

МОДЕЛИРОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ АНТИБИОТИКА «ЦЕФАЗОЛИН» В КОМБИНАЦИИ С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА

М.Ю. Антомонов, Л.И. Романенко

ГУ «Институт общественного здоровья им. А.Н. Марзеева НАМН Украины»

Экспериментально исследована эффективность действия раствора наночастиц серебра «Серебряный щит - 1000», антибиотика «Цефазолин» и композита на их основе. На основании полученных данных построена математическая модель зависимости гибели тест-микрорганизмов от времени экспозиции и концентрации этих веществ, что позволило рассчитать критическое значение концентрации композита, вызывающее полное отмирание тест-микрорганизмов. По математическим моделям проведено сравнение эффективности действия наночастиц серебра, антибиотика и их композиционной смеси.

Ключевые слова: наночастицы серебра, антибиотик «Цефазолин», скорость отмирания тест-микрорганизмов, математическая модель.

Експериментально досліджено ефективність дії розчину наночастинок срібла «Срібний щит - 1000», антибіотика «Цефазолін» і композиту на їх основі. На основі одержаних даних побудовано математичну модель залежності загибелі тест-мікроорганізмів від часу експозиції та концентрації цих речовин, що дозволило розрахувати критичне значення концентрації композиту, яка викликає повне відмирання тест-мікроорганізмів. За математичними моделями проведено порівняння ефективності дії наночастинок срібла, антибіотиків та їх композиційної суміші.

Ключові слова: наночастинок срібла, антибіотик «Цефазолін», швидкість відмирання тест-мікроорганізмів, математична модель.

ВВЕДЕНИЕ

В области медицины идет активный поиск новых препаратов в наноразмерном диапазоне, обладающих биоцидными свойствами. Активно развивается конструирование комбинированных препаратов, в составе которых используются наночастицы (НЧ). К наиболее актуальным разработкам относятся композиции НЧ с антибиотиками [1, 2, 3]. До настоящего времени антибиотикотерапия остается основной стратегией в борьбе с инфекционной заболеваемостью, которая, несмотря на разработку комплексов профилактических мероприятий, продолжает оставаться на высоком уровне. Однако следует учитывать формирование резистентности микроорганизмов к антибиотикам. Лабильность генетического аппарата возбудителей обуславливает довольно высокую скорость роста антибиотикорезистентности среди микроорганизмов.

Последние исследования показали, что сочетание металлических НЧ с антибиотиками не только снижает токсичность обоих агентов по отношению к клеткам человека, уменьшая потребность в больших дозах, но также увеличивает бактерицидность [4, 5, 6].

Среди имеющихся НЧ металлов при создании композитов серебра принадлежит одно из ведущих мест. Весомым достоинством серебра является низкая вероятность возникновения резистентности микроорганизмов к этому бактерициду [7].

Исследование антимикробного действия НЧ Ag в сочетании с антибиотиками получили распространение с начала 2000-х годов. На сегодня известны результаты эффектов действия НЧ в сочетании с такими антибиотиками как пенициллин, амоксициллин, эритромицин, клиндамицин, ванкомицин, хлорамфеникол, имипинен, ципрофлоксацин, триметапим. При этом чаще всего наблюдается явление синергизма. Значительно реже встречаются нейтральное действие и антагонизм [8].

Провести сравнительный анализ антимикробных эффектов композиционных смесей, полученных разными авторами, достаточно сложно. Если антибиотики являются стандартизированными препаратами, то выдвинуть такие же требования к НЧ невозможно. Антимикробное действие НЧ зависит от их размеров, формы, наличия примесей, способа получения и метода определения. Поэтому антимикробную активность композиционной смеси НЧ серебра с антибиотиками необходимо изучать отдельно для каждого вида НЧ, полученных конкретным способом.

Результаты любого медико-биологического исследования приобретают значительно большую научную значимость, если они подвергаются полноценной статистической и математической обработке. Наиболее эффективный и значимый математический прием заключается в построении математической модели исследуемого процесса. Модель позволяет приблизиться к теоретическому пониманию явления, описать процесс в виде математических функций, получить прогноз результата при изменении уровня факторов и времени их воздействия, провести анализ свойств модели и получить новые результаты без проведения дополнительных экспериментов [9].

Цель работы — выявление особенностей антимикробной активности НЧ Ag в комбинации с антибиотиком «Цефазолин» с помощью математической модели их действия («концентрация — время — эффект»).

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе исследованы антимикробные свойства композита, состоящего из антибиотика «Цефазолин» в соединении с НЧ Ag. Концентрированный коллоидный раствор НЧ Ag в глицерине «Серебряный щит - 1000» разработан в Институте сверхтвердых материалов им. В.М. Бакуля НАН

Украины и получен с помощью модуля плазменного диспергирования одностадийным физическим способом приготовления высококонцентрированных коллоидных растворов ультрадисперсных частиц электропроводящих материалов [10]. Концентрированный коллоидный раствор «Серебряный щит - 1000» представляет собой темно-серую прозрачную жидкость с концентрацией наночастиц серебра 60 мг/л и размером частиц серебра 10–80 нм. Выпуск раствора производился в соответствии с требованиями ТУ 05417377-13-09.

Изучение антимикробных свойств композита и их компонентов проводили с использованием штаммов тест-микробов (МО): *Escherichia coli* ATCC 25922 (*E. coli*) и *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 (*S. aureus*).

Схема эксперимента. Для определения бактерицидной активности коллоидного раствора наносеребра «Серебряный щит - 1000» был использован суспензионный метод. Испытания по определению антимикробной активности растворов с наночастицами серебра суспензионным методом выполняли при следующих условиях. Разведение наночастиц серебра проводили стерильной дистиллированной водой. К испытуемому образцу добавляли разбавленную в дистиллированной воде суспензию микроорганизмов (МО) в объеме, который обеспечивал инокулум 10^7 КОЕ/см³. Продолжительность экспозиции опыта составляла от 5-ти минут до 24-х часов. По истечении срока экспозиции проводили посев образцов поверхностным методом по 0,5 см³ на соответствующую плотную питательную среду в разбавлениях 10^0 , 10^{-1} и дополнительном — 10^{-2} для удобства подсчета полученных результатов.

В качестве контроля штаммов МО использовали валидационную суспензию. После инкубации посевов (36°C в течение 24-х часов) проводили учет результатов испытаний путем подсчета количества МО на чашках, которое не превышало 330 КОЕ, и расчета средних значений двух чашек каждого из разведенных в пересчете на 1,0 см³. Результаты испытаний коллоидного раствора наносеребра сравнивали с результатами контроля культуры МО, проведенного аналогично опыту.

Определение минимальной ингибирующей концентрации и минимальной бактерицидной концентрации (МБК) антибиотика (как составляющего компонента композита) проводили методом серийных разведений, который применяется для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.

По результатам исследований объединяли антибиотик «Цефазолин» и раствор наносеребра «Серебряный щит - 1000» на уровне МБК и ниже.

МОДЕЛИРОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ КОЛЛОИДНОГО РАСТВОРА НАНОСЕРЕБРА «СЕРЕБРЯНЫЙ ЩИТ - 1000»

На первом этапе проведения экспериментов была выполнена оценка изолированного действия коллоидного раствора наносеребра «Серебряный щит - 1000» (табл. 1).

Поскольку факторами, влияющими на процесс отмирания МО (y), были концентрация раствора (C) и время его действия (T), модель описания процесса имела следующий общий вид:

$$y = y(\{a\}, C, T), \quad (1)$$

где: $\{a\}$ — набор параметров модели.

Таблица 1

Результаты исследования антимикробной активности раствора НЧ Ag «Серебряный щит - 1000» (КОЕ/см³)

Время экспозиции (мин)	Разведение НЧ Ag «Серебряный щит - 1000» (мкг/см ³)				Контроль культуры E. coli
	15,0	7,5	3,75	1,875	
5	55	58	46	52	65
60	15	27	30	33	61
120	13	24	18	19	62
180	0	6	10	12	63

Исходя из вида графиков динамики (рис. 1) и общих теоретических представлений о динамике процессов гибели МО, в качестве математической модели $y(T)$ была выбрана экспоненциальная функция:

$$y = y_0(C) \exp[-\alpha(C) T], \quad (2)$$

где $y_0(C)$ — начальное значение функции при $T = 0$ $y_0 = y(T = 0)$; $\alpha(C)$ — скорость отмирания МО.

Величину y_0 примем равной среднему значению в контроле:

$$y_0(C) = y_0 = \text{const} = 62,75 \text{ КОЕ/см}^3.$$

Модель (2) приобретает вид зависимости функции только от параметра скорости α :

$$y = y_0 \exp[-\alpha(C) T]. \quad (3)$$

Средние значения этого параметра, а также их ошибки (S_α), коэффициенты Стьюдента (t_α) и достоверность (p_α) для каждой концентрации (C) были рассчитаны по исходным данным численными методами (Левенберга-Марквардта) с помощью программного продукта STATISTICA 10.0 и приведены в табл. 2.

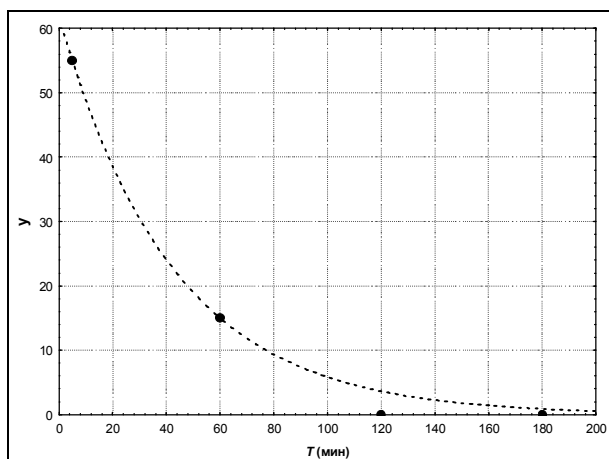


Рис. 1. Пример эмпирической кривой динамики отмирания МО

Таблица 2

Результаты расчета параметра скорости (α) для исследованных концентраций раствора «Серебряный щит - 1000» (математическая модель (3))

$C(\text{мкг/см}^3)$	Статистические характеристики			
	α	S_α	t_α	p_α
15	0,020	0,004	5,527	0,012
7,5	0,011	0,002	6,424	0,008
3,75	0,011	0,003	4,444	0,021
1,875	0,010	0,001	7,813	0,004

Из таблицы следует, что значения параметра α для всех исследованных концентраций C были достоверны ($p < 0,05$), что свидетельствует об адекватности предложенной модели.

Далее была исследована зависимость параметра скорости от концентрации раствора «Серебряный щит - 1000» ($\alpha(C)$). В соответствии с графиком $\alpha(C)$ и с учетом малого количества точек для построения модели для описания этой зависимости была выбрана простая линейная функция:

$$\alpha(C) = a + bC. \quad (4)$$

Для упрощения дальнейших построений используем граничные условия. Очевидно, что при отсутствии воздействия скорость отмирания МО будет равна нулю ($\alpha(C = 0) = 0$), т.е. в модели (4) должен отсутствовать свободный член и зависимость $\alpha(C)$ приобретает наиболее простой вид:

$$\alpha(C) = bC. \quad (5)$$

Значения параметров b и их статистические характеристики приведены в табл. 3.

Таблица 3

Значения параметров модели изменения скорости процесса отмирания МО при изменении концентрации раствора «Серебряный щит-1000»

Параметр	Статистические характеристики			
	среднее	ошибка	<i>t</i>	<i>p</i>
<i>b</i>	0,0025	0,0003	8,15	0,001

Полученные значения параметров $y_0 = 62,75$ и $b = 0,0025$ можно считать начальными приближениями общей функции «концентрация — время — эффект» для действия раствора «Серебряный щит - 1000»:

$$y = y_0 \exp(-bTC). \quad (6)$$

Используя начальные приближения, можно получить численными методами точные значения параметров модели (табл. 4).

Таблица 4

Результаты расчетов параметров функции (6)

Параметр	Статистические характеристики			
	среднее	ошибка	<i>t</i>	<i>p</i>
y_0	58,178	3,3026	17,62	<0,001
<i>b</i>	0,0026	0,0005	5,59	<0,001

Следовательно, в окончательном виде модель зависимости отмирания МО при действии раствора «Серебряный щит - 1000» запишется в таком виде:

$$y = y_0 \exp(-bTC) = 58,18 \exp(-0,0026TC). \quad (7)$$

График этой функции представлен на рис 2.

Содержательное использование полученной модели состояло в расчете такого прогнозного значения концентрации C^* , при котором происходило бы полное отмирание МО практически сразу же после начала воздействия (T^*).

$$C^* = (-\ln(y^*/y_0)) / (bT^*). \quad (8)$$

Поскольку по условиям проведения эксперимента первая точка регистрации количества МО происходит на 5-й минуте, а чувствительность метода измерения МО — на уровне 15 (КОЕ/см³), можно считать граничными значениями $T^* = 5$ мин $y^* = 14$ (КОЕ/см³). При подстановке этих значений в полученную функцию рассчитано среднее критическое значение концентрации МО.

Однако практически более значимым является минимальное значение C^*_{min} , которое находится на нижней границе доверительного интервала

изменения концентрации МО. Подставляя в формулу (8) соответствующие граничные значения параметров y_0 и b , получаем $C^*_{min} = 69,15 \text{ мкг/см}^3$.

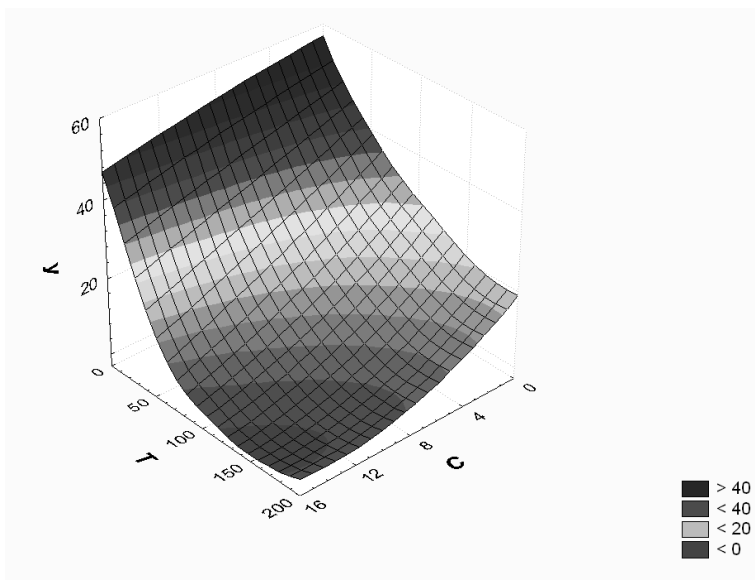


Рис. 2. Графическое представление зависимости отмирания МО (y — КОЕ/см³) при изменении времени (T — мин) и концентрации раствора «Серебряный щит -1000» (C — мкг/м³)

Для проверки адекватности этой модели и верификации ее параметров был проведен дополнительный эксперимент. С учетом погрешности методики и из удобства постановки опыта была использована критическая концентрация $C^*_{min} = 70 \text{ (мкг/см}^3)$.

В результате эксперимента было подтверждено, что при такой концентрации антибиотика полное отмирание МО ($y < 14 \text{ КОЕ/см}^3$) происходило уже на 5-й минуте воздействия.

Таким образом, доказана адекватность построенной математической модели и установлена критическая концентрация раствора «Серебряный щит - 1000», приводящая к требуемому эффекту.

АНАЛИЗ АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ КОМПОЗИТА ИЗ АНТИБИОТИКА «ЦЕФАЗОЛИН» С РАСТВОРОМ НАНОСЕРЕБРА «СЕРЕБРЯНЫЙ ЩИТ - 1000»

Следующим этапом было исследование антимикробного действия композиционной смеси раствора НЧ Ag «Серебряный щит - 1000» ($3,75 \text{ мкг/ см}^3$) и антибиотика «Цефазолин».

По результатам исследований антимикробной активности составляющих композита определяли концентрации для объединения их в композиционную смесь. Композит получали путем объединения растворов коллоидного наносеребра и антибиотика в концентрациях на уровне МБК и ниже. В качестве растворителя компонентов композита использовали буферный раствор pH 7,0.

Результаты экспериментального исследования приведены в табл. 5.

Как и ранее, считалось, что характеристиками, влияющими на процесс отмирания МО (y), были концентрация воздействующего фактора (C) и время его действия (T). То есть модель в общем виде записывалась так же, как и (1).

Графики динамики процесса гибели МО так же, как и в первой части исследования, имели вид спадающих экспонент.

Исходя из условий эксперимента, логично допустить, что в нулевой момент времени все значения y_0 будут равны среднему в контроле, т.е. считаем, что для всех моделей $y_0 = 54,00$ (мкг/см³).

Таблица 5

Результаты антимикробной активности раствора «Серебряный щит - 1000» в комбинации с антибиотиком «Цефазолин» (КОЕ/см³).

Время экспозиции (мин)	Концентрация антибиотика, мкг/см ³								«Серебряный щит - 1000»	Контроль культуры <i>S.aureus</i> ,
	композит				«Цефазолин»					
	3,12 5	1,5 6	0,7 8	0,3 9	3,125	1,5 6	0,78	0,3 9		
5	0	20	40	48	0	21	25	33	55	57
60	0	5	6	7	0	18	30	37	17	55
120	0	0	0	2	0	11	28	26	10	54
180	0	0	0	2	0	10	24	30	5	50

В таком случае построение математических моделей снова будет сводиться только к расчету параметра скорости α . Значения α и их статистические характеристики (ошибки — S_α , коэффициенты Стьюдента — t_α и достоверности — p_α) были рассчитаны, как и ранее, по исходным данным численными методами (Левенберга-Марквардта) с помощью программного продукта STATISTICA 10.0 и приведены в табл. 6.

Далее была исследована зависимость $\alpha(C)$ при действии только антибиотика «Цефазолин» и при его действии совместно с раствором «Серебряный щит - 1000».

Как и ранее, в соответствии с графиком $\alpha(C)$ в качестве модели была выбрана линейная функция без свободного члена (5).

Рассчитаны значения параметров b (и их статистические характеристики) при действии только антибиотика «Цефазолин» и при его действии совместно с раствором «Серебряный щит - 1000» (табл. 7).

Поскольку значения параметров модели достоверные, выбранную модель можно считать адекватной.

Значения b , а также принятые за y_0 средние в контроле были использованы в качестве начальных приближений при расчете полной модели (6).

Таблица 6

Значения статистических характеристик параметров скорости α при действии раствора «Серебряный щит - 1000» в комплексе с антибиотиком «Цефазолин».

Фактор	C (мкг/см ³)	Статистические характеристики			
		α	S_{α}	t_{α}	p_{α}
композит	1,56	0,199	0,029	6,882	0,006
	0,78	0,048	0,008	6,031	0,009
	0,39	0,031	0,004	8,443	0,003
«Цефазолин»	1,56	0,189	0,128	1,472	0,238
	0,78	0,153	0,219	0,701	0,534
	0,39	0,005	0,002	2,295	0,105

Таблица 7

Значения параметров модели (5) процесса отмирания микроорганизмов при действии композита и антибиотика

Фактор	Статистические характеристики			
	среднее	ошибка	t	p
Композит	0,142	0,024	5,93	<0,01
Антибиотик	0,121	0,008	15,885	<0,001

Результаты уточнения, выполненные методом Левенберга-Марквардта с помощью программного продукта STATISTICA 10.0, приведены в табл. 8.

Таблица 8.

Результаты расчетов параметров функции (6)

Параметр	Статистические характеристики			
	среднее	ошибка	t	p
y_0	60,098	1,516	39,65	<0,001
b композита	0,118	0,011	10,32	<0,001
b антибиотика	0,012	0,003	3,54	0,003

Таким образом, математическая модель «концентрация — время — эффект» для действия композита запишется в виде:

$$y = y_0 \exp(-bTC) = 60,098 \exp(-0,118TC). \quad (9)$$

Аналогично, модель при изолированном действии антибиотика будет иметь вид:

$$y = y_0 \exp(-bTC) = 60,098 \exp(-0,012TC). \quad (10)$$

Из таблицы следует, что скоростной параметр b для композита на порядок больше, чем для антибиотика. Отношение этих значений (k) можно считать характеристикой эффективности действия композита по сравнению с

изолированным действием антибиотика:

$$k = b \text{ композита} / b \text{ антибиотика} = 0,118 / 0,012 = 9,72.$$

Используя исходную таблицу результатов этого этапа экспериментального исследования (табл. 7), можно также выполнить построение модели для изолированного действия раствора «Серебряный щит - 1000» и анализ ее параметров. Поскольку раствор действовал в одной концентрации ($C = 3,75 \text{ мкг/см}^3$), модель имела вид:

$$y = y_0 \exp(-bT) \quad (11)$$

Результаты расчетов приведены в табл. 9.

Значение параметра y_0 для модели (11) не отличалось достоверно от y_0 в моделях (9), (10). А значение параметра b было существенно меньше, чем в предыдущих моделях.

Таблица 9.

Значения параметров модели процесса отмирания МО при действии раствора «Серебряный щит - 1000»

Параметр	Статистические характеристики			
	среднее	ошибка	t	p
y_0	59,768	2,323	25,73	<0,001
b	0,0048	0,0006	8,58	0,003

По аналогии с подходами, принятыми в токсикологии, можно оценить характер совместного действия композита (раствора «Серебряный щит - 1000» и антибиотика «Цефазолин») по сравнению с суммой их изолированного действия. А именно, если результат совместного действия меньше суммы эффектов изолированных воздействий, то принято говорить об антагонизме. Приблизительное равенство сумме свидетельствует о суммации. Результат совместного действия, который больше суммы отдельных эффектов, свидетельствует о синергизме (потенцировании).

Если считать, что параметр b характеризует антимикробную активность действующих веществ, то в нашем исследовании можно однозначно утверждать, что композит проявляет потенцирующий эффект:

$$b \text{ композита} \gg (b \text{ антибиотика} + b \text{ раствора}),$$

поскольку

$$0,118 \gg (0,012 + 0,0048) = 0,0168.$$

Таким образом, применение методов математического моделирования позволило провести сравнительное сопоставление эффективности антимикробной деятельности антибиотика «Цефазолин» и его композита с наночастицами серебра, рассчитать минимально действующую

концентрацию раствора «Серебряный щит - 1000», определить характер совместного действия антибиотика и раствора наночастиц.

Выводы

Предложена математическая модель скорости отмирания тест-микроорганизмов при изменении времени действия и концентрации раствора наносеребра «Серебряный щит - 1000», рассчитаны ее параметры по экспериментальным данным. С помощью математической модели определена минимально действующая бактерицидная концентрация этого раствора. Дополнительный эксперимент, в котором была исследована эта концентрация раствора, продемонстрировал отсутствие его действия, что свидетельствует об адекватности математической модели и справедливости расчетов, полученных с ее помощью.

По результатам экспериментального изучения антимикробной активности антибиотика «Цефазолин» и его композиционной смеси с раствором наносеребра «Серебряный щит - 1000» построены математические модели отмирания микроорганизмов при изменении времени и концентрации действующих веществ. По параметрам математических моделей рассчитан коэффициент эффективности композита по сравнению с антимикробным действием только антибиотика «Цефазолин» и показано, что композит на порядок эффективнее антибиотика.

При сравнении раздельного действия антибиотика «Цефазолин» и раствора наносеребра «Серебряный щит - 1000» с совместным их действием в составе композиционной смеси показано, что антимикробное действие композита значительно больше, чем сумма их изолированных эффектов, что свидетельствует о потенцирующем характере его действия.

1. Нанометали: стан сучасних досліджень та використання в біології, медицині та ветеринарії / В.Ф. Шаторна, В.І. Гарець, В.В. Крутенко та інші. // Вісник проблем біології і медицини. — 2012. — Вип. 3. — Т. 2. — С. 29–33.
2. Андрусишина И.Н. Наночастицы металлов: способы получения, физико-химические свойства, методы исследования и оценка токсичности // Сучасні проблеми токсикології. — 2011. — № 3. — С. 5–13.
3. Чекман І.С., Ніцак О.В. Нанофармакологія: стан та перспективи наукових досліджень // Вісник фармакології та фармацевції. — 2007. — № 11. — С. 7–10.
4. Biogenic synthesis of silver nanoparticles and their synergistic effect with antibiotics: a study against gram-positive bacteria / A.M. Fayas, K. Balaji, M. Girial et al. // Nanomedicine. — 2010. — Vol. 6(1). — P. 103–109.
5. Synergistic antibacterial effects of beta-lactam antibiotic combined with silver nanoparticles / P. Li, J. Li, C. Wu et al. // Nanotechnology. — 2005. — Vol. 16(9). — P. 1912–1917.
6. Coping with antibiotic resistance: combining nanoparticles with antibiotics and other antimicrobial agents / A.M. Allahvcrdiyev, K.V. Kon, E.S. Abamor et al. // Expert Rev Anti Infect ther. — 2011. — Vol. 9(11). — P. 1035–1052.

7. Препарати срібла: вчора, сьогодні і завтра / О.Б. Щербаков, Г.І. Корчак, І.М. Скороход та ін. // Фармацевтичний журнал. — 2006. — № 5.
8. Synthesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotics against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* / A.R. Shahverdi, A. Fakhimi, H.R. Shahverdi, S. Minaian // *Nanomedicine*. — 2007. — Vol. 3. — P. 168–171.
9. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. — Киев: Изд-во „Малый друк“, 2006. — 558с.
10. Дудко Д. А., Садохін В. П., Кістерські Л. Одностадійний спосіб приготування висококонцентрованих суспензій нанорозмірних часток електропровідних матеріалів на основі водорозчинних і водонерозчинних рідин та пристрій для його здійснення UA 80513 C2 25.09.2007

UDK 519.876.5:615.33

MODELING ANTIMICROBIAL ACTIVITY ANTIBIOTIC "CEFAZOLIN" AND SILVER NANOPARTICLES

M.Y. Antomonov, L.I. Romanenko

*Marzeev's Public Health Institute of the National Medical Academy
of Science of Ukraine of Ukraine (Kiev)*

Introduction. The creation of combined drugs, which are used in the composition of nanoparticles (NPs) is actively developing. The most relevant developments include the NPs composition and antibiotics. Mathematical models of the process under investigation lead to a theoretical understanding of this phenomenon, allow us to describe the process in the form of mathematical functions, make it possible to predict the outcome, to analyze the properties of the model and to obtain new data, without undue experimentation.

The purpose of the article is to determine the characteristics of antimicrobial activity of Ag NP in combination with an antibiotic "Cefazolin" with the help of mathematical models of their actions ("concentration - time - effect").

Results. Antimicrobial properties of the composite material were considered, which is called the "Silver Shield-1000", and which consists of antibiotic "Cefazolin" and NPs Ag. Isolated action "Silver Shield-1000" was considered at the first stage of the experiment. For this purpose dilution nanosilver 15,0; 7,5; 3,75; 1,875 (g/cm³), and the holding time was 5, 60, 120, 180 minutes. Based on experimental plots and the general theoretical ideas about the dynamics of the process of the withering away of microbes, mathematical model, $y(t)$ has been selected as the exponential function $y = y_0 (C) \exp[-\alpha(C) T]$. The values of the model parameters were calculated based on the original data using numerical methods (Levenberg-Marquardt) and software STATISTICA 10,0. The final model organisms, dying under the influence of the "Silver Shield-1000" had the following form: $y = y_0 \exp(-btC) = 59,74 \exp(-0,0013 TC)$. Using this model, the expected value of the concentration C^* at which should occur almost complete disappearance of microorganisms immediately after the start of the exposure ($C^* = 73,15 \text{ g/cm}^3$) was calculated. An additional experiment was performed, which

confirmed this value that verifies the adequacy of the model as a whole.

In the second phase of researching it was experimentally investigated the combined effect of "Silver Shield" — 1000 (3.75 g/cm^3) and the antibiotic "Cefazolin" on the death of microorganisms. A mathematical model "concentration — time — effect" for the composite: $y = 60,098\exp(-0,118 TC)$ and an antibiotic: $y = 60,098\exp(-0,012 TC)$. This made it possible to calculate the efficiency of the composite action compared with isolated action of an antibiotic ($k = 9.72$). Furthermore, it was shown that the composite exhibits have a much greater effect than the sum of the isolated antibiotic action "Cefazolin" and "Silver shield — 1000". It is possible to determine the nature of such action as potentiation.

Conclusion. Mathematical modeling of the results of an experimental study of the antimicrobial activity of the antibiotic "Cefazolin" in combination with nanoparticles of silver allowed the calculation of the quantitative characteristics of the effectiveness of the active ingredients and performed a meaningful forecast of their action.

Keywords: silver nanoparticles, antibiotic "Cefazolin", death of microorganisms, mathematical model.

1. Nanometaly: the state of current research and use in biology, medicine and veterinary / V.F. Shatorna V.I. Harets V.V. Krutenko et al. // Herald problems of biology and medicine. — 2012. — Vol. 3. — T. 2. — P. 29–33.
2. Nanoparticles of metals: methods of preparation, physical and chemical properties, methods of research and evaluation of the toxicity // Suchasni problemi toksikologii. — 2011. — № 3. — P. 5–13.
3. I.S. Chekman Nanopharmacology: state and prospects of research // Journal of Pharmacology and Pharmacy. — 2007. — № 11. — P. 7–10.
4. Biogenic synthesis of silver nanoparticles and their synergistic effect with antibiotics: a study against gram-positive bacteria / A.M. Fayas, K. Balaji, M. Girial, et al. // Nanomedicine. — 2010. — Vol. 6(1). — P. 103–109.
5. Synergistic antibacterial effects of beta-lactam antibiotic combined with silver nanoparticles / P. Li, J. Li, C. Wu et al. // Nanotechnology. — 2005. — Vol. 16(9). — P. 1912–1917.
6. Coping with antibiotic resistance: combining nanoparticles with antibiotics and other antimicrobial agents / A.M. Allahverdiyev, K.V. Kon, E.S. Abamor et al. // Expert Rev Anti Infect Ther. — 2011. — Vol. 9(11). — P. 1035–1052.
7. Preparations silver: yesterday, today and tomorrow / O.B. Shcherbakov, G.I. Korczak, I.N. Skorokhod et al. // Pharmaceutical Journal. — 2006. — № 5.
8. Syntesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotics against *Stafphylococcus aureus* and *Escherichia coli* / A.R. Shahverdi, A. Fakhimi, H.R. Shahverdi, S. Minaian // Nanomedicine. — 2007. — Vol. 3. — P. 168–171.
9. M.Y. Antomonov The mathematical processing and analysis of medical and biological data. — Kiev: Publishing house "Malii Druk", 2006. — 558p.
10. Dudko DA, Sadohin VP, Kisterski AL-stage method of preparation of highly concentrated suspensions of nanoscale particles of conductive materials based on water-soluble and water-insoluble liquids and device for its implementation UA 80513 C2 25.09.2007

Получено 16.06.16