

UDC 615.33:669.017.16-022.513.2

Людмила Хрокало, Дар'я Сулима

**МЕТАЛЕВІ НАНОЧАСТИНКИ ТА АНТИБІОТИКИ:  
ВАЛОРИЗАЦІЯ СИНЕРГЕТИЧНОЇ ВЗАЄМОДІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ**

Liudmyla Khrokalo, Daria Sulyma

**METAL NANOPARTICLES AND ANTIBIOTICS: VALORIZATION  
OF SYNERGISTIC INTERACTION AND APPLICATION PROSPECTS**

DOI: 10.58407/bht.2.24.3

**АНОТАЦІЯ**

Антибіотикорезистентність стала глобальною проблемою, що виникла внаслідок еволюційних механізмів адаптації мікроорганізмів. У зв'язку з цим постійно виникає необхідність пошуку новітніх рішень, таких як розробка нових препаратів або встановлення синергетичних взаємодій.

**Мета досліджень:** критичний аналіз сучасних публікацій у напрямку антимікробної дії наночастинок металів, випробовування їхньої активності у комбінаціях з антибіотиками різних класів і, як наслідок, оцінка синергетичної взаємодії.

**Методологія.** Розглянуто антибактеріальний механізм дії наночастинок різних металів та їх оксидів, біомедичне застосування, потенційну токсичність та методи одержання. Проаналізовано і систематизовано сучасні класи антибіотиків, включаючи як загальнозживані, так і вузькоспеціалізовані групи, зокрема такі, що одержані методами генної інженерії. Розглянуто особливості будови молекул діючих речовин антибіотиків з функціональними групами атомів, які забезпечують механізми їх антибактеріальної дії. Проаналізовано інноваційні підходи до синтезу систем «антибіотик-металева НЧ» і виділено чотири основні способи одержання таких комплексів.

**Наукова новизна.** Проаналізовано робочі гіпотези щодо пояснення механізму синергетичної взаємодії НЧ та антибіотиків різних класів. Показано, що синергетичний ефект виникає за рахунок збільшення проникності клітинних стінок і мембран, підвищеної локальної концентрації іонів металів у цитоплазмі та сполучення комплексів «антибіотик-металева НЧ» з нуклеїновими кислотами бактерій.

**Висновки.** Одержані результати мають перспективу застосування в клінічній практиці для розвитку нових методів терапії та боротьби з антибіотикорезистентністю. Сформульовано висновки щодо вимог до створення комплексних лікарських засобів «антибіотик-металева НЧ». Очікується, що встановлений синергізм призведе до зниження ефективних доз, а отже, зменшення токсичності, і небажаних побічних ефектів інноваційного комплексу.

**Ключові слова:** металеві наночастинки, антибіотики, антибактеріальна дія, антибіотикорезистентність, синергетична взаємодія

**ABSTRACT**

Antibiotic resistance has become a global problem arising from the evolutionary adaptation mechanisms of microorganisms. As a result, there is a constant need to find new solutions, such as developing new drugs or establishing synergistic interactions.

**Purpose of the work:** critical analysis of research paper in the direction of metal nanosystems antimicrobial actions, testing their activity in combinations with different antibiotics, and as a result, synergistic action assessment.

**Methodology.** Present paper reviews the antibacterial mechanism of action of various metals and their oxides nanoparticles, their biomedical applications, toxicity potential and methods of NP synthesis. It analyzes and systematizes modern classes of antibiotics, including both commonly used and special groups obtained by genetic engineering. The structural features of the antibiotic molecules with functional atom groups that ensure their antibacterial mechanisms are also reviewed. Innovative approaches to the synthesis of «antibiotic-metal NP» systems are analyzed, and four main methods of obtaining such complexes are highlighted.

**Scientific novelty.** Hypotheses explaining the mechanism of synergistic interaction between NPs and antibiotics of different classes have been analysed. It is shown that the synergistic effect arises from the increased permeability of cell walls and membranes, the enhanced local concentration of metal ions in the cytoplasm, and the conjugation of «antibiotic–metal NP» complexes with bacterial nucleic acids.

**Conclusions.** The obtained results hold promise for clinical practice in developing new therapeutic methods and combating antibiotic resistance. Conclusions regarding the main requirements for creating complex «antibiotic–metal NP» pharmaceuticals are formulated. It is expected that the established synergism will lead to a reduction in effective doses, which will in turn reduce toxicity and undesirable side effects of the innovative complex.

**Key words:** metal nanoparticles, antibiotics, antibacterial action, antibiotic resistance, synergistic interaction

### **Постановка проблеми: антибіотико-резистентність та підходи до її подолання**

Проблема антибіотикорезистентності є глобальним викликом у сфері медицини та громадського здоров'я. Явище виникає, коли мікроорганізми набувають стійкості до дії антибіотиків, які раніше ефективно їх знищували. Основними причинами є надмірне та неконтрольоване використання антибіотиків у медицині, ветеринарії та сільському господарстві, а також недотримання рекомендацій щодо дозування і тривалості лікування. Крім того, патогенні організми можуть передавати нащадкам вироблені гени резистентності. Недостатній рівень гігієни та неефективне управління у лікарнях сприяють поширенню резистентних штамів. Насьогодні ВООЗ означила нові штами бактерій як патогенні високого ризику – так звані ESKAPEE-патогени. Назва групи є аббревіатурою, що включає перші літери родових назв: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli* (Fanoro & Oluwafemi, 2020).

У той же час популярним напрямком наукового та технологічного прогресу XXI століття є створення наноматеріалів з покращеними властивостями, які знайшли численні застосування в електроніці, хімії та хімічній технології, екології, сільському господарстві, фармакології та медицині (Shabatina, 2023). В медичній сфері наноматеріали використовують для клінічних аналізів, магнітного розділення та зондування макромолекул, їх вважають перспективними агентами для магнітно-резонансної томографії, носіями та векторами в сучасних системах доставки ліків. Чисельні дослідження підтверджують, що нанорозмірний рівень дисперсності підвищує антибактеріальну активність сполук срібла,

золота, міді, оксиду цинку, цирконію та титану (Salata, 2004).

**Метою** роботи є огляд та критичний аналіз сучасних досліджень, що стосуються антимікробної дії наносистем металів та їх оксидів, випробовування їхніх властивостей у комбінаціях з антибіотиками

### **Виклад основного матеріалу. Антимікробна дія наносистем металів та їх оксидів**

Серед металевих матеріалів магнітні та благородні метали найчастіше використовують в технологіях. Магнітні металеві елементи, такі як Fe, Co і Ni, мають два зовнішні електрони на 4s-орбіталі та ненасичену 3d-електронну оболонку. Ці характеристики забезпечують їм унікальні фізико-хімічні властивості, зокрема специфічні магнітні та каталітичні властивості. Благородні метали, до яких належать 4d-метали (Ag, Ru, Rh, Pd) і 5d-метали (Au, Pt), відзначаються більш складною електронною структурою. Це дає їм переваги в галузях каталізу та оптичного детектування на основі поверхневого плазмонного резонансу. Поєднання магнітних і благородних металів має особливу прикладну цінність, оскільки дозволяє створювати нові багатофункціональні біметалічні наноструктури.

Завдяки відмінним антибактеріальним властивостям і високій питомій площі поверхні, наночастинки (НЧ) магнітних і благородних металів широко досліджуються як антимікробні засоби, забезпечуючи нові рішення в області дезінфекції та знезараження. Особливістю антимікробної дії НЧ на відміну від антибіотиків є їхня неселективність та неспецифічність, тобто здатність вражати більшість видів і штамів мікроорганізмів, а значне співвідношення площі поверхні до об'єму сприяє більш ефективній дії. Узагальнена інформація про різноманітні металеві наносистеми наведена у таблиці 1.

Таблиця 1

**Металеві наноматеріали,  
їхні властивості та біомедичне застосування**

Металеві НЧ	Встановлені механізми антимікробної дії	Особливі властивості, дані щодо токсичності	Застосування	Посилання на літературу
Ag AgO	Токсичність вивільнених іонів Ag <sup>+</sup> ; Порушення клітинної стінки і метаболічних процесів Пошкодження ДНК Утворення активних форм кисню (АФК)	Проявляють помірно токсичну дію, здатні до накопичення, добре вивчені	Перев'язувальний матеріал для операційних ран та діабетичної стопи; покриття для медичних в тому числі стоматологічних пристроїв, консерванти для ендотрахеальних трубок; портативні фільтри для води; антисептики	Sondi & Salopek-Sondi, 2004; Pal et al, 2007; Huh & Kwon, 2011; Panáček et al 2018; Salas-Orozco et al, 2019; Bishoyi et al, 2022; Hasoon et al, 2024
Au	Руйнування клітинних мембран в результаті електростатичної взаємодії та пригнічення АТФази і зниження трансмембранного потенціалу, модуляція ензиматичних процесів, пригнічення зв'язування субодиниці рибосоми з тРНК	Помірнотоксичні. Фототермічно стійкі. Незалежні від АФК механізми дії роблять їх більш безпечними для клітин ссавців. Встановлена синергетична взаємодія з канаміцином, рифаміцином та стрептоміцином.	Антимікробні засоби. Фототерапія ІЧ спектром; допоміжне лікування після важких інфекцій	Huh & Kwon, 2011; Maleki Dizaj, S. et al, 2015; Patra & Baek, 2015; Nishanthi, 2019; Shabatina et al, 2023
Біметалеві Ag - Au	Утворення АФК, порушення клітинної стінки і мембран. Прогнозується пошкодження ДНК та процесів трансляції	Одержані методом зеленого синтезу на основі екстрактів рослин показали високу бактерицидну дію на <i>Bacillus subtilis</i> . Сильний відновник у біологічних екстрактах сприяє швидкому утворенню дуже стабільних часток розміром менше 30 нм. Варіанти наноструктур: ядро-оболонка, гантель, сплав.	Посилена каталітична активність і селективність. Антисептичні препарати широкого спектру дії. Перспективні для створення модулів для доставки ліків	Duan & Wang, 2013; Fanoro & Oluwafemi, 2020

Металеві НЧ	Встановлені механізми антимікробної дії	Особливі властивості, дані щодо токсичності	Застосування	Посилання на літературу
Pt	Руйнування клітинної стінки бактерій, перешкоджання агрегації мікробних клітин і утворення біоплівки	Встановлена бактеріостатична дія на <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> . Не зафіксована гостра цитотоксичність на культурах клітин людини (фібробласти і кератиноцити шкіри, епітелій ниркових каналців)	Перспективні для використання в таргентній терапії	Staszek et al. 2014; Chlumsky, 2021
Pd	Пошкодження клітинної стінки (витік внутрішньоклітинного вмісту)	Встановлена бактеріостатична дія на <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Salmonella enterica</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> . Не зафіксована гостра цитотоксичність на культурах клітин людини (фібробласти і кератиноцити шкіри, епітелій ниркових каналців)	Антибактеріальні засоби. Більш ефективні, але менш вивчений, ніж Pt	Staszek et al. 2014; Chlumsky, 2021
Cu CuO	Утворення АФК. Вивільнення іонів $Cu^{2+}$ Пошкодження клітинної стінки; зв'язування з ферментами бактерій	$Cu^{2+}$ швидко окиснюються на повітрі, тому НЧ синтезують у присутності полімерів (хітозану, полівінілпіролідону тощо) та сурфактантів (цетилтриметил амоніум бромід) як стабілізаторів. Не виявили токсичність до культури клітин HeLa. Активні відносно <i>S. aureus</i> (в тому числі метицилін резистентного (MRS), <i>B. subtilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Salmonella choleraesuis</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>E. coli</i> та <i>Enterococcus faecalis</i> . Встановлена синергетична взаємодія з еритроміцином, азитроміцином і норфлоксацином	Антибактеріальні засоби. Досліджується	Maleki Dizaj, 2014, Usman, 2013; Kaur et al, 2019; Shabatina et al, 2023)

Металеві НЧ	Встановлені механізми антимікробної дії	Особливі властивості, дані щодо токсичності	Застосування	Посилання на літературу
MgO	Утворення супероксиду на поверхні наночасток і АФК. Формування лужного середовища за рахунок взаємодії MgO з водою. Пошкодження біомембран, Продукування АФК	НЧ в комбінації з нізином і ZnO виявили сильну бактерицидну дію проти <i>E.coli</i> і <i>Salmonella</i> sp., що збільшувалась залежно від концентрації. Більш ефективні проти Г <sup>+</sup> бактерій	Антибактеріальні засоби. Досліджується	Jin, 2011; Maleki Dizaj, 2014
TiO <sub>2</sub>	Продукування АФК і перекисне окиснення ліпідів; Пошкодження клітинних мембран	Встановлена гентоксичність, ефективний в фотокаталітичних процесах, стійкі до УФ, в комплексі з антибіотиками ефективні проти метицилін стійкого <i>S.aureus</i> (MRSA) Активні проти штамів <i>C. albicans</i> в тому числі стійких до флуконазолу	Антибактеріальні косметичні засоби, системи очищення води і повітря	Haghighi, 2013; Maleki Dizaj, 2014; Shabatina et al., 2023
ZnO	Внутрішньоклітинне накопичення; Пошкодження клітинних мембран Виробництво H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> та АФК Вивільнення іонів Zn <sup>2+</sup>	Виявили бактериостатичну дію проти <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. Aeruginosa</i> , <i>Campylobacter jejuni</i>	Лікувальні креми і мазі; обробка медичного обладнання; рідина для полоскання рота, пластирі та перев'язувальний матеріал	Huang et al, 2008; Huh & Kwon, 2011, Maleki Dizaj, 2014; Shabatina et at, 2023
Al (Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	Руйнування клітинної стінки за дуже великих концентрацій НЧ	Токсичність не встановлена	Підсилена металом флуоресценція для детектування біомолекул, створення сучасних біосенсорів	Stratakis et al, 2009; Huh & Kwon, 2011;
NiO	Досліджується	Виявлена цитотоксичність до культур клітин людини: епітелію дихальних шляхів і раку молочної залози	Перспективні завдяки біосумісності і антибактеріальним властивостям; ефективний фотокаталізатор при видаленні органічних барвників зі стічної води	Ezhilarasi et al 2016; Ezhilarasi et al 2018

## Механізми антимікробної дії НЧ

НЧ здатні взаємодіяти одночасно з кількома мішенями в клітинах бактерій та грибів: клітинні стінки та мембрани, ферменти, ліпіди, ДНК та плазміди, що ускладнює формування резистентності у мікроорганізмів. Важливим чинником є

формування АФК і вільних радикалів, що з одного боку знищує мікроорганізми, але разом з цим забезпечує токсичність до макроорганізму. Узагальнений вплив наносистем на мікроорганізми схематично показано на рис. 1.

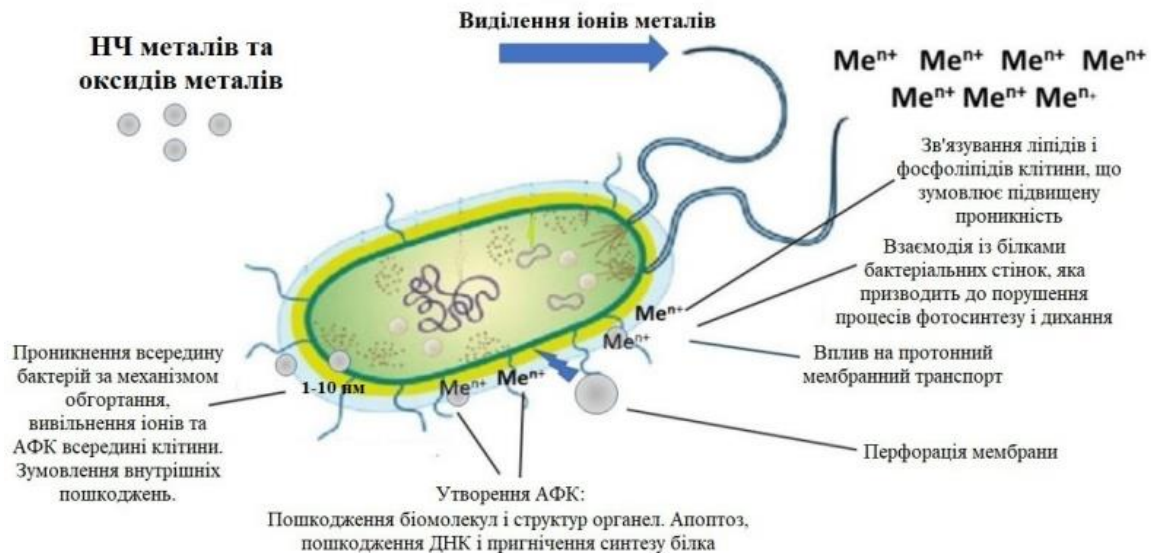


Рис. 1. Базові механізми антибактеріальної дії наносистем металів (Shabatina et al., 2023)

Найкраще вивчений вплив НЧ срібла. Їх дія на покриття бактерій передбачає утворення Ag<sup>+</sup>, які електростатично притягуються до негативно зарядженого шару ліпополісахариду. Катіони також можуть взаємодіяти з білками мембран, ковалентно сполучаючись з SH-групами цистеїну, або діяти на імізадолъну групу гістидину за типом електрофільно-нуклеофільного замі-

щення. Утворені в результаті такої взаємодії сполуки або комплекси здатні інактивувати активні центри білкових молекул. Руйнівна дія Ag НЧ на покриття бактерій добре помітна на мікрофотографіях з трансмісійного (ТЕМ) та скануючого (СЕМ) електронних мікроскопів наведена на рисунках 2 і 3 (Fanoro & Oluwafemi, 2020).

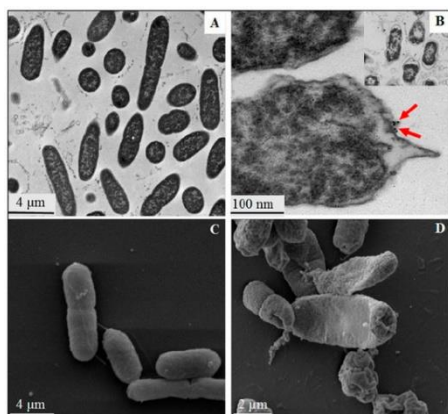


Рис. 2. ТЕМ (А, В) та СЕМ (С, D) зображення клітин *E. coli* необроблених (А, С) та оброблених (В, D) Ag НЧ

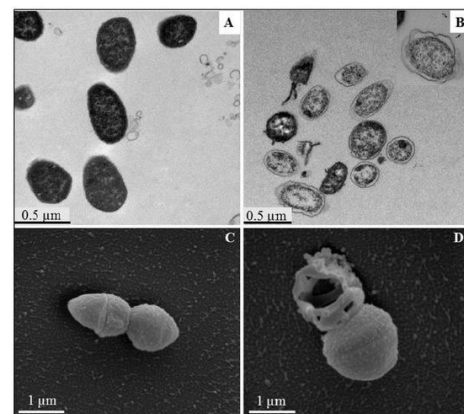


Рис. 3. ТЕМ (А, В) та СЕМ (С, D) зображення клітин *L. monocytogenes* необроблених (А, С) та оброблених (В, D) Ag НЧ

Формування оксидативного стресу як механізм антимікробної дії НЧ металів заслуговує особливого обговорення. Схематично процес можна розглядати наступним чином: молекулярний кисень захоплює електрон, генерує супероксид-аніон, взаємодіє з молекулами води, і, в результаті відбува-

ється поглинання електронів з води та гідроксильних іонів. Виробництво таких АФК індукує окиснювальний стрес і призводить як до пошкодження клітинної мембрани, так і перериває транспорт електронів в мітохондріях (рис. 4).

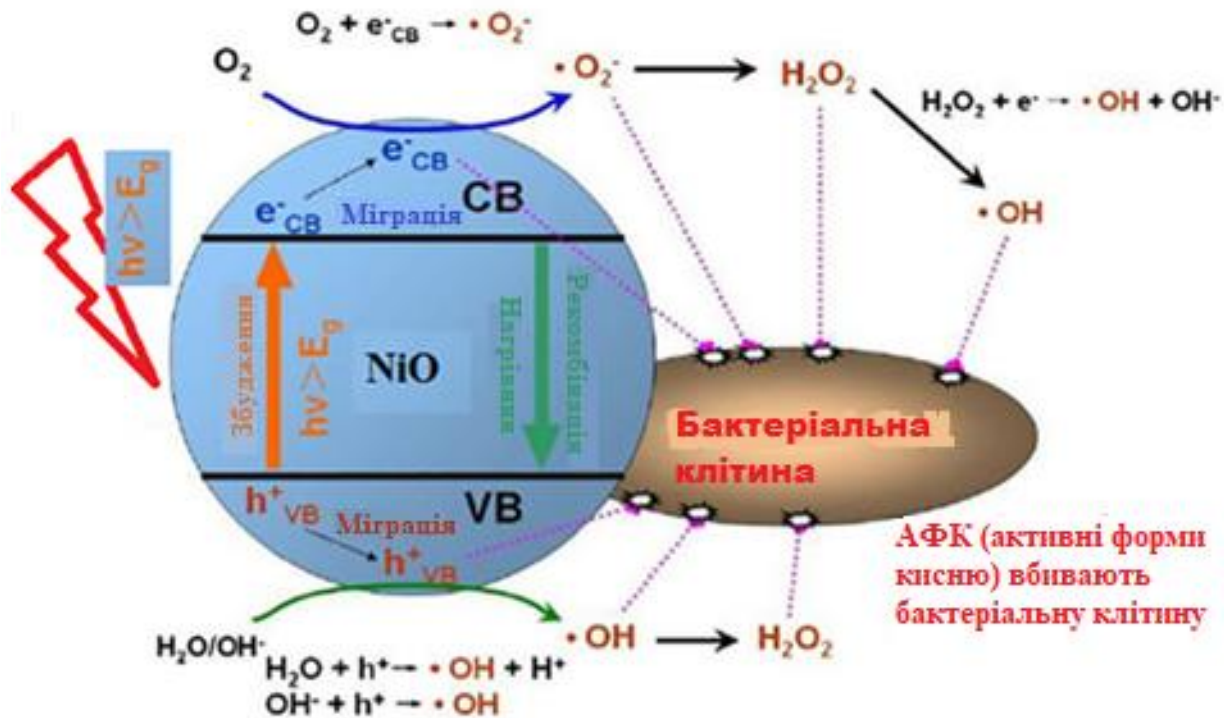


Рис. 4. Механізм оксидативного стресу (Ambaye et al., 2021)

Третім заявленим механізмом антибактеріальної дії НЧ, є проникнення в середину клітини, вивільнення катіонів металів та їх взаємодія з есенціальними сполуками. Після руйнування мембрани завдяки нанорозміру частинки проникають в цитоплазму, де взаємодіють зі сполуками, що містять сірку (білки) та фосфор (білки, ДНК), що призводить до лізису клітин.

#### Технології виготовлення наносистем металів

Наносистеми можуть бути синтезовані різноманітними методами (рис. 5), які можна об'єднати у дві групи за принципом утворення: «знизу-вгору» та «згори-вниз» (Duan, S. 2013; Wang, R., Salas-Orozco et al, 2019; Mukherji et al, 2019). Часто метод одержання впливає на форму нанокластерів. Так, серед

НЧ срібла виділяють наступні форми: сфери, стрижні, бруски, пластини, кільця, куби, призми, зірки тощо (Рис. 6).

Спосіб «знизу-вгору» передбачає нарощування шарів на молекулу або іон. До цього способу належать фізико-хімічні, хімічні методи та біологічні методи, такі як випаровування-конденсація, хімічне осадження, окиснювально-відновлювальні реакції. Хімічні методи з використанням окисно-відновних реакцій є найпоширенішими, оскільки мають порівняно невисоку вартість і підвищений вихід продукту. Для проведення такого процесу необхідні наступні реагенти: солі-прекурсори металів, відновники (тетраборат натрію, цитрат натрію, поліол, N,N-диметилформамід тощо), стабілізатори/блокуючі агенти.



Рис. 5. Різноманітність методів синтезу НЧ

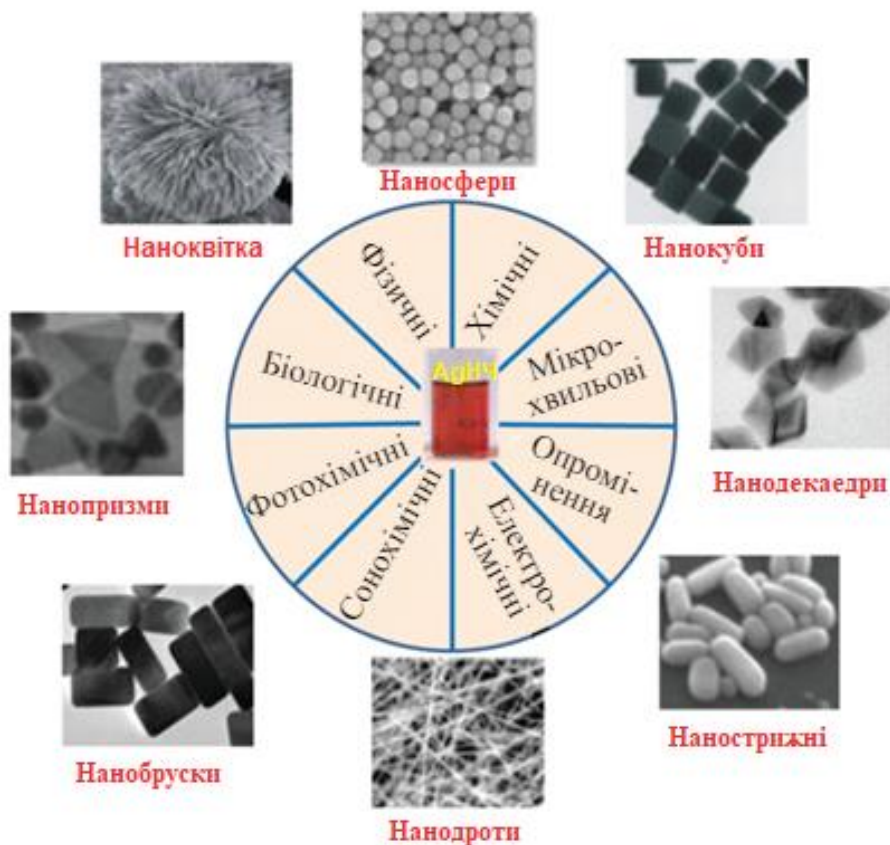


Рис. 6. Різні форми Ag НЧ (Mukherji et al., 2019)



Стабілізатори є важливими факторами для уникнення агломерації НЧ, інколи в їх якості використовують поверхнево-активні речовини. Насьогодні популярними є методи одержання НЧ без використання токсичних і потенційно токсичних речовин, які об'єднують під назвою «зелений синтез», що є особливо актуальним для біомедичного застосування. Зелений синтез часто передбачає використання рослинних екстрактів або інших природних речовин в якості відновників і стабілізуючих агентів, завдяки вмісту органічних кислот (в тому числі кетокислот), поліфенолів, флавоноїдів та катехинів, полісахаридів, складних білків (в тому числі ферментів), які здатні відновлювати іони металів з розчинів солей. До класичного біосинтезу (варіант зеленого синтезу) належить використання нативних природних речовин, культур клітин мікро- і макроорганізмів. Використання природних екстрактів являє собою своєрідне поєднання хімічного і біологічного синтезу.

Спосіб «згори-вниз» передбачає диспергування крупніших фракцій до нанорозмірів дисперсної фази. Сюди належать фізичні та фізико-хімічні методи, такі як механохімічне подрібнення, електроерозія, осадження з газової фази, електронно-променева літографія тощо. Під час механічного кульового фрезування порошок піддають механічній обробці в критичних умовах для утворення НЧ. Для механохімічного синтезу використовують млин та відновник для проведення кінцевої хімічної реакції за кімнатної температури. Під час лазерної абляції потужний промінь створює імпульси, що викликають нагрівання до температури кипіння у певній точці, в якій відбувається випаровування, адіабатне розширення та конденсація НЧ. Метод детонаційного синтезу/дротового вибуху засновано на створенні імпульсу, що генерує електромагнітне поле навколо дроту і утримує його цілісним. Коли поле зникає, дріт розпадається на НЧ. Під час осадження з парової фази метал попередньо випаровують в камері з інертним газом в критичних умовах, а далі газ конденсується з утворенням НЧ.

Розглянемо типові приклади одержання наносистем благородних металів срібла та золота. Для синтезу наночасток срібла використовують прекурсор – розведений

розчин  $\text{AgNO}_3$ , для хімічного методу в якості відновника застосовують розчини глюкози, етиленгліколю, натрій тетраборату, у якості стабілізаторів – полівінілацетат, олеат натрію, полівінілпіролідон (Fanoro & Oluwafemi, 2020; Sondi & Salopek-Sondi, 2004). Для синтезу  $\text{Ag}$  НЧ фізичним методом застосовують термічне розкладання та випаровування, а для біологічного методу використовують рослинні екстракти, бактерії, водорості, плісняві і дріжджові гриби. Для синтезу наносистем золота хімічним методом використовують як прекурсор розчин  $\text{HAuCl}_4$ , та відновники: гідроген тетрахло-окупрат III тетрагідрат, тринатрій цитрат, тіолований хітозан, інозитолгексакісфосфат. Для синтезу  $\text{Au}$  НЧ фізичним та фізико-хімічним методом застосовують  $\gamma$ -опромінення у комбінації з відновниками (лимонна кислота, цетилтриметиламоній); для біологічного способу використовують рослинні екстракти, гриби, бактерії, водорості (Patra & Baek, 2015).

#### Основні класи антибіотиків та механізми їхньої дії на мікроорганізми

Медицина з 30-х років ХХ сторіччя використовує антибіотики у боротьбі з різноманітними інфекціями та профілактично під час хірургічних втручань. Існує декілька підходів до класифікації антибіотиків, однак найчастіше їх групують за хімічною структурою, механізмом дії та спектром мікроорганізмів, яких вони знищують. Історично першими, які були успішно використані, і дали величезний прорив в середині ХХ сторіччя у боротьбі з інфекційними захворюваннями та післяопераційними нагноєннями були беталактамні пеніцилінового ряду та аміноглікозидні (стрептоміцетові) антибіотики. Насьогодні відомо набагато більше спеціалізованих антимікробних речовин з різними механізмами дії та селективністю до патогенів. Нижче наведено огляд найбільш поширених антибіотиків, що належать до 15 груп (Vambeck et al, 2010; Overview, 2024).

І. Бета-лактамі антибіотики у своїй структурі містять  $\beta$ -лактаміне кільце (рис. 7, віділене червоним).

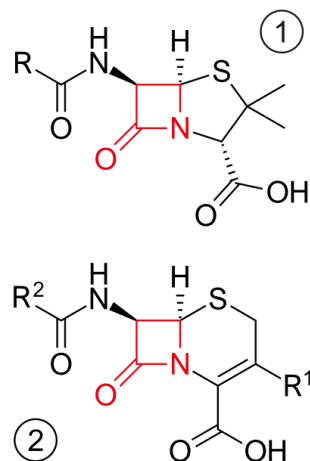


Рис. 7. Загальна структурна будова найбільш поширених  $\beta$ -лактамних антибіотиків:  
1 – пеніцилінів, 2 – цефалоспоринів

До групи належать препарати: *пеніциліни* (пеніцилін G, амоксицилін, ампіцилін, метицилін) *цефалоспори́ни* (цефалексин, цефтріаксон, цефуроксим, цефепім), *карбапенеми* (іміпенем, меропенем, ертапенем), *монобактами* (азтреонам). Механізмом дії є інгібування синтезу клітинної стінки бактерій при формуванні муреїнового шару, а саме в місці формування пептидного зв'язку між термінальним D-аланіном та пентагліцином, шляхом впливу на фермент транспептидазу. Дестабілізована клітинна стінка не здатна витримати осмотичний тиск і руйнується, що веде до загибелі мікроорганізму. Дані антибіотики більш ефективно знищують  $\Gamma^+$  бактерій. Пеніциліни мають довгу історію застосування, за цей час бактерії еволюціонували і набули здатності синтезувати  $\beta$ -лактамазу – фермент, що руйнує  $\beta$ -лактамне кільце в структурі

молекули антибіоту, виводячи його з ладу. Цефалоспори́ни є стійкішими, оскільки мають два радикали (рис 7.), які захищають лактамне кільце. Карбапенеми ефективно знищують  $\Gamma^-$  ентеробактерій, швидко проникаючи через зовнішню мембрану, блокують синтез пептидоглікану, при чому постантибіотичний ефект триває до 10 год (Vambeke et al, 2010; Overview, 2024).

II. *Аміноглікози́ди* включають природні (одержані з грибів стрептоміцетів) та напівсинтетичні сполуки. До групи належать гентаміцин, амікацин, тобраміцин, стрептоміцин. В структурі молекули аміноглікозидів є аміноцукри, сполучені з шестикарбоновим агліконом. Аглікон в молекулі стрептоміцину (рис. 8) представлений стрептидином, а у інших – 2-дезоксид-стрептаміном. Крім того, аміноглікози́ди відрізняються за кількістю аміноцукрових фрагментів.

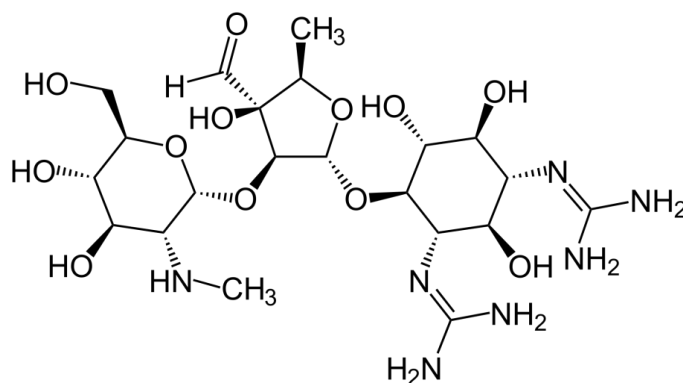


Рис. 8. Структурна формула молекули стрептоміцину

Механізмом антибактеріальної дії аміноглікозидів є порушення синтезу білку в клітинах бактерій. Антибіотик зв'язується з малою (30S) субодиницею рибосоми, при цьому порушується зчитування інформації з іРНК, закінчується трансляція і рибосома від'єднується від ще не сформованого білка. Утворені дефектні білки зупиняють ріст і розмноження мікроорганізмів. Аміноглікозиди ефективні проти  $\Gamma^-$  аеробних бактерій, їх застосовують для лікування сепсисів,

інфекцій дихальних шляхів, шкіри, кісток та туберкульозу (Overview, 2024).

III. Амінокумарини – сучасні антибіотики, продуковані штамми *Streptomyces*, в останні роки перетворились на модельну систему створення нових антибіотиків методами генетичної інженерії. Ядро молекули складається з 3-аміно-4,7-дигідроксикумаринового кільця, яке пов'язане, із цукром у 7-му положенні та похідним бензойної кислоти у 3-му положенні (рис. 9). До групи належать новобіоцин, клоробіоцин і кумерміцин.

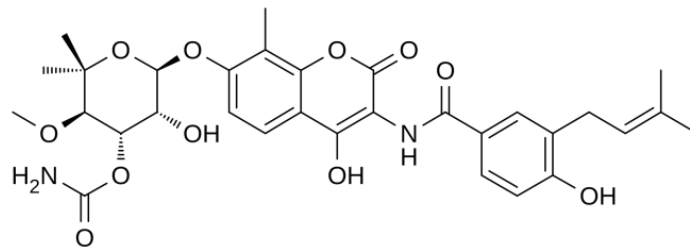


Рис. 9. Структурна формула новобіоцину

За механізмом антибактеріальної дії вони є потужними інгіботорами ДНК-гірази. Маючи високу афінність до В-субодиниці цього ферменту, зв'язують його (конкуруючи з АТФ) і пригнічують суперскручування ДНК (Heide, 2009; Overview, 2024).

IV. Макроліди – клас антибіотиків, основу молекул яких складає 14, 15 або 16 членне

макроциклічне лактонне (макролідне) кільце, сполучене з вуглеводними залишками (рис. 10). Розрізняють природні, продуцент – *Streptomyces erythreus* (еритроміцин, олеандоміцин, спіраміцин, мідекаміцин, джозаміцин, рокітаміцин) і напівсинтетичні (азитроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин, телітроміцин).

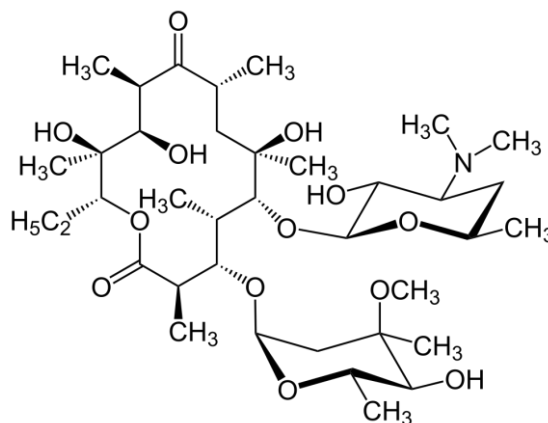


Рис. 10. Структурна формула еритроміцину

Макроліди виявляють бактеріостатичну дію, інгібуючи синтез білка шляхом зв'язування з 50S субодиницями рибосоми, пригнічуючи синтез РНК, при чому діють на будь-якій стадії рибосомального циклу.

Макроліди демонструють пролонгований постантибіотичний та помірний імуномодулюючий ефект.

V. *Тетрацикліни* – широковживані антибіотики широкого спектру дії, що діють переважно бактеріостатично. В основі хімічної структури молекули – ядро октагідронафтацену, що являє собою чотири сполучені шестичленні цикли (рис. 11). До

групи належать тетрациклін, доксициклін, міноциклін. Мають механізм дії подібний до аміноглікозидів, а саме сполучаються з 30S субодиницею рибосоми, порушуючи синтез білку (Overview, 2024).

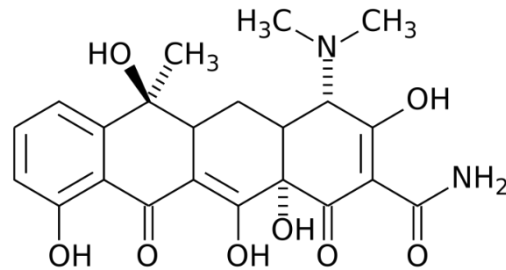


Рис. 11. Структурна формула тетрацикліну

VI. *Хінолони/флуорхінолони* (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин) – бактерицидні антибіотики широкого спектру дії, ефективні проти  $G^+$  і  $G^-$  бактерій. Молекули мають біциклічну нітрогенвмісну структуру ядра, карбонільні групи і практично усі містять флуор. Ципрофлоксацин – один з найбільш поширених антибіотиків в світі, є флуор-

хінолоном другого покоління (рис. 12). Інгібують реплікацію бактеріальної ДНК за рахунок руйнування ензимів: ДНК-полімерази, ДНК-гірази та топоізомераз, які розрізають ДНК для утворення вторинної структури. Ферменти вивільняють ДНК з одно- та дволанцюговими розривами, що призводить до загибелі бактеріальної клітини.

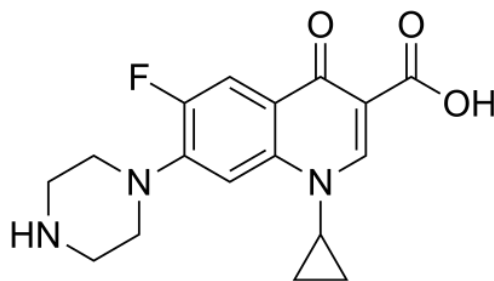


Рис. 12. Структурна формула ципрофлоксацину

VII. *Сульфаніламідні* антибіотики – синтетичні бактеріостатичні препарати, що містять сульфонамідну групу і ефективні проти  $G^+$  і  $G^-$  бактерій (рис. 13). Серед засобів, що містять сульфамідну групу є

також антисудомні, протизапальні, антигістамінні та протидіабетичні ліки. Серед антибіотиків відомі сульфаметоксазол (часто поєднують з триметопримом під назвою ко-тримоксазол), сульфасалазин.

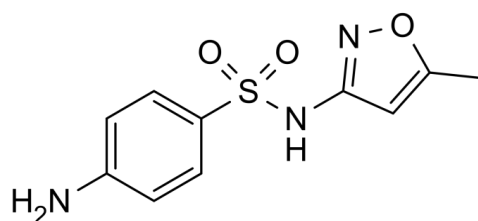


Рис. 13. Структурна формула молекули сульфаметоксазола

Механізмом антибактеріальної дії є пригнічення синтезу попередників фолієвої кислоти (вітамін В9) в клітинах бактерій. Антибіотики діють на дигідроптероат-синтетазу, яка необхідна клітинам бактерій для росту, і це призводить до зупинки процесу. Людина одержує фолієву кислоту з рослинною їжею і наші ферментні системи здатні до її засвоєння, на відміну від мікроорганізмів. Однак, проблемою застосування сульфаніламідних препаратів для людини є те, що вони є структурними аналогами ПАБК (парамамінобензойної кислоти) і тривале прийняття сульфаніл-

амідів може викликати ендогенний авітаміноз за фолієвою кислотою.

VIII. *Глікопептиди* – клас антибіотиків мікробного походження, що з хімічної точки зору являють собою глікозилізовані поліциклічні нерибосомальні пептиди (рис. 14). До даної групи належать препарати: ванкоміцин, тейкопланін, телавацин, рамопланін, декопланін. Інгібує синтез клітинної стінки. Зв'язується з ділянкою ацил-D-аланіл-D-аланіну, запобігаючи додаванню нових одиниць до попередника пептидоглікану. Активні проти  $G^+$  бактерій.

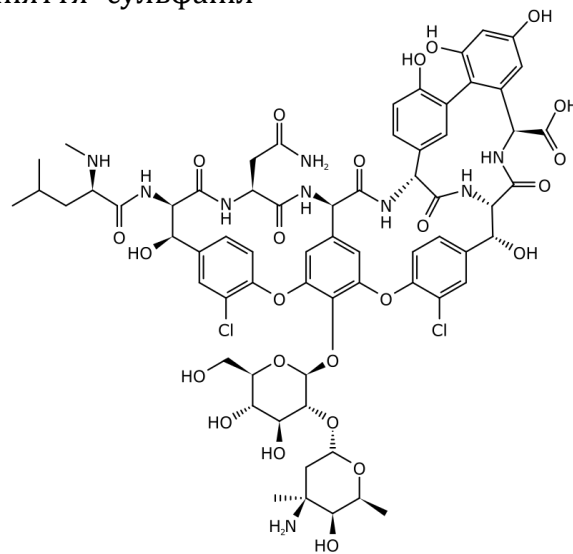


Рис. 14. Структурна формула ванкоміцину

IX. *Лінкозаміди* – клас природних бактеріостатичних антибіотиків, що виробляються стрептоміцетами. До складу функціональних груп молекул входить піролідинове

кільце, пептидний зв'язок, гексоза і метил-тіогрупа. До групи належать кліндаміцин (рис. 15), лінкоміцин, пірліміцин.

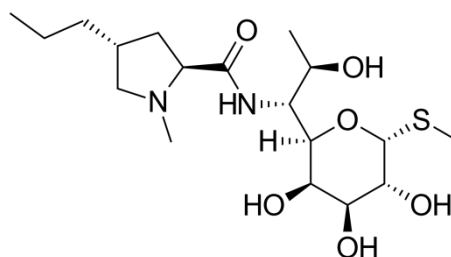


Рис. 15. Структурна формула лінкоміцину

Механізм антибактеріальної дії – інгібування синтезу бактеріальних білків шляхом дії на 50S субодиницю рибосоми (Spížek & Řezanka, 2017).

X. *Оксазолідинони* – відносно нова група синтетичних антибіотиків, активні щодо  $G^+$  бактерій, в тому числі метицилінрезис-

тентних (MRS) та ванкоміцин резистентних стафілококів. В структурі молекули є 2-оксазолідонове ядро – п'ятичленний оксиген та нітроген вмісний гетероцикл, сполучений з карбонільною групою. До класу належать наступні препарати: лінезолід (рис. 16), тедизолід.

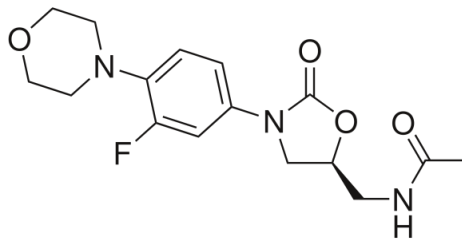


Рис. 16. Структурна формула лінезоліда

Пригнічують синтез білка на ранній стадії, зв'язуються поблизу пептидилтрансферази у А-центрі рибосоми і перешкоджають розміщенню аміноацил-тРНК. Таким чином не утворюється рибосомальний комплекс, що в нормі асоціює тРНК, мРНК та 50 S-субодиницю рибосоми.

XI. *Поліпептиди* – антибіотики природного походження, мають обмеження щодо застосування. З хімічної точки зору являють собою поєднання амінокислот за рахунок

карбоксильної і аміногруп з утворенням пептидних зв'язків (рис.17). До класу належать препарати: поліміксин В, колістин (поліміксин Е), бацитрацин, актиноміцин. Діють переважно проти  $\Gamma^-$  бактерій. Більшість препаратів доволі токсичні за перорального та системного застосування, але їх можна наносити на шкіру для лікування виразок і запалень, актиноміцин-Д використовують при таргентній терапії раку.

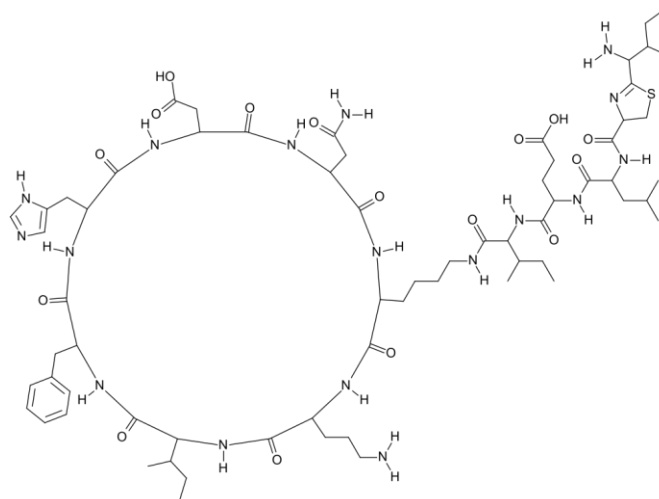


Рис.17. Структурна формула бацитрацину

Механізмом антибактеріальної дії є руйнування мембран та порушення транспорту попередників пептидоглікану з цитоплазми до клітинної стінки (Falagas et al, 2005)

XII. *Стрептограміни* – клас антибіотиків, що складаються з суміші двох речовин – стрептограмінів групи А, які є поліненасиченими макролактонами, і стрептограмінів групи В, що представляють собою циклічні гексадепсипептиди. Кожен з компонентів окремо виявляє помірну бактеріостатичну активність, зв'язуючись із великою 50S рибосомальною субодиницею бактерії. В результаті блокується трансляція, а синер-

гетична дія призводить до бактерицидної активності. До групи належать препарати хінупристин, пристиnamіцин, синерцид. Особливо активні проти  $\Gamma^+$  бактерій, включно з високорезистентними патогенами, такими як MRS стафілококи або резистентні *S. pneumoniae* та ентерококи (Mast & Wohlleben, 2014).

XIII. *Рифампіцини* – група природних (продуцент – *Amycolatopsis rifamycinica*) або напівсинтетичних антибіотиків, ефективні проти  $\Gamma^+$  і деяких  $\Gamma^-$  бактерій, виступають ключовим компонентом протитуберкульозної терапії. До класу належать рифампіцин (рис. 18), рифабутин, рифапентин.

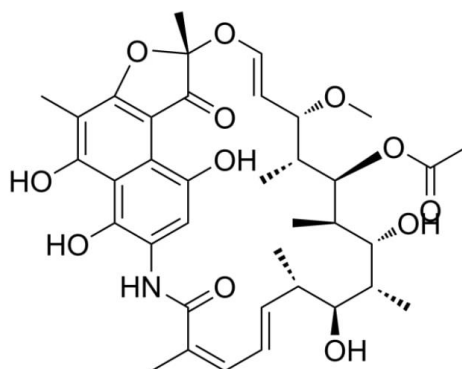


Рис. 18. Структурна формула рифампіцину SV

Рифампіцини мають унікальний механізм дії. За рахунок високої афінності до бактеріальної ДНК-залежної РНК-полімерази вони зв'язують цей фермент і опосередковано зупиняють синтез бактеріальних білків. Препарати не виявляють перехресної резистентності з іншими антибіотиками при клінічному застосуванні. Однак, самі рифаміцини страждають від досить високої резистентності, тому їх використовують в комбінації з іншими антибактеріальними препаратами (Campbell et al, 2001).

XIV. *Левоміцетин* (хлорамфенікол) – природний антибіотик з класу амфеніколів (структура молекули містить безольне

кільце, дві гідроксильні групи, пептидний зв'язок і два атоми хлору), продуцентом виступає ґрунтова бактерія *Streptomyces venezuelae*. До групи належать: хлорамфенікол (левоміцетин) (рис. 19), левоміцетину стеарат (еулевоміцетин), левоміцетину сукцинат розчинний (хлороцид С), синтоміцин. Є бактеріостатичним антибіотиком широкого спектру дії, активний до  $\Gamma^+$  (стафілококи та стрептококи) і  $\Gamma^-$  коків (гонококи, менінгококи), ентеробактерій, рикетсій, спірохет і навіть деяких вірусів. Препарати активні відносно штамів, стійких до пеніциліну, стрептоміцину, сульфаніламідів.

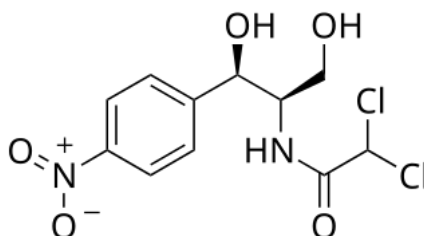


Рис. 19. Структурна формула хлорамфеніколу.

Механізм антибактеріальної дії пов'язаний з порушенням синтезу білків, шляхом впливу на 50S субодиницю рибосом. Хлорамфенікол історично використовували для лікування широкого спектру інфекцій, від менінгіту до черевного тифу. На жаль, серйозні побічні ефекти, зокрема вплив на утворення клітин крові, обмежили його клінічну роль. Анемія, викликана тривалим прийомом хлорамфеніколу передбачає руйнування мітохондріальних рибосом гемопоетичних стовбурових клітин кісткового мозку, викликаючи оборотне дозозалежне пригнічення. Після припинення прийому хлорамфеніколу продукція клітин

крові приходить в норму. Цей механізм підкреслює схожість між 70S рибосомами бактерій (30S – мала і 50S велика субодиниці) та рибосомами 70S у мітохондріях людини (Vambeke et al, 2010; Overview, 2024).

XV. *Нітроїмідазоли* – клас антибактеріальних засобів, що включає метронідазол (рис. 20) і тинідазол. Формули сполук містять азоміцинове ядро – імізадолний ненасичений гетероцикл, сполучений з нітрогрупою. Препарати використовують для лікування  $\Gamma^+$  і  $\Gamma^-$  анаеробних бактеріальних інфекцій, протозойних інфекцій (наприклад, лямбліоз і трихомоніаз), кишкового і позакишкового

амебіазу, бактеріального вагінозу, а також для хірургічної профілактики. Поширені побічні ефекти включають шлунково-

кишкові розлади та вплив на центральну нервову систему.

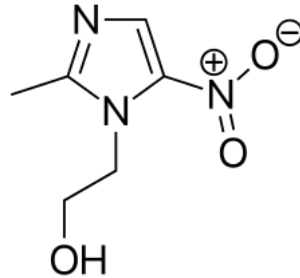


Рис. 20. Метронізадол

Нітроімізадоли мають бактерицидну дію, пошкоджують мікробну ДНК та пригнічують транскрипцію шляхом сполучення з РНК-полімеразою (Patel & Beteck, 2021).

XVI. Фузидани (фузидова кислота) – стероїдний антибіотик (містить циклопентанпергідрофенантренове ядро – рис. 21) природного походження (продуцент грибок *Fuzidium coccineum*), який використовують для перорального, парентерального та

місцевого застосування. Має потужну бактериостатичну дію, інгібує транслокацію пептидилової тРНК з Р-центру до А-центру рибосоми, запобігаючи дисоціації комплексу між гуанозидофосфатом і рибосомою, що призводить до припинення елонгації поліпептидного ланцюжка. До фузидової кислоти чутливі  $\Gamma^+$  мікроорганізми: стафілококи (в тому числі MRS), стрептококи і клостридії.

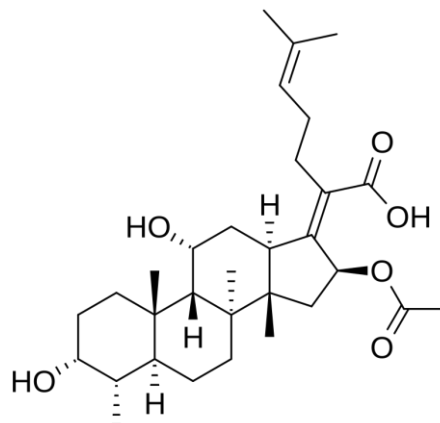


Рис 21. Структурна формула фузидової кислоти

### Сумісна дія антибіотиків і НЧ

За останні роки краще була вивчена взаємодія НЧ з  $\beta$ -лактамами і аміно-

глікозидники антибіотиками, натомість найменш вивчені поліпептиди, фузидани, лінкозаміди та амінокумарини (рис. 22).





Рис. 22. Кількість досліджень за класом антибіотиків, кон'югованих металічними НЧ (Overview, 2024)

Розуміння особливостей механізмів антибактеріальної дії антибіотиків є надзвичайно важливим, оскільки їх поєднання з НЧ дозволяє запуснути руйнування клітин мікроорганізмів за різними напрямками одночасно, забезпечуючи їх гарантоване знищення. Так, наприклад, НЧ може доставляти антибіотик у складі хелату до поверхні клітини, при цьому полегшити проникність клітинної стінки і мембрани для антибіотика. Або навпаки, антибіотик покращить пенетрацію НЧ у клітину бактерії. Дія НЧ може інгібувати дію бактеріальних ферментів (наприклад, β-лактамази та карбапенемази, що руйнують антибіотики) і в результаті, запобігти їх руйнуванню. НЧ можуть виявити каталітичну активність, впливаючи на анти-

бактеріальну дію та концентрацію антибіотика. Як показали проведені дослідження, ампіцилін діє на клітинну стінку, дозволяючи проникнути Ag НЧ в цитоплазму патогенних мікроорганізмів *Haemophilus influenzae* та *Streptococcus pyogenes*, а сам комплекс ампіцилін-AgНЧ сполучається з ДНК і перешкоджає її розкручуванню, що призводить до загибелі мікробних клітин. Такий комплекс ампіцилін-AgНЧ було запропоновано до використання в медицині в якості консерванта для ендотрахеальних трубок (Hasoon et al, 2024).

Синтезувати комплекси металічні НЧ – антибіотик можна чотирма способами (Huh & Kwon, 2011; Shabatina et al, 2023; Hasoon et al, 2024), що схематично показано на рис. 23.



Рис. 23. Методи утворення кон'югату антибіотика та металічних НЧ

В методі А металічні НЧ синтезують окремо, а потім змішують з розчином антибіотика з фіксованими параметрами (температура, рН тощо) умов. Це найбільш поширений і популярний метод. Шлях Б передбачає хімічний або комбінований (з використанням рослинних екстрактів) синтез металічних НЧ за присутності антибіотика, який в окремих випадках може бути відновником, та більш сильного відновника. Наступний, метод В, передбачає початковий синтез металічних НЧ, їх подальша функціоналізація (тіолами, карбоновими кислотами, фосфінами дисульфідами, амінами, нітрилами) і наступним етапом з'єднання з антибіотиком. Метод Г передбачає синтез металічних НЧ шляхом хімічного відновлення з солей, коли у якості відновника виступає сам антибіотик (наприклад, тетрацикліни, макроліди або глікопептиди).

#### Синергетичний вплив антибіотика і наночасток металів

Важливим аргументом, що пояснює підвищення активності антибіотиків під дією НЧ металів, є гіпотеза щодо утворення специфічного комплексу «металева НЧ – молекула лікарського засобу». Запропоновано кілька пояснень синергічного впливу, коли бактерії гинули від дії комплексу швидше і повніше, ніж при окремій дії антибіотиків і НЧ у співрозмірних для коректного порівняння концентраціях (Agreles et al., 2022).

Було досліджено сумісний вплив ампіциліну, канаміцину, еритроміцину та хлорамфеніколу за присутності AgНЧ на культурах бактерій *S. aureus*, *Micrococcus luteus*, *S. typhi* та *E. coli*. Автори припускають, що синергетичний ефект спричинений реакцією зв'язування між гідроксильними та аміногрупами антибіотиків і наносріблом шляхом хелатування. Кластери AgНЧ стали оточені молекулами антибіотиків. У випадку ампіциліну, його вплив призводить до руйнування клітинної стінки і проникнення НЧ в цитоплазму бактерій. Крім того, дослідники розглядають можливість впливу комплексу «AgНЧ-ампіцилін» на ДНК та РНК (Fayaz, 2010).

Інші дослідники встановили синергетичний ефект AgНЧ в комплексі з наступними антибіотиками: еноксацином, канаміцином, неоміцином і тетрацикліном проти *Salmonella sp.* Для пояснення автори

запропонували чотириступінчастий механізм утворення складного відкритого комплексу. Спочатку молекули антибіотиків сполучаються з AgНЧ в комплекси, потім ці комплекси зв'язуються з бактерією. Приєднані до бактерії комплекси вивільняють Ag<sup>+</sup> більше, ніж Ag-НЧ за тих самих умов. Таким чином виникає локальна висока концентрація Ag<sup>+</sup> біля поверхні бактерії, іони руйнують покриви і проникають в цитоплазму, пошкоджуючи білки і нуклеїнові кислоти бактерій (Deng et al, 2016).

Синтезовано металокомплекси цефіксиму з Cu(II), Zn(II), Cd(II), Fe(III) та Ni(II). Проведено електронні спектральні та циклічні вольтамперометричні дослідження взаємодії комплексів металів з ДНК тимуса теляти. Результати свідчать про те, що комплекси можуть зв'язуватися з ДНК шляхом вбудовування. Комплекси Cu(II), Zn(II), Cd(II) і Ni(II) на СЕМі показали квадратну планарну геометрію. Комплекс Fe(III) був найбільш активним і мав октаедричну геометрію. Усі комплекси показали дещо вищу антимікробну активність, ніж чистий препарат цефіксим під час тестування на *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus vulgaris* і *P. aeruginosa* та пліснявих грибів *Aspergillus niger*, *Rhizopus stolonifer*, *Aspergillus flavus*, *Rhizoctonia bataicola* та *C. albicans* (Pillai & Latha, 2016).

Іншою вагомою причиною для використання металевих НЧ разом з антибіотиками є встановлена деякими дослідниками можливість створення іноваційних систем цільової доставки ліків. Ідея полягає у модифікації металевих НЧ полімерним покриттям або функціоналізації відповідно до характеристик рецепторів на поверхні мікробної клітини. Так, НЧ діоксиду срібла та титану, покриті полімолочною кислотою, були розроблені для цільової доставки норфлоксацину і теноксикаму (Salahuddin et al., 2021). Наносистеми золота, функціоналізовані сироватковим альбуміном, були використані для адресної доставки тетрацикліну, окситетрацикліну та ролітетрацикліну. Альбуміни сироватки крові, маючи специфічні сайти зв'язування з лікарським засобами, при цьому виконують класичну транспортну функцію, а спектральна активність нанокластерів золота дозволить забезпечити постійний моніторинг зони лікування (Meena & Kishore, 2021).

**Висновок**

На сьогодні перед дослідниками стоїть завдання створити антибактеріальні препарати нового покоління. Враховуючи сучасні вимоги, тривалість розробки та реєстрації лікарських препаратів, нові засоби мають забезпечити вкрай повільне виникнення резистентності у патогенних мікроорганізмів. Нажаль, повна відсутність резистентності неможлива, бо вона є природним еволюційним процесом. Поєднання металевих НЧ і антибіотичних препаратів зберігає здатність останніх знищувати бактерії, які

стали до них стійкими. Крім того, нові антибактеріальні системи повинні відповідати вимогам адресної доставки і контролюваного вивільнення молекул ліків. Передбачається, що встановлений синергізм обумовить в подальшому зниження ефективних доз і, відповідно, токсичності разом з небажаними побічними ефектами обох складових комплексу: як антибіотиків, так і наночастинок. Металеві НЧ метаболізуються організмом людини суттєво довше, ніж органічні молекули антибіотиків, що також важливо для досягнення стійких терапевтичних ефектів.

**Заява інституційної ревізійної ради / Institutional Review Board Statement**

Не застосовується / Not applicable.

**Заява про інформовану згоду / Informed Consent Statement**

Не застосовується / Not applicable.

**References**

- Ambaye, T. G., Vaccari, M., & van Hullebusch, E. D. (2021). Photocatalytic nanomaterials for bacterial disinfection. In: Inamuddin, M.I. Ahamed, E. Lichtfouse (Eds) *Water Pollution and Remediation: Photocatalysis. Environmental Chemistry for a Sustainable World*, 57. Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-54723-3\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-54723-3_7)
- Agreles, M., Cavalcanti, I., & Cavalcanti, I. (2022). Synergism between metallic nanoparticles and antibiotics. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 106, 3973–3984. <https://doi.org/10.1007/s00253-022-12001-1>
- Bambeke, F., Glupczynski, Y., Mingeot-Leclercq M-P., & Tulkens, P. (2010). Chapter 130: Mechanisms of action. In G. Cohan (Ed), *Infectious Diseases*. (3d Ed. pp.1288–1307). Elsevier/Mosby. <https://www.farm.ucl.ac.be/Full-texts-FARM/Vanbambeke-2010-2.pdf>
- Bishoyi, A. K., Sahoo, C. R., & Padhy, R. N. (2022). Recent progression of cyanobacteria and their pharmaceutical utility: an update. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 41(9), 4219–4252.
- Campbell, E. A., Korzheva, N., Mustaev, A., Murakami, K., Nair, S., Goldfarb, A., & Darst, S. A. (2001). Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase". *Cell*. 104(6), 901–912. doi:10.1016/S0092-8674(01)00286-0
- Chlumsky, O., Purkrtova, S., Michova, H., Sykorova, H., Slepicka, P., Fajstavr, D., Ulbrich, P., Viktorova, J., & Demnerova, K. (2021). Antimicrobial Properties of Palladium and Platinum Nanoparticles: A New Tool for Combating Food-Borne Pathogens. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(15), 7892. <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/15/7892>
- Deng, H., McShan, D., Zhang, Yi., Sinha, S., Arslan, Z., Ray, P. C., & Yu, H. (2016). Mechanistic study of the synergistic antibacterial activity of combined silver nanoparticles and common antibiotics. *Environmental Science & Technology*, 50(16), 8840–8848 <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b00998>

- Duan, S., & Wang, R. (2013). Bimetallic nanostructures with magnetic and noble metals and their physicochemical applications. *Prog. Nat. Sci. Mater. Int.*, 23, 113–126. <https://doi.org/10.1016/j.pnsc.2013.02.001>
- Ezhilarasi, A. A., Vijaya, J. J., Kaviyarasu, K., Maaza, M., Ayeshamariam, A., & Kennedy, L. J. (2016). Green synthesis of NiO nanoparticles using *Moringa oleifera* extract and their biomedical applications: Cytotoxicity effect of nanoparticles against HT-29 cancer cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology. B: Biology*, 164, 352–360. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.10.003>
- Ezhilarasi, A. A., Vijaya, J. J., Kaviyarasu, K., Kennedy, L. J., Ramalingam, R. J., & Al-Lohedan, H. A. (2018). Green synthesis of NiO nanoparticles using Aegle marmelos leaf extract for the evaluation of in-vitro cytotoxicity, antibacterial and photocatalytic properties. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 180, 39–50. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.01.023>
- Falagas, M. E., Kasiakou, S. K., & Saravolatz, L. D. (2005). Colistin: The revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clinical Infectious Diseases*, 40(9), 1333–1341. <https://doi.org/10.1086/429323>
- Fanoro, O. T., & Oluwafemi, O. S. (2020). Bactericidal Antibacterial Mechanism of Plant Synthesized Silver, Gold and Bimetallic Nanoparticles. *Pharmaceutics*, 12, 1044. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111044>
- Fayaz, A.M., Balaji, K., Girilal, M., Yadav, R., Kalaichelvan, P.T., & Venketesan, R. (2010). Biogenic synthesis of silver nanoparticles and their synergistic effect with antibiotics: A study against gram-positive and gram-negative bacteria. *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.*, 6, 103–109. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2009.04.006>
- Haghighi, F., Mohammadi, S., Mohammadi, P., & Hosseinkhani, S. (2013). Antifungal activity of TiO<sub>2</sub> nanoparticles and EDTA on *Candida albicans* biofilms. *Infect. Epidemiol. Med.*, 1, 33–38. [https://www.semanticscholar.org/paper/Antifungal-Activity-of-TiO-2-nanoparticles-and-EDTA-Haghighi-Mohammadi/d816127a0b7d75797b3497f3009f690985932dbc?utm\\_source=direct\\_link](https://www.semanticscholar.org/paper/Antifungal-Activity-of-TiO-2-nanoparticles-and-EDTA-Haghighi-Mohammadi/d816127a0b7d75797b3497f3009f690985932dbc?utm_source=direct_link)
- Hasoon, B. A., Jawad, K. H., Mohammed, I. S., Hussein, N. N., Al-azawi, K. F., & Jabir, M. S. (2024). Silver nanoparticles conjugated amoxicillin: A promising nano-suspension for overcoming multidrug resistance bacteria and preservation of endotracheal tube. *Inorganic Chemistry Communications*, 112456. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2024.112456>
- Heide, L. (2009). Chapter 18. Aminocoumarins: Mutasyntesis, Chemoenzymatic Synthesis, and Metabolic Engineering. *Methods in Enzymology*, 459, 437–455. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(09\)04618-7](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(09)04618-7)
- Huang, Z., Zheng, X., Yan, D., Yin, G., Liao, X., Kang, Y., Yao, Y., Huang, D., & Hao, B. (2008). Toxicological effect of ZnO nanoparticles based on bacteria. *Langmuir*, 24(8), 4140–4144. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/la7035949>
- Huh, A. J., & Kwon, Y. J. (2011). “Nanoantibiotics”: A new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. *J. Control. Release*, 156(2), 128–145. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.07.002>
- Jin, T., & He, Y. (2011). Antibacterial activities of magnesium oxide (MgO) nanoparticles against foodborne pathogens. *J. Nanoparticle Res.*, 13, 6877–6885. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11051-011-0595-5>

- Kaur, P., Nene, A.G., Sharma, D., Somani, P. R., & Tuli, H. S. (2019). Synergistic effect of copper nanoparticles and antibiotics to enhance antibacterial potential. *Bio-Mater. Technol.*, 1, 33–47.
- Maleki Dizaj, S., Lotfipour, F., Barzegar-Jalali, M., Hossein Zarrintan, M., & Adibkia K. (2014). Antimicrobial activity of the metals and metal oxide nanoparticles. *Mater Sci Eng C*, 44, 278–284. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.08.031>
- Mast, Y., & Wohlleben, W. (2014). Streptogramins – Two are better than one. *International Journal of Medical Microbiology*, 304(1), 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.08.008>
- Meena, P., & Kishore, N. (2021). Thermodynamic and mechanistic analytical effect of albumin coated gold nanosystems for antibiotic drugs binding and interaction with deoxyribonucleic acid. *J. Mol. Liq.*, 339, 116718. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116718>
- Mukherji, S., Bharti, S., Shukla, G., & Mukherji, S. (2019). Synthesis and characterization of size- and shape-controlled silver nanoparticles. *Physical Sciences Reviews*, 4(1), 20170082. <https://doi.org/10.1515/psr-2017-0082>
- Nishanthi, R., Malathi, S., John Paul, S., & Palani P. (2019). Green synthesis and characterization of bioinspired silver, gold and platinum nanoparticles and evaluation of their synergistic antibacterial activity after combining with different classes of antibiotics, *Mater Sci Eng C*, 96, 693–707, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.11.050>
- Overview of antibiotic therapy (2024). *AMBOSS Database*, Last Updated 14.05.2022. <https://www.amboss.com/us/knowledge/overview-of-antibiotic-therapy>
- Pal, S., Tak, Y. K., & Song, J. M. (2007). Dose the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the gram-negative bacterium *Escherichia coli*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 27(6), 1712–1720. <https://journals.asm.org/doi/10.1128/aem.02218-06>
- Panáček, A., Kvítek, L., Smékalová, M., Večeřová, R., Kolář, M., Röderová, M., Dyčka, F., Šebela, M., Pucek, R., & Tomanec, O. (2018). Bacterial resistance to silver nanoparticles and how to overcome it. *Nat. Nanotechnol.*, 13, 65–71. <https://doi.org/10.1038/s41565-017-0013-y>
- Patel, S., & Beteck, R. (2021). Metronidazole-conjugates: A comprehensive review of recent developments towards synthesis and medicinal perspective. *European Journal of Medicinal Chemistry*, <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/nitroimidazole#chapters-articles>
- Patra, J. K., & Baek, K. H. (2015). Novel green synthesis of gold nanoparticles using *Citrullus lanatus* rind and investigation of proteasome inhibitory activity, antibacterial, and antioxidant potential. *Int. J. Nanomed.*, 10, 7253–7264. <https://www.semanticscholar.org/paper/Novel-green-synthesis-of-gold-nanoparticles-using-Patra-Baek/3ae247d15e44fd8557fe74243fa474363b823577>
- Pillai, S.M., & Latha, P. S. (2016) Designing of some novel metallo antibiotics tuning biochemical behavior towards therapeutics: Synthesis, characterisation and pharmacological studies of metal complexes of cefixime. *J. Saudi Chem. Soc.*, 20, S60–S66. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2012.09.004>
- Salahuddin, N., Gaber, M., Elneanaey, S., Snowdon, M. R., & Abdelwahab, M. A. (2021). Co-delivery of norfloxacin and tenoxicam in Ag-TiO<sub>2</sub>/poly(lactic acid) nanohybrid. *Int. J. Biol. Macromol.*, 180, 771–781. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.03.033>
- Salata, O. (2004). Applications of nanoparticles in biology and medicine. *J Nanobiotechnol*, 2, 3. <https://doi.org/10.1186/1477-3155-2-3>

Salas-Orozco, M., Niño-Martínez, N., Martínez-Castañón, G.-A., Méndez, F.T., Jasso, M.E.C., & Ruiz, F. (2019). Mechanisms of Resistance to Silver Nanoparticles in Endodontic Bacteria: A Literature Review. *J. Nanomater.*, 7630316, 1–11 <https://www.hindawi.com/journals/jnm/2019/7630316/>

Shabatina, T. I., Vernaya, O. I., & Melnikov, M.Y. (2023). Hybrid Nanosystems of Antibiotics with Metal Nanoparticles – Novel Antibacterial Agents. *Molecules*, 28, 1603. <https://doi.org/10.3390/molecules28041603>

Sondi, I., & Salopek-Sondi, B. (2004). Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on *E. coli* as a model for gram-negative bacteria. *J. Colloid Interface Sci.*, 275, 177–182. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2004.02.012>

Spížek, J., & Řezanka, T. (2017). Lincosamides: Chemical structure, biosynthesis, mechanism of action, resistance, and applications. *Biochemical Pharmacology*, 133, 20–28. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006295216304622?via%3Dihub>

Staszek, M., Siegel, J., Kolářová, K., Rimpelová, S., & Švorčík, V. (2014). Formation and antibacterial action of Pt and Pd nanoparticles sputtered into liquid. *Micro & Nano Letters*, 9(11), 778–781. <https://ietresearch.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1049/mnl.2014.0345>

Stratakis, E., Barberoglou, M., Fotakis, C., Viau, G., Garcia, C., & Shafeev, G. (2009). Generation of Al nanoparticles via ablation of bulk Al in liquids with short laser pulses. *Opt. Express*, 17, 12650–12659. <https://opg.optica.org/oe/fulltext.cfm?uri=oe-17-15-12650&id=183579>

Usman, M., Zowalaty, M., Shameli, K., Zainuddin, N., Salama M., & Ibrahim, N. (2013). Synthesis, characterization, and antimicrobial properties of copper nanoparticles. *Int. J. Nanomedicine*, 8, 4467–4479. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24293998/>

**Received:** 02.08.2024. **Accepted:** 21.08.2024. **Published:** 18.09.2024.

**Ви можете цитувати цю статтю так:**

Хрокало Л., Сулима Д. Металеві наночастинки та антибіотики: валоризація синергетичної взаємодії та перспективи використання. *Biota. Human. Technology*. 2024. №2. С. 26-47.

**Cite this article in APA style as:**

Khrokalo, L., & Sulyma, D. (2024). Metal nanoparticles and antibiotics: valorization of synergistic interaction and application prospects. *Biota. Human. Technology*, 2, 26-47. (in Ukrainian)

**Information about the authors:**

Khrokalo L. [*in Ukrainian*: Хрокало Л.]<sup>1</sup>, PhD in Biol. Sci., Assoc. Prof., e-mail: lkhrokalo@gmail.com, *ORCID*: 0000-0003-4334-6629 *Scopus Author ID*: 56534070400, *ResearcherID*: J-6560-2017  
Physical Chemistry Department, Chemical Technology Faculty, National Technical University of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”  
37 Prospect Beresteiskyi, Kyiv, 03056, Ukraine

Sulyma D. [*in Ukrainian*: Сулима Д.]<sup>2</sup>, Student, e-mail: dashasylyma@ukr.net  
*ORCID*: 0009-0008-3112-8775  
Physical Chemistry Department, Chemical Technology Faculty, National Technical University of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”  
37 Prospect Beresteiskyi, Kyiv, 03056, Ukraine

<sup>1</sup> Study design, data collection, analysis, manuscript preparations

<sup>2</sup> Data collection, manuscript preparation