Bacteriophages as Adjuvant to Antibiotics for the Treatment of Periprosthetic Joint Infection Caused by Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Dec 20;64(1):e00924-19. DOI: 10.1128/AAC.00924-19

15. Talapko J, Matijević T, Juzbašić M, Antolović-Požgain A, Škrlec I. Antibacterial Activity of Silver and Its Application in Dentistry, Cardiology and Dermatology. *Microorganisms*. 2020 Sep 11;8(9):1400. DOI: 10.3390/microorganisms8091400
16. Гордина ЕМ, Божкова СА, Ерузин АА. Сравнительная оценка антибактериальной активности оксидов серебра с различным содержанием кислорода. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;2:23-28. / Gordina EM, Bozhkova SA, Erusin AA. Comparative evaluation of antibacterial activity of silver oxides with different oxygen content. *Siberian Medical Review*. 2021;2:23-28. DOI: 10.20333/2500136-2021-2-23-28 (In Russian).
17. Niño-Martínez N, Salas Orozco MF, Martínez-Castañón GA, Torres Méndez F, Ruiz F. Molecular Mechanisms of Bacterial Resistance to Metal and Metal Oxide Nanoparticles. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 8;20(11):2808. DOI: 10.3390/ijms20112808
18. Wei Y, Wang J, Wu S, Zhou R, Zhang K, Zhang Z, et al. Nanomaterial-Based Zinc Ion Interference Therapy to Combat Bacterial Infections. *Front Immunol*. 2022 Jun 30;13:899992. DOI: 10.3389/fimmu.2022.899992
19. Das D, Nath BC, Phukon P, Dolui SK. Synthesis and evaluation of antioxidant and antibacterial behavior of CuO nanoparticles. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2013 Jan 1;101:430-3. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2012.07.002
20. Sushma NJ, Prathyusha D, Swathi G, et al. Facile approach to synthesize magnesium oxide nanoparticles by using *Clitoria ternatea* – characterization and *in vitro* antioxidant studies. *Appl Nanosci*. 2016; 6(3):437-444. DOI:10.1007/s13204-015-0455-1
21. Nguyen NT, Grelling N, Wetteland CL, Rosario R, Liu H. Antimicrobial Activities and Mechanisms of Magnesium Oxide Nanoparticles (nMgO) against Pathogenic Bacteria, Yeasts, and Biofilms. *Sci Rep*. 2018 Nov 2;8(1):16260. DOI: 10.1038/s41598-018-34567-5
22. Ivask A, Elbadawy A, Kaweeteerawat C, Boren D, Fischer H, Ji Z, et al. Toxicity mechanisms in *Escherichia coli* vary for silver nanoparticles and differ from ionic silver. *ACS Nano*. 2014 Jan 28;8(1):374-86. DOI: 10.1021/nn4044047
23. Vimbela GV, Ngo SM, Frazee C, Yang L, Stout DA. Antibacterial properties and toxicity from metallic nanomaterials. *Int J Nanomedicine*. 2017 May 24;12:3941-3965. Erratum in: *Int J Nanomedicine*. 2018 Oct 16;13:6497. DOI: 10.2147/IJN.S134526
24. Pauksch L, Hartmann S, Rohnke M, Szalay G, Alt V, Schnettler R, et al. Biocompatibility of silver nanoparticles and silver ions in primary human mesenchymal stem cells and osteoblasts. *Acta Biomater*. 2014 Jan;10(1):439-49. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.09.037.

Информация о соавторах:

Божкова Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, заведующая научным отделением профилактики и лечения раневой инфекции и отделением клинической фармакологии, профессор кафедры травматологии и ортопедии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. П.П.Вредена»

Лабутин Дмитрий Владимирович, младший научный сотрудник отделения профилактики и лечения раневой инфекции ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. П.П.Вредена»

Ерузин Александр Анатольевич, кандидат технических наук, инженер участка вакуумной металлизации, специалист в области низкотемпературной плазмы АО «Радиотехкомплект»

Богма Марина Владимировна, кандидат фармацевтических наук, специалист в области низкотемпературной плазмы АО «Радиотехкомплект»

Information about co-authors:

Svetlana A. Bozhkova, MD, PhD, DSc, Head of the Scientific Department of Wound Infection Treatment and Prevention and the Department of Clinical Pharmacology, Professor of Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics

Dmitry V. Labutin, Junior Researcher, Department of Prevention and Treatment of Wound Infection, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics

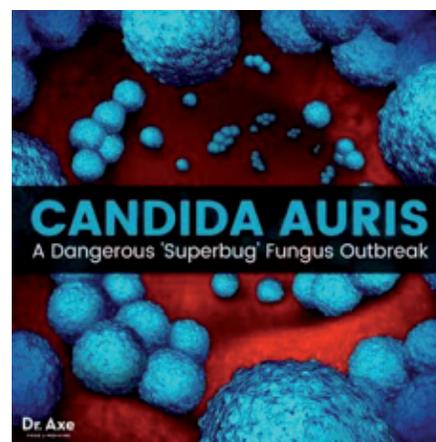
Alexander A. Erusin, PhD of Technical Sciences, Engineer of the Vacuum Metallization Section, Specialist in the Field of Low-Temperature Plasma JSC «Radiotekhkompлект»

Marina V. Bogma, PhD in Pharmaceutical Sciences, Specialist in the Field of Low-Temperature plasma JSC «Radiotekhkompлект»

НОВОСТИ НАУКИ

Смертельный для человека патоген был обнаружен у собак

Candida auris представляет собой новую глобальную угрозу для общественного здравоохранения и устойчива к большинству противогрибковых препаратов. Хотя грибы являются важными патогенами для животных, роль *C. auris* в их здоровье остается неизученной. Проанализировали микробные культуры мазков кожи и ушей 87 собак в Дели и выполнили секвенирование грибковых мета-штрих-кодов образцов ушей и кожи 7 собак с подтвержденным наружным отитом (НО). В целом, у 4,5% собак (4/87) с хроническими инфекциями кожи были обнаружены признаки *C. auris* в слуховом проходе ($n = 3$) и на поверхности кожи ($n = 1$). Из трех собак с ОЕ с инфекцией/колонизацией *C. auris* наблюдалось разнообразие грибов, и их ITS-последовательность мета-штрих-кода читалась для *C. auris* в диапазоне от 0,06 до 0,67%. Полногеномное секвенирование шести штаммов *C. auris*, полученных в культуре от двух собак, показало родство с клиническими штаммами Clade I. В отчете подчеркивается выделение *C. auris* из животного источника; однако пути передачи этих дрожжей собакам и клиническое значение передачи между собаками и людьми еще предстоит изучить.



Yadav A, Wang Y, Jain K, Panwar VAR, Kaur H, Kasana V, et al. *Candida auris* in Dog Ears. *J Fungi (Basel)*. 2023 Jun 30;9(7):720. DOI: 10.3390/jof9070720