

© ГОРДИНА Е.М., БОЖКОВА С.А., ЕРУЗИН А.А.

УДК 615.777:579.61

DOI: 10.20333/25000136-2021-5-54-60

Высокоэффективные оксиды серебра: влияние концентрации кислорода на антибактериальную активность в отношении клинических штаммов *Staphylococcus aureus*

Е.М. Гордина¹, С.А. Божкова¹, А.А. Ерузин²

¹Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург 195427, Российская Федерация

²Радиотехкомплект, Санкт-Петербург 192012, Российская Федерация

Цель исследования. сравнительный анализ антибактериальной активности оксидов серебра ($Ag_0,2O$, Ag_1O , Ag_2O) в отношении клинических штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией.

Материал и методы. Пленки оксидов серебра осаждались на подложке из бумаги в вакууме, методом дугового ионно-плазменного распыления металлической мишени. Выделение *S.aureus* проводили стандартными ручными методиками с января по июнь 2021г, идентификацию выполняли методом MALDI-TOF-MS. Антибиотикочувствительность изучали в соответствии с требованиями EUCAST (2021, v.11.0). Антибактериальную активность полученных образцов оксидов серебра в отношении 130 клинических штаммов *S.aureus* определяли в жидкой питательной среде, с последующим измерением оптической плотности.

Результаты. К полученным оксидам серебра были чувствительны более 90% клинических изолятов *S.aureus*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией. На чувствительность к оксидам практически не оказывало влияния количество кислорода в соединениях и даже минимальное соотношение серебра и кислорода оказывало выраженный антибактериальный эффект. Также чувствительность к оксидам серебра не зависела от фенотипа резистентности MRSA и в 96,7% соединения были эффективны против XDR-штаммов *S.aureus*.

Заключение. Все тестируемые образцы оксидов серебра ($Ag_0,2O$, Ag_1O , Ag_2O) характеризовались выраженной антибактериальной активностью в отношении клинических штаммов *S. aureus*. Полученные данные указывают на перспективы использования соединений оксида серебра для профилактики и лечения ортопедической инфекции, вызванной *Staphylococcus aureus*, вне зависимости от фенотипа чувствительности патогена.

Ключевые слова: оксид серебра, антибактериальная активность, *Staphylococcus aureus*, MRSA, ортопедическая инфекция.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Гордина ЕМ, Божкова СА, Ерузин АА. Высокоэффективные оксиды серебра: влияние концентрации кислорода на антибактериальную активность в отношении клинических штаммов *Staphylococcus aureus*. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(5):54-60. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-54-60

Highly effective silver oxides: influence of oxygen concentration on antibacterial activity against clinical strains of *Staphylococcus aureus*

Е.М. Gordina¹, S.A. Bozhkova¹, A.A. Erusin²

¹Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg 195427, Russian Federation

²Rtkt, Saint-Petersburg 192012, Russian Federation

Aim of study. Comparative analysis of antibacterial activity of silver oxides ($Ag_{0,2}O$, Ag_1O , Ag_2O) in relation to clinical strains of *Staphylococcus aureus* obtained from patients with orthopaedic infection.

Material and methods. Films of silver oxides were coated on paper surface in vacuum via the method of ion-plasma arc sputtering of the metallic target. Isolation of *S.aureus* was performed via standard manual methods from January to June 2021, identification was carried out via the MALDI-TOF-MS method. Sensitivity to antibiotics was evaluated according to EUCAST (2021, v.11.0) requirements. Antibacterial activity of the silver oxide samples obtained against 130 clinical strains of *S.aureus* was analysed in liquid nutrient broth with subsequent measurement of optical density.

Results. Over 90% of the clinical strains of *S.aureus* isolated from patients with orthopaedic infection were sensitive to the silver oxides obtained. The amount of oxygen in the compound exerted almost no influence on the sensitivity to the oxides: even a minimum ratio between silver and oxygen provided a pronounced antibacterial effect. Additionally, the sensitivity to silver oxides did not depend on the MRSA resistance phenotype and the compounds were effective against XDR strains of *S.aureus* in 96.7% of the cases.

Conclusion. All tested samples of silver oxides ($Ag_{0,2}O$, Ag_1O , Ag_2O) were characterised by pronounced antibacterial activity against *S. aureus*. The data obtained point to prospects in application of silver oxides for prevention and treatment of orthopaedic infection induced by *Staphylococcus aureus* without regard for the sensitivity phenotype of the pathogen.

Key words: silver, silver oxide, antibacterial activity, *Staphylococcus aureus*, MRSA, orthopaedic infection.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Gordina EM, Bozhkova SA, Erusin AA. Highly effective silver oxides: influence of oxygen concentration on antibacterial activity against clinical strains of *Staphylococcus aureus*. *Siberian Medical Review*. 2021;(5):54-60. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-54-60

Введение

Устойчивость бактерий к противомикробным препаратам является чрезвычайно серьезной проблемой для медицинского и научного сообществ [1]. Одной из причин адаптации к меняющимся условиям окружающей среды может быть способность преодолевать фармацевтические подходы, направленные на элиминацию микроорганизмов. Регулярное и нерациональное использование антибиотиков приводит к росту устойчивости к ним бактерий, а лечение пациентов, инфицированных данными штаммами, требует дорогостоящего, пролонгированного лечения и, как правило, более длительного пребывания в стационаре [1,2]. Помимо приобретенной устойчивости, природная низкая проницаемость мембран некоторых бактериальных штаммов делает проникновение антибиотиков в клетку практически невозможным [2].

Поиск альтернативных путей лечения инфекций, вызванных резистентными бактериями, является целью многих современных исследований. Инфекционный контроль и адекватная патоген-специфичная антибактериальная 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 [3]. По данным литературы, частота развития перипротезной инфекции составляет от 2,5% после первичного эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов и до 20% после ревизионных операций, при этом уровень летальности от данного осложнения составляет 2,5% [2].

Известно, что основными возбудителями ортопедической инфекции являются представители рода *Staphylococcus* [3]. В частности, *Staphylococcus aureus* - это наиболее распространенный этиологический агент, выделяемый при остеомиелите, связанном с ортопедическими имплантатами, и более 50% случаев вызваны трудными для эрадикации метициллин-устойчивыми *S.aureus* (MRSA). *S.aureus* способен инфицировать почти все системы органов человеческого тела, сохраняя при этом способность бессимптомно колонизировать 20-60% людей [4,5]. Высокую инвазивность *S. aureus* можно объяснить арсеналом факторов вирулентности и персистенции, включая секретируемые токсины, образование биопленок, создание субпопуляций медленно растущих вариантов малых колоний (SCV), а также развитие устойчивости к противомикробным препаратам [5].

Изучение антимикробных свойств соединений серебра показывает их эффективность против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных

бактерий [6,7,8,9]. В своем исследовании Fabritius et al. успешно доказали эффективную антимикробную активность многослойного серебряного покрытия имплантатов на модели инфекции *in vivo* [10]. Harrasser et al. изучали антимикробные эффекты соединений серебра и наблюдали значительную антимикробную активность, которая положительно коррелировала с концентрациями серебра [11]. Кроме того, V. Aureore et al. определили, что наночастицы серебра усиливают бактерицидную активность в остеокластах [12]. Преимуществом ионов серебра является их антиадгезивное действие и предупреждение образования биопленок на поверхности спейсера из полиметилметакрилата [13,14]. A. Hashimoto et al. успешно применили имплантат с гидроксипатитным покрытием, содержащий оксид серебра, при двухэтапном тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава для лечения септического артрита и через 28 месяцев после 2-го этапа операции осложнений и рецидивов не регистрировали [15].

Ранее нами была показана высокая эффективность оксидов серебра в отношении типовых штаммов MSSA и MRSA, при этом выраженность антибактериального действия не зависела от количества кислорода в соединении [16].

Целью настоящего исследования стал сравнительный анализ антибактериальной активности оксидов серебра ($Ag_{0,2}O$, Ag_1O , Ag_2O) в отношении клинических штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией.

Материал и методы

Получение покрытий с серебром и его оксидами. Пленки оксидов серебра осаждались на подложке из бумаги (природного полимера с плотностью 80 г/м²) в вакууме, методом дугового ионно-плазменного распыления металлической мишени. Мощность разряда составляла 1500 Вт, при варьировании рабочего давления реакционного газа кислорода $P=(0,2-2) \cdot 10^{-3}$ мм.рт.ст. (для серебра давление инертного газа аргона составило $P=2 \cdot 10^{-4}$ мм.рт.ст.) в течение 3 минут. Нанесенные вакуумным методом пленки оксида серебра имели общую брутто-формулу: Ag_xO , где x – ориентировочное количество кислорода в составе оксида серебра ($x=0,2; 1; 2$). 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 оксида серебра для стеклянного образца-свидетеля проводили методом решетчатого надреза. Отслоений пленок на получаемых образцах не наблюдали, что позволило не применять дополнительный слой. Сминание гибких бумажных подложек не приводило к трещинам в по-

крытиях, испытание на адгезию не удаляло покрытие, показав, что они равномерно прочны.

В исследовании была изучена антибактериальная активность трех образцов оксидов серебра ($Ag_{0,2}O$, Ag_1O , Ag_2O), полученных указанным методом.

Микробиологические методы

Исследование носило проспективный характер, в него включали все клинические штаммы *Staphylococcus aureus*, выделенные из биоматериала пациентов с перипротезной инфекцией и/или остеомиелитом за период с января по июнь 2021г.

Выделение *S. aureus* проводили бактериологическим методом, включающим посев на Колумбийский агар и Брайд-Паркер агар. Материалом для исследования служили тканевые биоптаты, раневое отделяемое, синовиальная жидкость и удаленные металлоконструкции (части эндопротезов, винты, пластины, цементные спейсеры), 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 $\geq 2,0$. В исследуемом материале регистрировали как моноинфекцию *S. aureus*, так ассоциации, в том числе с грамотрицательными бактериями.

Всего идентифицировано и протестировано 130 изолятов *S. aureus*, из них 86 штаммов отнесены к метициллин-чувствительным (MSSA), 44 – к метициллин-резистентным (MRSA). Принадлежность выделенных культур к MRSA определяли по результатам изучения чувствительности культур к цефокситину. Антибиотикочувствительность культур изучали к 16 антибактериальным препаратам (диско-диффузионным методом - бензилпенициллин, гентамицин, клиндамицин, левофлоксацин, линезолид, моксифлоксацин, оксациллин, рифампицин, тетрациклин, фузидовая кислота, триметоприм/сульфаметоксазол, цефокситин, ципрофлоксацин, эритромицин, Е-тест - ванкомицин, фосфомицин), в соответствии с требованиями EUCAST (2021, v.11.0) [17].

Для изучения антибактериальной активности образцов в стерильные пробирки вносили по 3 мл жидкой питательной среды LB. На образцы размером 1*1 см наносили по 50 мкл готовой бактериальной суспензии $0,5$ по McF ($1 \cdot 10^8$ КОЕ/мл) и оставляли на 60 минут при комнатной температуре. Затем каждый образец погружали в LB (в дубликатах). В качестве положительного контроля в LB вносили 50 мкл взвеси бактерий. Отрицательным контролем служил стерильный LB. Пробирки инкубировали 24 часа при температуре 37°C. Для количественной оценки антибактериальной активности образцов, измеряли оптическую плотность LB с бактериями через сутки

инкубации в присутствии образцов. Из каждой пробирки в лунки 96-луночного плоскодонного планшета вносили по 200 мкл (в 4 повторях). Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре при длине волны 600 нм (Spectrostar Nano, Германия). На рисунке 1 показаны пробирки с образцами и без через 24 часа инкубации при 37°C.

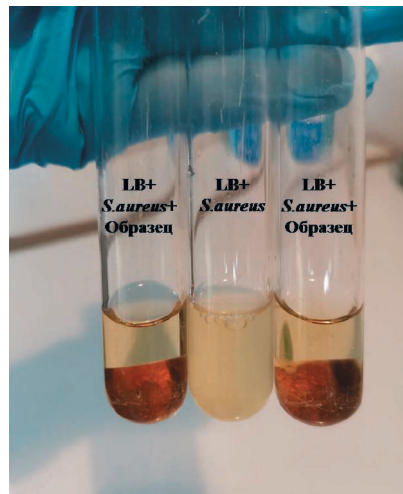


Рисунок 1. Пробирки со средой LB через 18 часов инкубации.

Figure 1. Tubes with LB-broth after 18 hours of incubation.

Предварительно, по аналогичной методике была изучена активность образцов в отношении типовых штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (MSSA) и *Staphylococcus aureus* ATCC 43300 (MRSA).

При наличии видимых признаков роста в пробирках для исключения роста посторонних бактерий выполняли посев бульонных культур на Колумбийский агар и агар Брайд-Паркер, с последующей идентификацией, изучением профиля антибиотикочувствительности и сравнением с изучаемым штаммом.

Образцы считали активными в отношении выделенных культур, а штаммы чувствительными к их действию, при наличии статистически значимой разницы между значениями оптической плотности инкубационных сред с тестируемыми образцами и положительного контроля (LB и бактерии).

Статистический анализ. Полученные данные анализировали с использованием программы Statistica (версия 13). Оценку нормальности распределения значений выполняли количественным методом Шапиро-Уилка (W-тест). В качестве меры центральной тенденции для изучаемых признаков использовали медиану (Me), в качестве мер рассеяния – нижний и верхний квартили (Q_1 и Q_3), таким образом, данные в таблице 1 представлены в виде: Me ($Q_1; Q_3$). Наличие статистической значимости различий определяли

при помощи критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми принимали значения p менее 0,05.

Результаты и обсуждение

За период исследования из биоматериала, полученного от пациентов с ППИ и/или остеомиелитом, выделено 130 штаммов *S. aureus*, из них 66,2% штаммов были чувствительны к цефокситину – MSSA ($n=86$) и 33,8% – устойчивы – MRSA ($n=44$).

Образцы оксидов серебра с различным содержанием кислорода характеризовались выраженной антибактериальной активностью в отношении клинических изолятов и типовых штаммов *S. aureus* (табл. 1). Вне зависимости от содержания кислорода, установлено значимое снижение медианы оптической плотности в опытных лунках при инкубации с тестируемыми образцами оксидов серебра в сравнении положительным контролем. Для всех оксидов серебра $p < 0,05$.

Полученные результаты свидетельствуют, что более 90% всех штаммов *S. aureus* были чувствительны ко всем образцам оксидов серебра (табл.2). При этом уменьшение количества кислорода в оксиде не оказывало значимого снижения эффективности образцов.

Закономерности устойчивости к оксидам серебра тестируемых культур от фенотипа резистентности не выявлено. По-видимому, чувствительность к оксидам серебра является штаммовой характеристикой и не зависит от наличия тех или иных механизмов резистентности к антибактериальным препаратам.

Изучение антибиотикограмм включенных в исследование культур *S. aureus* показало, что среди 86 изолятов MSSA 84 культуры характеризовались чувствительностью ко всем тестируемым препаратам (к фторхинолонам – чувствительные при увеличенной экспозиции), один штамм обладал multidrug-resistant фенотипом (MDR) и еще один – extensively drug-resistant (XDR). При этом оба устойчивых штамма были чувствительны к тестируемым образцам оксидов серебра.

Все изоляты MRSA были устойчивы к тем или иным антибиотикам различных групп и характеризовались чувствительностью к ванкомицину и фосфомицину. Кроме того, выделенные XDR-штаммы сохраняли чувствительность к линезолиду. Из 44 штаммов 14 были отнесены к MDR и 30 к XDR фенотипам, однако, влияния фенотипа устойчивости на чувствительность к оксидам серебра не выявлено (табл. 3).

При сравнительном анализе оптической плотности жидкой питательной среды под действием образцов с бактериями выявлены статистически значимые различия в сравнении с контролем у 93% штаммов MRSA с фенотипом MDR и 97% - с фенотипом XDR. Для остальных 7% и 3% культур, соответственно, различий не регистрировали. Полученные данные демонстрируют высокую эффективность тестируемых образцов в отношении клинических изолятов MRSA с множественной антибиотикорезистентностью.

Таблица 1

Оптическая плотность инкубационной питательной среды совместно с образцами и контроль (единицы оптической плотности)

Table 1

Optical density of the incubation nutrient medium together with samples and control (optical density units)

Культуры	Ag0,2O	Ag1O	Ag2O	Контроль* (+)
MSSA, n=86	0,096 (0,072;0,196)	0,085 (0,07;0,121)	0,082 (0,066;0,116)	0,372 (0,309;0,429)
MRSA, n=44	0,098 (0,072;0,159)	0,087 (0,073;0,108)	0,082 (0,064;0,109)	0,369 (0,303;0,406)
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0,05 (0,046;0,053)	0,057 (0,056;0,059)	0,054 (0,052;0,057)	0,287 (0,287;0,287)
MRSA ATCC 43300	0,054 (0,052;0,056)	0,05 (0,049;0,052)	0,057 (0,053;0,059)	0,243 (0,243;0,243)

*Примечание: оптическая плотность отрицательного контроля (стерильный LB) - 0,048 (0,044; 0,050).
Note: the optical density of the negative control (sterile LB) - 0,048 (0,044; 0,050).

Таблица 2

Активность тестируемых образцов оксидов серебра в отношении штаммов *S. aureus*, n (%)

Table 2

Activity of tested samples of silver oxides against *S. aureus* strains, n (%)

Образец	Метициллин-чувствительные <i>S. aureus</i> (n=86)	Метициллин-устойчивые <i>S. aureus</i> (n=44)
Ag0,2O	79 (92%)	42 (96%)
Ag1O	81 (94%)	41 (93%)
Ag2O	83 (97%)	42 (96%)

Доля чувствительных к образцам оксидов серебра штаммов MRSA с различными фенотипами устойчивости (%)

Table 3

Proportion of MRSA stains sensitive to silver oxide samples with different resistance phenotypes (%)

Образец	MDR (n=14)	XDR (n=30)
Ag0,20	93	97
Ag10	93	94
Ag20	93	97

На рисунке 2 показана доля культур *S. aureus*, рост которых полностью отсутствовал в питательной среде через 24 часа инкубации в присутствии изучаемых образцов оксидов серебра, и значения их оптической плотности были сопоставимы с отрицательным контролем ($p > 0,05$).

Наиболее активными были образцы, содержащие в составе оксида серебра кислород в соотношении 1:1 и 1:2. Процент полного подавления роста MSSA для данных соединений составил более 50%. Клинические штаммы MRSA, несмотря на высокую устойчивость к антибиотикам, также были восприимчивы к действию оксидов серебра, и в 57% через сутки инкубации полностью отсутствовал их рост.

Результаты нашего исследования показали, что оксиды серебра проявляют выраженную активность не только против чувствительных изолятов *S. aureus*, но и против резистентных в отношении антибиотиков штаммов. Устойчивость к соединениям серебра не является широко распространенным явлением, что, по-видимому, связано со значительным количеством мишеней на поверхности и внутри бактериальной клетки. Известно, что соединения серебра способны нарушать бактериальные метаболические процессы [18], увеличивать проницаемость цитоплазматической мембраны [19], взаимодействовать с ДНК [20] и с тиоловыми группами остатков цистеина [21]. Кроме того,

ионы серебра ингибируют дыхательную цепь переноса электронов и изменяют проницаемость клеточной стенки, вызывая гибель микробной клетки [22].

Одним из возможных препятствий использования серебра в качестве антимикробного агента является ограниченная растворимость чистого металлического серебра в водных растворах. В свою очередь, соединения оксидов серебра имеют на порядки более высокие скорости растворения [2]. В нашем предыдущем исследовании при сравнении антибактериальной активности серебра и его оксидов было установлено, что оксиды серебра характеризуются значительно более выраженным антибактериальным действием против типовых штаммов *S. aureus* в сравнении металлическим серебром [16]. Goderecci et al., с целью изучения элюции ионов серебра, наносили оксиды серебра на фольгу из титана, а в качестве контроля использовали покрытие из чистого металлического серебра. В исследовании было продемонстрировано, что серебро из контрольного покрытия не могло элюироваться и диффундировать через твердую агаровую среду до концентрации, способной предотвратить рост бактерий. Напротив, диски с покрытием Ag_xO подавляли рост бактерий (диаметр зоны подавления роста 10 мм), что доказало элюцию ионов серебра из его оксидов в концентрациях, достаточных для подавления роста бактерий [2].

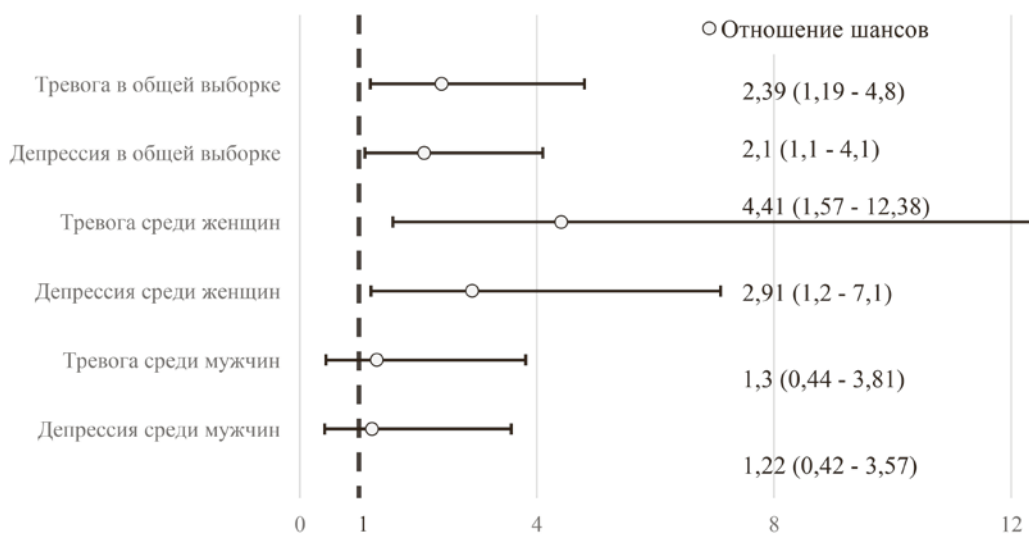


Рисунок 2. Бактерицидный эффект оксидов серебра. Процент полного подавления роста культур *S. aureus*.
Figure 2. Bactericidal effect of silver oxide. The percentage of total suppression of *S. aureus* growth.

Agarwal et al. изучали антибактериальный эффект покрытий с оксидом серебра и регистрировали подавление роста *Escherichia coli* и *Salmonella typhimurium* при чрезвычайно низких концентрациях оксида [9]. Suchomel et al. в ряде экспериментов показали различия взаимодействия материалов на основе серебра с клеточными стенками микроорганизмов. Авторы показали, что штаммы грамположительных бактерий более чувствительны к наночастицам серебра, чем грамотрицательные [23].

В нашей работе к полученным оксидам серебра были чувствительны более 90% клинических изолятов *S.aureus*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией. Следует отметить, что на чувствительность к оксидам практически не оказывало влияние количество кислорода в соединениях, и даже минимальное соотношение серебра и кислорода в соединении демонстрировало выраженный антибактериальный эффект. Также чувствительность к оксидам серебра не зависела от фенотипа резистентности MRSA и в 97% соединения были эффективны против XDR-штаммов *S.aureus*.

Несмотря на то, что несколько большую бактерицидную активность продемонстрировали образцы с соотношением серебра и кислорода 1:1 и 1:2 (рис.2), различия не были статистически значимыми. Данный факт указывает, что даже минимальное количество кислорода в оксиде потенцирует действие серебра, а увеличение концентрации не вызывает ощутимого и эффективного нарастания антибактериального действия. Такие соединения высвобождают меньшее количество активных форм кислорода и теоретически могут снижать риск развития нежелательных реакций, связанных с внутриклеточным накоплением активного кислорода и развитием воспаления.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что тестируемые образцы оксидов серебра характеризуются высокой антимикробной активностью в отношении клинических штаммов *S.aureus*. При этом антистафилококковая активность изученных покрытий значимо не зависит от соотношения серебра и кислорода в соединении, а также от фенотипа резистентности штаммов. Устойчивость к соединениям серебра возможна, однако, скорость развития резистентности, по-видимому, ниже, чем у альтернативных противомикробных агентов, что делает перспективным дальнейшее развитие и изучение возможности применения покрытий соединений серебра не только с целью профилактики, но и в составе комплексного лечения ортопедической инфекции.

Литература / References

1. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, Vlieghe E, Hara GL, Gould IM, Goossens H, Greko C, So AD, Bigdeli M, Tomson G, Woodhouse W, Ombaka E, Peralta AQ, Qamar FN, Mir F, Kariuki S, Bhutta ZA, Coates A, Bergstrom R, Wright GD, Brown ED, Cars O. Antibiotic resistance-the need for global

solutions. *The Lancet. Infectious diseases*. 2013;(13):1057-1098. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70318-9

2. Goderecci SS, Kaiser E, Yanakas M, Norris Z, Scaturro J, Oszust R, Medina C D, Waechter F, Heon M, Krchnavek RR, Yu L, Lofland SE, Demarest RM, Caputo GA, Hettinger JD. Silver Oxide Coatings with High Silver-Ion Elution Rates and Characterization of Bactericidal Activity. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2017; 22(9): 1487. DOI: 10.3390/molecules22091487

3. Божкова СА, Касимова АР, Тихилов РМ, Полякова ЕМ, Рукина АН, Шабанова ВВ, Ливенцов ВН. 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. Adverse Trends in the Etiology of Orthopedic Infection: Results of 6-Year Monitoring of the Structure and Resistance of Leading Pathogens. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(4): 20-31. (In Russian) DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31]

4. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, Holland TL, Fowler VG, Jr. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nature reviews. Microbiology*. 2019; 17(4): 203-218. DOI: 10.1038/s41579-018-0147-4.

5. Masters EA, Trombetta RP, Mesy Bentley KL, Boyce BF, Gill AL, Gill SR, Nishitani K, Ishikawa M, Morita Y, Ito H, Bello-Irizarry SN, Ninomiya M, Brodell JD, Lee CC, Hao SP, Oh I, Xie C, Awad HA, Daiss JL, Owen JR, Kates SL, Schwarz EM, Muthukrishnan G. Evolving concepts in bone infection: redefining biofilm, acute vs. chronic osteomyelitis, the immune proteome and local antibiotic therapy. *Bone Research*. 2019;(7):20. DOI: 10.1038/s41413-019-0061-z

6. Talapko J, Matijevic T, Juzbasic M, Antolovic-Pozgain A, Skrlec I. Antibacterial Activity of Silver and Its Application in Dentistry, Cardiology and Dermatology. *Microorganisms*. 2020;8(9):1400. DOI: 10.3390/microorganisms8091400

7. Xu L, Wang YY, Huang J, Chen CY, Wang ZX, Xie H. Silver Nanoparticles: Synthesis, Medical Applications and Biosafety. *Theranostics*. 2020;10(20):8996-9031. DOI:10.7150/thno.45413

8. Haibo W, Aixin Y, Zhigang L, Xinming Y, Zeling X, Yuchuan W, Runming W, Mohamad KM, Ligang H, Wei X, Huiru T, Wang Y, Li H, Sun H. Deciphering Molecular Mechanism of Silver by Integrated Omic Approaches Enables Enhancing its Antimicrobial Efficacy in *coli*. *PLoS Biology*. 2019; 17(6): e3000292. DOI:10.1371/journal.pbio.3000292

9. Agarwal R, Gupta N, Singh R, Nigam S, Ateeq B. Ag/AgO Nanoparticles Grown via Time Dependent Double Mechanism in a 2D Layered Ni-PCP and Their Antibacterial Efficacy. *Scientific Reports*. 2017;(7):44852. DOI:10.1038/srep44852

10. Fabritius M, Al-Munajjed AA, Freytag C, Jülke H, Zehe M, Lemarchand T, Arts JJ, Schumann D, Alt V,

Sternberg K. Antimicrobial Silver Multilayer Coating for Prevention of Bacterial Colonization of Orthopedic Implants. *Materials (Basel, Switzerland)*. 2020; 13(6): 1415. DOI: 10.3390/ma13061415

11. Harrasser N, Jüssen S, Banke IJ, Kmeth R, Eisenhart-Rothe R, Stritzker B, Gollwitzer H, Burgkart R. Antibacterial efficacy of titanium-containing alloy with silver-nanoparticles enriched diamond-like carbon coatings. *AMB Express*. 2015;5(1):77. DOI:10.1186/s13568-015-0162-z

12. Aurore V, Caldana F, Blanchard M, Kharoubi Hess S, Lannes N, Mantel PY, Filgueira L, Walch M. Silver-nanoparticles increase bactericidal activity and radical oxygen responses against bacterial pathogens in human osteoclasts. *Nanomedicine*. 2018;14(2):601-607.

13. Qin H, Cao H, Zhao Y, Zhu C, Cheng T, Wang Q, Peng X, Cheng M, Wang J, Jin G, Jiang, Y, Zhang X, Liu X, Chu PK. *In vitro* and *in vivo* anti-biofilm effects of silver nanoparticles immobilized on titanium. 2014;(35):9114-9125. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.07.040

14. Zhao Y, Cao H, Qin H, Cheng T, Qian S, Cheng M, Peng X, Wang J, Zhang Y, Jin G, Zhang X, Liu X, Chu PK. Balancing the Osteogenic and Antibacterial Properties of Titanium by Codoping of Mg and Ag: An *In Vitro* and *In Vivo* Study. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2015;7(32):17826-17836. DOI: 10.1021/acsami.5b04168

15. Hashimoto A, Sonohata M, Kitajima M, Kawano S, Eto S, Mawatari M. First experience with a thermal-sprayed silver oxide-containing hydroxyapatite coating implant in two-stage total hip arthroplasty for the treatment of septic arthritis with hip osteoarthritis: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2020; (77): 434-437. DOI:10.1016/j.ijscr.2020.11.032

16. Гордина ЕМ, Божкова СА, Ерузин АА. Сравнительная оценка антибактериальной активности оксидов серебра с различным содержанием кислорода. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(2):23-28. DOI: 10.20333/2500136-2021-2-23-28 [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. (In Russian) DOI: 10.20333/2500136-2021-2-23-28]

17. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021.

18. Cui L, Chen P, Chen S, Yuan Z, Yu C, Ren B, Kaisong Z. *In Situ* Study of the Antibacterial Activity and Mechanism of Action of Silver Nanoparticles by Surface-Enhanced Raman Spectroscopy. *Analytical Chemistry*. 2013; (85): 5436-5443. DOI: 10.1021/ac400245j

19. Li X, Lenhart JJ, Walker HW. Dissolution-Accompanied Aggregation Kinetics of Silver Nanoparticles. *Langmuir*. 2010; (26): 16690-16698. DOI: 10.1021/la101768n

20. Li WR, Xie XB, Shi QS, Duan SS, Ouyang YS, Chen YB. Antibacterial Effect of Silver Nanoparticles on *Staphylococcus aureus*. *Biomaterials*. 2011;(24):135-141. DOI: 10.1007/s10534-010-9381-6

21. Jung WK, Koo HC, Kim KW, Shin S, Kim SH, Park YH. Antibacterial Activity and Mechanism of Action of the Silver Ion in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Applied and Environmental Microbiology*. 2008;74(7):2171-2178. DOI: 10.1128/AEM.02001-07

22. Percival SL, Slone W, Linton S, Okel T, Corum L, Thomas JG. The Antimicrobial Efficacy of a Silver Alginate Dressing Against a Broad Spectrum of Clinically Relevant Wound Isolates. *International Wound Journal*. 2011; (8): 237-243. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2011.00774.x

23. Suchomel P, Kvitek L, Panacek A, Prucek R, Hrbac J, Vecerova R, Zboril R. Comparative Study of Antimicrobial Activity of AgBr and Ag Nanoparticles (NPs). *PLoS ONE*. 2015. 10(3): e0119202. DOI:10.1371/journal.pone.0119202

Сведения об авторах

Гордина Екатерина Михайловна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения профилактики и лечения раневой инфекции, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена; адрес: Российская Федерация, 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8. тел.: +79643392508; e-mail: emgordina@win.rniito.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2326-7413>

Божкова Светлана Анатольевна, д.м.н., заведующая научным отделением профилактики и лечения раневой инфекции и отделением клинической фармакологии, профессор кафедры травматологии и ортопедии, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена; адрес: Российская Федерация, 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8. тел.: +79219198714; e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2083-2424>

Ерузин Александр Анатольевич, к.т.н., инженер участка вакуумной металлизации, специалист в области низкотемпературной плазмы АО "Радиотехкомплект" адрес: Российская Федерация, 192012, г. Санкт-Петербург, проспект Обуховской Обороны д.120, литера КЕ, тел.: +7(812)3639403, e-mail: chemical-man@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2327-2466>

Author information

Ekaterina M. Gordina, Cand.Med.Sci., senior researcher of the division of wound infection treatment and prevention Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics. Address: 8, Akademika Baykova Street, St. Petersburg, Russian Federation. 192252; Phone: +79643392508; e-mail: emgordina@win.rniito.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2326-7413>.

Svetlana A. Bozhkova, Dr.Med.Sci., 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; Address: 8, Akademika Baykova street, St. Petersburg, Russian Federation. 192252; Phone: +79219198714; e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2083-2424>.

Alexander A. Erusin, Cand.Tech.Sci., engineer of the vacuum metallization section, specialist in the field of low-temperature plasma JSC "Rtki"; Address: 120, Prospekt Obukhovskoy Oborony, St. Petersburg, Russian Federation. 192012; Phone: +7(812)3639403, e-mail: chemical-man@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2327-2466>.

Дата поступления 02.07.2021

Дата рецензирования 28.09.2021

Принята к печати 29.09.2021

Received 02 July 2021

Revision Received 28 September 2021

Accepted 29 September 2021