

ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА В СОЧЕТАНИИ С МЕТИЛУРАЦИЛОМ НА БИОПЛЕНКИ
В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ ПЕРИТОНИТА У КРЫС

П.Г. ГЛАДКИХ

Тульский государственный университет, медицинский институт, ул. Болдина, 128, Тула, 300028, Россия,
e-mail: pavel-170@mail.ru

Аннотация. Сложноорганизованные системы микроорганизмов являются основой их существования. Принцип их взаимодействия в колонии основан на межклеточных связях, получивших название «*quorum sensing*» – *QS* (чувство кворума). На основе этого бактерии образуют биопленки, которые встречаются в большинстве случаев всех хронических или рецидивирующих инфекций. В связи с ростом резистентности бактерий к антибиотикотерапии и существование их в виде биопленок становится все труднее избежать затяжного течения болезни и инвалидизации больного. В качестве альтернативных антибактериальных средств привлекли внимание препараты на основе шунгита, который представлен фуллереном. Однако, основное препятствие при использовании синтетических фуллеренов – их высокая стоимость.

Кроме того, более перспективными агентами на роль альтернативы антибиотикам выступают наночастицы серебра. В ходе научно-исследовательской работы было обнаружено, что *AgNPs* воздействует на проницаемость бактериальных мембран и адгезию бактерий к мембране клетки, а также успешно используются в медицине для доставки терапевтических агентов. Они считаются менее токсичными, и влияют на бактериальную проницаемость мембран и прикрепление бактерий к поверхности клеточной мембраны. Данное исследование направлено на изучение действия наносеребра в комбинации с метилурацилом на модели перитонита. В ходе эксперимента применялись беспородные крысы.

Ключевые слова: наночастицы серебра, биопленки, антибактериальный эффект, антибиотики, перитонит, бионакопление.

EFFECT OF SILVER NANOPARTICLES IN COMBINATION WITH METHYLURACIL ON THE
BIOFILMS IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF PERITONITIS IN RATS

P.G. GLADKIKH

Tula State University, Medical Institute, Boldin str., 128, Tula, 300028, Russia, e-mail: pavel-170@mail.ru

Abstract. Complexly organized systems of micro-organisms are the foundation of their existence. The principle of their interaction in the colony is based on cell-cell communications, called «*quorum sensing*» - *QS*. On this basis, the bacteria form a biofilm, which are found in most cases of chronic or recurrent infections. In connection with the growth of bacterial resistance to the antibiotic and the existence of them in the form of biofilms it is becoming increasingly difficult to avoid a protracted course of the disease and the patient's disability. Attention attracted scientists preparations based on shungite as alternative antibacterial agents. Shungite is presented by fullerene. However, the main obstacle to the use of synthetic fullerenes - their high cost.

In addition, the more promising agents for the role of alternative antibiotics silver nanoparticles act. During the research, it was found that the permeability of *AgNPs* affects bacterial membranes and the adhesion of bacteria to the cell membrane, and successfully used in medicine for the delivery of therapeutic agents. It is regarded as less toxic and affects the permeability of the bacterial membranes and the attachment of bacteria to the cell membrane surface. This study is aimed to examine the action of nanosilver in combination with methyluracil to peritonitis model. The inbred rats were used during the experiment.

Key words: silver nanoparticles, biofilms, antibacterial effect, antibiotics, peritonitis, bioaccumulation.

Актуальность работы. В настоящее время накопилось достаточно информации о том, что в естественных условиях обитания микроорганизмы существуют преимущественно не поодиночке, а в виде достаточно сложноорганизованных систем и сообществ. Эти сообщества получили название биопленок. Они подвижны, непрерывно изменяются и, в основном, гетерогенны [1]. Биопленки могут быть представлены штаммами как одного вида микроорганизмов, так и нескольких (в основном это представители бактерий или грибов). Особое внимание уделяется бактериальным биопленкам, поскольку именно они в большинстве своем ответственны за многие патологические процессы, происходящие в человеческом организме. Тот факт, что бактерии способны образовывать сложные бактериальные сообщества, играющие важную роль в природе, был известен давно, однако, феномен коллективного поведения бактерий

был описан, по разным источникам, в 1992-1994 годах [2]. Процессами функционирования биопленок управляют особые межклеточные связи, получившие название «*quorum sensing*» – *QS* (чувство кворума). *QS* включает в себе координированное поведение клеток в бактериальном сообществе при достижении их критической плотности. Как оказалось, у бактерий по типу *QS*-регуляции функционирует широкий спектр физиологических процессов. Именно посредством «эффекта кворума» происходит передача информации следующими путями: непосредственного контакта между клетками, выработки диффундирующих в среде феромоноподобных химических агентов, генерации клетками физических (электромагнитных и иных) полей [3, 4, 7, 8, 11]. Наиболее полно особенности общения бактериальных клеток описаны при воздействии на них особыми низкомолекулярными водорастворимыми веществами, взаимодействующими с рецепторными регуляторными белками бактериальной клетки, получившими название *аутоиндукторов* (АИ) [9, 10, 16-18]. На сегодняшний день уже достоверно установлена роль биопленок, как минимум, в 60% случаев всех хронических или рецидивирующих инфекций [4].

Учитывая резко возрастающее количество резистентных штаммов среди основных возбудителей гнойных инфекций, и их существования в биопленках, современная медицина столкнулась с реальной проблемой, когда использование имеющихся антибактериальных препаратов не позволяет в короткие сроки поставить больного на ноги и избежать инвалидизации и летального исхода. Поэтому мы проанализировали доступную нам литературу на предмет поиска альтернативных природных препаратов, обладающих антибактериальным действием.

Наше внимание привлекли работы по изучению антимикробного действия препаратов на основе *шунгита*, который, представляет собой *нанотрубки* и *фуллерены*, имеющие в своем составе гетероциклические соединения, похожие на современные антибиотики [4]. Фуллерены перспективны для использования в нанотехнологиях, микроэлектронике, медицине, а также в качестве носителей лекарственных препаратов. На основе фуллеренов разработаны противовирусные и противораковые препараты, введение которых в организм позволяет избирательно воздействовать на пораженные клетки. Основное препятствие при использовании синтетических фуллеренов – их высокая стоимость, которая, в зависимости от качества и степени чистоты этих материалов, составляет от 100 до 900 долл. за 1 г. [4, 7].

Антибактериальные свойства серебра известны очень давно. Катионы серебра Ag^+ использовались в качестве противомикробного агента ранее. Они и сейчас активно находят свое применение для профилактики и лечения бактериальных инфекций. *Нитрат серебра* ($AgNO_3$) используется в качестве профилактики офтальмологических заболеваний новорожденных (неонатальный конъюнктивит). Недавно разработанные, более эффективные препараты, содержащие Ag^+ , широко используются для профилактики и лечения инфекционных хронических язв и ожогов. В 2009 году было подсчитано, что 15 тонн Ag^+ были включены в медицинские препараты по всему миру. Обладая антимикробным действием, Ag^+ широко применяется за пределами медицинских учреждений, посредством включения в средства личной гигиены, текстиль и системы очистки воды [11]. Однако, наночастицы серебра выступают более перспективными агентами на роль альтернативы антибиотикам. В доступной литературе не встречается данных о формировании резистентности микроорганизмов к наночастицам серебра [9, 10, 14, 15].

В ходе проведенной нами научно-исследовательской работы по изучению антибактериальной активности препаратов наносеребра было показано, что *AgNPs* воздействует на проницаемость бактериальных мембран и адгезию бактерий к мембране клетки. Также *AgNPs* воздействуют на мембранные и внутриклеточные белки бактерий, остатки фосфорной кислоты и ДНК, деформирует деление клеток, приводя к их гибели [6]. Под особым научным наблюдением оказались биопленки в качестве основной формы существования большинства микроорганизмов при инфекционных заболеваниях человека [13]. Еще одной важной особенностью *AgNPs* является эффективность воздействия на широкий круг микроорганизмов, выраженный антибиопленочный эффект и отсутствие выработки реакции резистентности. Применение *AgNPs* в стоматологии [14] показало повышенную активность в отношении микроорганизмов и биопленок, по сравнению с хлоргексидином и нитратом серебра [12].

В последние годы *AgNPs* успешно используются в медицине для доставки терапевтических агентов [5]. Они считаются менее токсичными, чем ионы серебра. Исследования показали, что *AgNPs* влияет на бактериальную проницаемость мембран и прикрепление бактерий к поверхности клеточной мембраны. Обнаружение в больших количествах наночастиц внутри бактерий предполагает, что это важнейший антибактериальный механизм. Кроме того, *AgNPs* взаимодействует с бактериальными мембранными белками, внутриклеточными белками, фосфатными остатками в ДНК, и вмешивается в деление клеток, что приводит к гибели бактериальной клетки [19, 21]. В фокусе научного анализа оказались биопленки, как особая и, тем не менее, абсолютно преобладающая форма существования микроорганизмов при инфекционных заболеваниях человека [20].

Цель исследования – учитывая, что наночастицы серебра выполняют транспортную функцию терапевтических препаратов, целью нашей работы стало изучение комбинированного действия наночастиц серебра с метилурацилом.

В соответствии с целью работы были решены следующие **задачи**:

1. Изучено реальное токсическое действие препарата наносеребра на экспериментальных животных.
2. На экспериментальной модели перитонита у крыс изучить сочетанное действие препарата наносеребра 0,2 мг/сутки + 0,2 мг/сут метилурацила.

Материалы и методы исследования. Для решения *первой задачи* использовались 10 самцов беспородных крыс исходной массой 110-130 г. Лабораторным животным парентеральным путем вводили раствор с частицами *AgNPs*. Режим применения наночастиц серебра был следующий: доза по 0,6 мг в сутки на животное.

Для решения *второй задачи* использовались 10 самцов беспородных крыс исходной массой 110-130 г. Лабораторным животным парентеральным путем вводили раствор с частицами *AgNPs*. Учитывая положительные результаты токсического действия *AgNPs* в дозе 0,6 мг/сут нами был выбран следующий режим применения: *AgNPs* по 0,2 мг/сут + метилурацила 0,2 мг/сут на животное.

Для моделирования перитонита были использованы культуры лактозонегативной *E.coli*, *St.haemolyticus* изолированных от больного с перитонитом.

Метилурацил был выбран нами для усиления регенеративной активности на фоне снижения дозы *AgNPs*. На протяжении всего периода эксперимента у животных фиксировали изменение внешнего вида и поведения. По окончании эксперимента животных подвергали глубокой эфирной анестезии и обескровливали из нижней полой вены. Брюшную полость в асептических условиях вскрывали, отбирали пробу брюшины и помещали в ёмкость с 40% раствором формалина для фиксации и транспортировки. Из полученных образцов изготавливали гистологические препараты, которые затем подвергали микроскопии.

Результаты и их обсуждение. По окончании первого этапа работы и патогистологического анализа у семи крыс были обнаружены резко выраженные следующие явления.

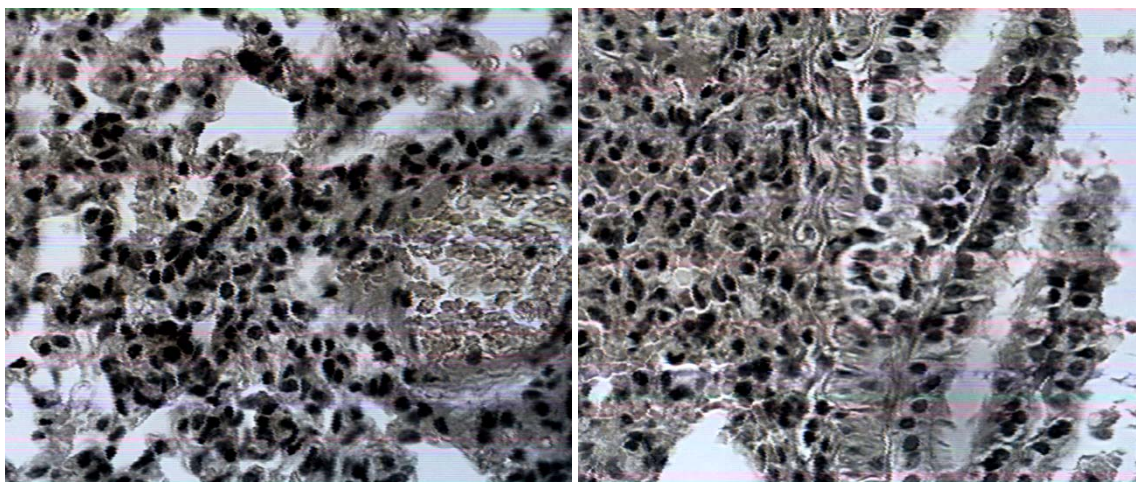


Рис. 1. Микропрепарат участка легочной ткани животного экспериментальной группы.
Виден полиморфно-клеточный инфильтрат ($\times 800$)

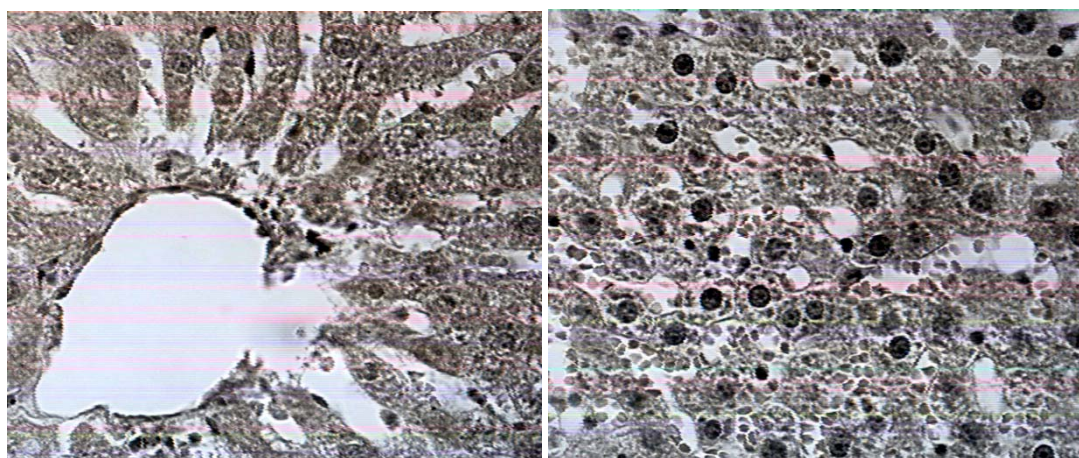


Рис. 2. Микропрепарат участка печеночной ткани животного экспериментальной группы.
Видны диффузно расширенные синусоиды и явления слайдж-синдрома ($\times 800$)

Легкие: огромный очаговый инфильтрат округлой формы полиморфно-клеточный лимфоцитарно-макрофагальный с фокальными кровоизлияниями (рис. 1).

Печень: Синусоиды неравномерно расширены, диффузно облитерированы включениями черного цвета (обширно), полнокровно расширенные центральные вены, в паренхиме включения с пролиферацией макрофагов, очаговая и перивенулярная декомпенсация гепатоцитов, центрлобулярные нарушения кровотока, микроциркуляторные застойные изменения фокальные явления слайдж-синдрома (рис. 2).

Почки: В клубочках и канальцах фокальные единичные скопления темного пигмента, канальцы и петли клубочков неравномерно расширены, пролиферация мезангиоцитов, фокальные диапедезные кровоизлияния коры (рис. 3).

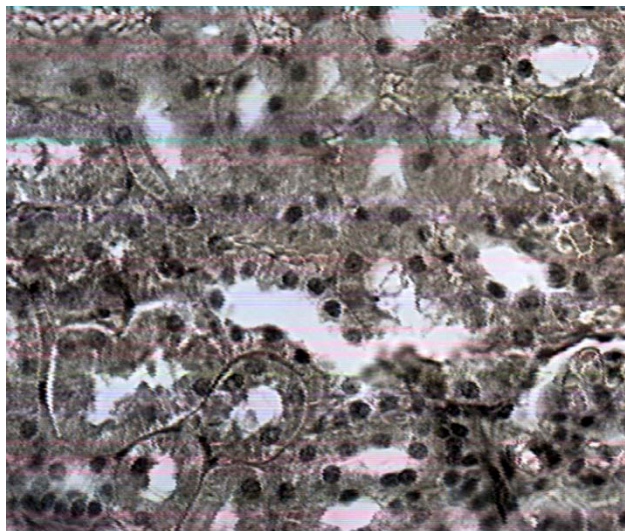


Рис. 3. Микропрепарат участка печеночной ткани животного экспериментальной группы. Видны скопления темного пигмента, неравномерное расширение петель клубочков ($\times 800$)

Селезенка: Структура фолликулов без четко видимых границ. Включения темного цвета (рис. 4).

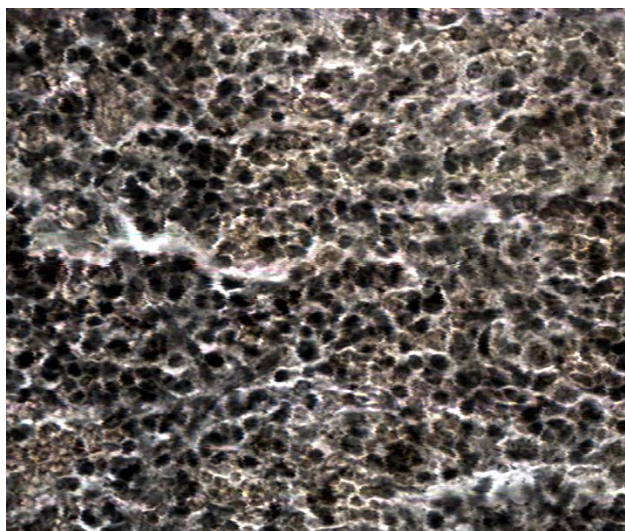


Рис. 4. Микропрепарат участка селезеночной ткани животного экспериментальной группы. Видны включения темного цвета ($\times 800$)

В отношении других трех крыс изменений найдено не было.

На втором этапе работы, при снижении дозы *AgNPs* до 0,2 мг/сут на животное с добавлением метилурацила в дозировке 0,2 мг/сут были получены следующие результаты.

Во время проведения эксперимента (введение *AgNPs* с профилактической целью) отличий в поведении и внешнем виде животных не зарегистрировано. После моделирования перитонита животные всех групп были возбуждены и агрессивны.

При исследовании патогистологических препаратов из брюшины пяти крыс, получавших *AgNPs* без метилурацила при экспериментальном перитоните, выявлено наличие локальных инфильтратов под брюшиной. Из пяти крыс, получавших *AgNPs* с метилурацилом – у 4 крыс инфильтрат не обнаружен, у 1 крысы после вскрытия был обнаружен мелкоочаговый лимфоцитарно-макрофагальный инфильтрат.

Выводы:

1. Наночастицы серебра в дозировке 0,6 мг/сут вызвали патологические изменения в печени, почках и селезенке.
2. В легочной ткани сложно определить этиологию патологического процесса и связать его с присутствием наночастиц серебра, в связи с отсутствием темного пигмента, такого как в печени, почках и селезенке.
3. Снижение дозы *AgNPs* до 0,2 мг/сут не оказывает выраженного антибактериального эффекта при моделировании перитонита у 5 крыс.
4. Сочетание дозы *AgNPs* до 0,2 мг/сут + метилурацила в дозировке 0,2 мг/сут позволило получить хороший клинический эффект у 4 крыс из 5.

Литература

1. Бондаренко В.М. Механизмы формирования патогенности оппортунистическими микроорганизмами // Материалы 2 Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва. 2010. С. 42–43.
2. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации. Тверь: Триада, 2011. 88 с.
3. Иванов Д.В., Ленников Р.В., Морозов В.Н., Савин Е.И., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Эффект донор-акцепторного переноса проходящим электромагнитным излучением сано- и патогенных характеристик биообъекта и создание новых медицинских технологий // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, №2. С. 10–16.
4. Прокопченков Д.В., Серегина Н.В., Честнова Т.В. Вещественный состав шунгитовой породы // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. 2010. №1(24). С. 251–252.
5. Савин Е.И., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Хренов П.А., Честнова Т.В., Бузулуков Ю.П., Анциферова А. Н. Экспериментальное исследование антибактериальной активности наночастиц серебра на модели перитонита и менингоэнцефалита *in vivo* // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2014. № 1. Публикация 2-21. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4793.pdf> (дата обращения 30.04.2014). DOI: 10.12737/3865.
6. Трезубов В.Н., Семенов С.С., Афиногенов Г.Е., Афиногенова А.Г., Сапронова О.Н. Создание антибактериального материала, содержащего наносеребро, для базисов съемных зубных протезов // Институт стоматологии. 2010. Т. 2, № 47. С. 22–23.
7. Хадарцев А.А. Биофизикохимические процессы в управлении биологическими системами // Вестник новых медицинских технологий. 1999. Т. 6, №2. С. 34–37.
8. Хренов П.А., Честнова Т.В. Обзор методов борьбы с микробными биопленками при воспалительных заболеваниях // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2013. № 1. Публикация 2-13. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4102.pdf> (дата обращения 01.02.2013).
9. Хренов П.А., Честнова Т.В. Эффект диметилсульфоксида в отношении биопленкообразования штаммами *Staphylococcus aureus* // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 5-1. С. 140–141.
10. Хренов П.А., Честнова Т.В. Адгезивный потенциал грамотрицательной раневой флоры под влиянием препарата «Димексид» // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. №1. С. 92.
11. Хромушин В.А., Честнова Т.В., Платонов В.В., Хадарцев А.А., Киреев С.С. Шунгиты, как природная нанотехнология (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2014. №1. Публикация 3-14. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5032-2.pdf> (дата обращения 22.12.2014). DOI: 10.12737/7346.
12. Честнова Т.В., Серегина Н.В. Особенности существования бактерий в составе биопленок на примере уропатогенных кишечных палочек // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 4. С. 28–30.
13. Честнова Т.В., Серегина Н.В., Хромушин В.А. Обзор биофизических особенностей микробной адгезии // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 4. С. 175–178.
14. Честнова Т.В., Хренов П.А. Экспериментальное изучение влияния препарата «Димексид» на вирулентные свойства *Staphylococcus aureus* изолированных из ран // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20, № 2. С. 406–408.

15. Christopher P. Randall, Linda B. Oyama, Julieanne M. Bostock, Ian Chopra and Alex J. O'Neill The silver cation (Ag⁺): antistaphylococcal activity, mode of action and resistance studies // *Jour. Antimicrob. Chemother.* 2013. № 68. P. 131–138.
16. Dietrich L.E. The phenazinepyocyanin is a terminal signalling factor in the quorum sensing network of *Pseudomonas aeruginosa* // *Mol. Microbiol.* 2006. Vol. 61, № 5. P. 1308–1321.
17. Flemming H.C. The EPS matrix: the «house of biofilm cells» // *J. Bacteriol.* 2007. Vol. 189, № 22. P. 7945–7947.
18. Guiot E. Heterogeneity of diffusion inside microbial biofilms determined by fluorescence correlation spectroscopy under two-photon excitation // *Photochem. Photobiol.* 2002. Vol. 75, № 6. P. 570–579.
19. Santoro C.M., Duchsherer N.L., Grainger D.W. Antimicrobial efficacy and ocular cell toxicity from silver nanoparticles // *Nanobiotechnology.* 2007. № 3. P. 55–65.
20. Sondi I., Salopek-Sondi B. Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on *E. coli* as a model for Gram-negative bacteria // *J ColloidInterfaceSci.* 2004. № 275. P. 177–182.
21. Xiao Y., Wu Z., Wong K.Y., Liu ZHarpin DNA probes based on target-induced in situ generation of luminescent silver nanoclusters // *ChemCommun (Camb).* URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24686790>.

References

1. Bondarenko VM. Mekhanizmy formirovaniya patogennosti oportunisticheskimi mikroorganizmami [Mechanisms of pathogenicity of opportunistic microorganisms]. Materialy 2 Ezhegodnogo Vserossiyskogo kongressa po infektsionnym boleznyam. Moscow. 2010;42-3. Russian.
2. Bondarenko VM. Rol' uslovno-patogennykh bakteriy pri khronicheskikh vospalitel'nykh protsessakh razlichnoy lokalizatsii [The role of conditionally pathogenic bacteria in chronic inflammatory processes of various localization]. Tver': Triada; 2011. Russian.
3. Ivanov DV, Lennikov RV, Morozov VN, Savin EI, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA. Effekt donor-aktseptornogo perenosa prokhodyashchim elektromagnitnym izlucheniem sano- i patogennykh kharakteristik bioob'ekta i sozдание novykh meditsinskikh tekhnologiy [Effect of donor-acceptor transfer sano- passing electromagnetic radiation and patogennykh characteristics of biological object and the creation of new medical technologies]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2010;17(2):10-6. Russian.
4. Prokopchenkov DV, Seregina NV, Chestnova TV. Veshchestvennyy sostav shungitovoy porody [Material composition of schungite rock]. *Byulleten' Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2010;1(24):251-2. Russian.
5. Savin EI, Subbotina TI, Khadartsev AA, Khrenov PA, Chestnova TV, Buzulukov YP, Antsiferova AN. Eksperimental'noe issledovanie antibakterial'noy aktivnosti nanochastits serebra na modeli peritonita i meningoentsefalita in vivo [Experimental study of the antibacterial activity of silver nanoparticles on the model of peritonitis and meningoenkephalitis in vivo]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal).* 2014 [cited 2014 Apr 30];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4793.pdf>. DOI: 10.12737/3865.
6. Trezubov VN, Semenov SS, Afinogenov GE, Afinogenova AG, Saponova ON. Sozдание antibakterial'nogo materiala, sodержashchego nanoserebro, dlya bazisov s'emnykh zubnykh protezov [Create an antibacterial material containing nanosilver, for bases of removable dentures]. *Institut stomatologii.* 2010;2(47):22-3. Russian.
7. Khadartsev AA. Biofizikokhimicheskie protsessy v upravlenii biologicheskimi sistemami [Bio Physical Chemical processes in the management of teaching systems]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 1999;6(2):34-7. Russian.
8. Khrenov PA, Chestnova TV. Obzor metodov bor'by s mikrobnymi bioplenkami pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh [Overview of techniques to control microbial biofilms in inflammatory diseases]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal).* 2013 [cited 2013 Feb 01];1 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4102.pdf>.
9. Khrenov PA, Chestnova TV. Effekt dimetilsul'foksida v otnoshenii bioplenkoobrazovaniya shtammami *Staphylococcus aureus*. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy [Dimethylsulfoxide effect against biofilm formation strains of Staphylococcus Aureus].* 2014;5(1):140-1. Russian.
10. Khrenov PA, Chestnova TV. Adezivnyy potentsial gramotritsatel'noy ranevoy flory pod vliyaniem preparata «Dimeksid» [The adhesive capacity of gram-negative flora wound under the influence of «Dimexidum» drug]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy.* 2014;1:92. Russian.
11. Khromushin VA, Chestnova TV, Platonov VV, Khadartsev AA, Kireev SS. Shungity, kak prirodnyaya nanotekhnologiya (obzor literatury) [Shungites as natural nanotechnology (review)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal).* 2014 [cited 2014 Dec 22];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5032-2.pdf>. DOI: 10.12737/7346.

12. Chestnova TV, Seregina NV. Osobennosti sushchestvovaniya bakteriy v sostave bioplenok na primere uropatogennykh kishhechnykh palochek [Features of the existence of bacteria in biofilms on the composition of example uro pathogenic *E. coli*]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(4):28-30. Russian.
13. Chestnova TV, Seregina NV, Khromushin VA. Obzor biofizicheskikh osobennostey mikrobnoy adgezii [Review of the biophysical characteristics of microbial adhesion]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(4):175-8. Russian.
14. Chestnova TV, Khrenov PA. Eksperimental'noe izuchenie vliyaniya preparata «Dimeksid» na virulentnye svoystva Staphylococcus aureus izolirovannykh iz ran [Experimental study of «Dimexidum» effect of the drug on the virulent properties of isolated Staphylococcus aureus wounds]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(2):406-8. Russian.
15. Christopher P. Randall, Linda B. Oyama, Julieanne M. Bostock, Ian Chopra and Alex J. O'Neill The silver cation (Ag^+): antistaphylococcal activity, mode of action and resistance studies. Jour. Antimicrob. Chemother. 2013;68:131-8.
16. Dietrich LE. The phenazinepyocyanin is a terminal signalling factor in the quorum sensing network of *Pseudomonas aeruginosa*. Mol. Microbiol. 2006;61(5):1308-21.
17. Flemming HC. The EPS matrix: the «house of biofilm cells». J. Bacteriol. 2007;189(22):7945-7.
18. Guiot E. Heterogeneity of diffusion inside microbial biofilms determined by fluorescence correlation spectroscopy under two-photon excitation. Photochem. Photobiol. 2002;75(6):570-9.
19. Santoro CM, Duchsherer NL, Grainger DW. Antimicrobial efficacy and ocular cell toxicity from silver nanoparticles. Nanobiotechnology. 2007;3:55-65.
20. Sondi I, Salopek-Sondi B. Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on *E. coli* as a model for Gram-negative bacteria. J ColloidInterfaceSci. 2004;275:177-82.
21. Xiao Y, Wu Z, Wong KY, Liu ZHarpin. DNA probes based on target-induced in situ generation of luminescent silver nanoclusters. ChemCommun (Camb). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24686790>.

Библиографическая ссылка:

Гладких П.Г. Влияние наночастиц серебра в сочетании с метилурацилом на биопленки в экспериментальных моделях перитонита у крыс // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №2. Публикация 2-20. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/2-20.pdf> (дата обращения: 23.06.2016). DOI: 10.12737/20408.