

ISSN 1561-8323 (Print)

ISSN 2524-2431 (Online)

УДК 544.773.432

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-4-432-438>

Поступило в редакцию 11.04.2018

Received 11.04.2018

К. С. Гилевская¹, А. Н. Красковский¹, Е. И. Ладутько², Г. И. Новик²,
академик В. Е. Агабеков¹

¹Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Республика Беларусь

²Институт микробиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ НАНОКОМПЗИТА ПЕКТИН-Ag, СОДЕРЖАЩИХ КАНАМИЦИН

Аннотация. Методом иотропного желирования получены гидрогели на основе нанокмпозита пектин-Ag, обладающие собственной антибактериальной активностью ($MIC_{Ag} = 0,02-0,81$ мМ). Показано, что синтезированные гидрогели имеют высокую емкость по канамицину (до 70 мас. %). Полученные гидрогели обеспечивают пролонгированное высвобождение канамицина в физиологическом растворе и усиливают его антибактериальное действие (снижение МИК в 10–20 раз) за счет синергетического эффекта.

Ключевые слова: пектин, наночастицы серебра, «зеленая» химия, гидрогели, канамицин, синергизм

Для цитирования: Получение и свойства гидрогелей на основе нанокмпозита пектин-Ag, содержащих канамицин / К. С. Гилевская [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2018. – Т. 62, № 4. – С. 432–438. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-4-432-438>

Kseniya S. Hileuskaya¹, Aliaksandr N. Kraskouski¹, Alena I. Ladutska², Galina I. Novik²,
Academician Vladimir E. Agabekov¹

¹Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

PREPARATION AND PROPERTIES OF KANAMYCIN-CONTAINING HYDROGELS BASED ON PECTIN-Ag NANOCOMPOSITE

Abstract. The hydrogels based on nanocomposite pectin-Ag exhibiting the antibacterial activity ($MIC_{Ag} = 0.02-0.81$ mM) were obtained by ionotropic gelation. It was shown that the synthesized hydrogels had a high capacity for kanamycin (up to 70 wt. %). The obtained hydrogels provided a prolonged release of kanamycin in 0.9 % NaCl and enhanced its antibacterial activity (MIC decreased 10–20 times) due to the synergistic effect.

Keywords: pectin, silver nanoparticles, “green” chemistry, hydrogels, kanamycin, synergism

For citation: Hileuskaya K. S., Kraskouski A. N., Ladutska A. I., Novik G. I., Agabekov V. E. Preparation and properties of kanamycin-containing hydrogels based on pectin-Ag nanocomposite. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2018, vol. 62, no. 4, pp. 432–438 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-4-432-438>

Введение. Разработка новых лекарственных форм антибиотиков, в том числе пролонгированного действия, является актуальной задачей современной фармакологии. В качестве материала при разработке таких носителей могут быть использованы композиты биополимеров с наночастицами серебра. Так, известно, что природные полисахариды, например, пектины, обладают широким спектром физиологической активности и способны пролонгировать действие лекарственных соединений [1; 2]. К преимуществам неорганических наночастиц (Ag, ZnO, TiO₂, Au), обладающих антимикробными свойствами, по сравнению с традиционными антибиотиками можно отнести их длительный терапевтический эффект и способность разрушать биопленки [3–5]. Кроме того, в отличие от органических антибиотиков резистентность микроорганизмов к неорганическим наночастицам не развивается. Таким образом, представляет интерес получение композиционных носителей, включающих полисахариды и неорганические наночастицы с антибактериальными свойствами.

Включение антибактериальных лекарственных соединений в такие гибридные полимер-неорганические носители позволит не только защитить действующее вещество от нежелательного разрушения в желудочно-кишечном тракте и обеспечить его пролонгированное высвобождение, но и получить новую лекарственную форму, содержащую два разных класса антибиотиков. В таких лекарственных формах может быть реализован синергизм действия антибиотиков, а также преодолена резистентность микроорганизмов [4–6].

Цель работы – получить гидрогели на основе нанокompозита пектин-Ag, в том числе содержащие канамицин, и изучить их антибактериальную активность.

Экспериментальная часть. Гидрогели получали методом ионотропного желирования [7] гидрозолей пектин-Ag по стандартной методике [8]. В качестве сшивающего агента использовали ионы Ca^{2+} , массовое соотношение пектин : CaCl_2 составляло 1 : 10. Предварительно синтезировали гидрозоли нанокompозита пектин-Ag путем химического восстановления нитрата серебра пектином в щелочной среде при комнатной температуре [9]. Концентрация AgNO_3 в реакционной смеси – 2,0 мМ. Использовали пектин высокометоксилированный цитрусовый (Пект(Citrus), степень этерификации 71 %, $M_v = 141 \cdot 10^3$), низкометоксилированный (Пект(Classic), степень этерификации 35–42 %, $M_v = 89 \cdot 10^3$) и низкометоксилированный амидированный (Пект(Amid), степень этерификации 32 %, степень амидирования 18 %, $M_v = 120 \cdot 10^3$).

Значение ζ -потенциала наночастиц определяли по их электрофоретической подвижности с помощью анализатора Zetasizer Nano-ZS (Malvern, Великобритания).

Канамицин (КАН) вводили в гидрогели сорбцией. Количество включенного антибиотика определяли фенол-серноокислым методом (проба Молиша) [10], анализируя супернатанты до и после сорбции. К 1 мл супернатанта приливали 1 мл 2,5 %-ного водного раствора фенола и 5 мл концентрированной серной кислоты, через 10 мин записывали спектр поглощения супернатанта на спектрофлуориметре СМ 2203 (Solar, Беларусь) в 1 см кварцевой кювете и рассчитывали концентрацию КАН в нем по предварительно построенному калибровочному графику $A_{\lambda=480} = f(C_{\text{КАН}})$.

Эффективность включения (ЭВ, %) КАН в гель рассчитывали по формуле

$$\text{ЭВ} = \frac{m_0 - m_1}{m_0} 100 \%,$$

где m_0 и m_1 – масса антибиотика в исходном растворе и супернатанте соответственно (мг).

Массовую долю (ω , %) канамицина в геле определяли по формуле

$$\omega = \frac{m_{\text{КАН}}}{m_{\text{гг}}} 100 \%,$$

где $m_{\text{КАН}} = m_0 - m_1$ – масса (мг) канамицина в геле; $m_{\text{гг}}$ – масса (мг) лиофильно высушенного геля, содержащего канамицин. Для получения лиофилизированных порошков использовали лиофильную сушилку Labconco FreeZone 1.0 (при $-47,0$ °С в течение 16 ч и давлении 0,04 мбар).

Для изучения кинетики высвобождения канамицина из геля влажный осадок (2 г) в диализном мешке (размер пор 14 кДа, Sigma D9277-100FT) помещали в фосфатно-солевой буфер (ФСБ) с рН 7,4 (кислотность плазмы крови) и инкубировали при 37,0 °С (водяная баня LOIP LB-140, Россия). Для спектрофотометрического определения количества высвободившегося канамицина в течение всего процесса инкубации отбирали аликвоту (1 мл) среды, заменяя ее эквивалентным объемом свежего раствора, и после проведения пробы Молиша записывали спектр поглощения.

Антибактериальную активность полисахаридных нанокompозитов пектин-Ag и гидрогелей на их основе, в том числе содержащих канамицин, исследовали диффузионным методом «лунок», используя стандартную питательную среду (мясо-пептонный агар) для спорообразующих бактерий и стандартную питательную среду на основе гидролизата рыбной муки для грамотрицательных бактерий [11]. Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) определяли методом двойных десятикратных разведений в стерильных пробирках. За МИК нанокompозитов и гидрогелей на их основе, в том числе содержащих антибиотик, принимали концентрацию, приводящую к подавлению видимого роста грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Антибактериальную активность полученных материалов изучали, используя 4 штамма грамположительных спорообразующих бактерий рода *Bacillus* (*B. pumilus* БИМ В-211, *B. pumilus* БИМ В-373, *B. subtilis* БИМ В-25, *B. subtilis* БИМ В-210) и два штамма грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa* БИМ В-153 и *Escherichia coli* БИМ В-378).

Результаты и их обсуждение. Результаты атомно-силовой микроскопии, рентгенофазового анализа, ИК, УФ и видимой спектроскопии показали, что синтезированные методом «зеленой» химии нанокомпозиты пектин-Аg представляют собой наночастицы Ag^0 , стабилизированные пектиновой оболочкой, имеют размер <50 нм, сферическую форму (рис. 1) и обладают отрицательным зарядом поверхности $-(50-70$ мВ). Высокий отрицательный заряд поверхности частиц пектин-Аg обусловлен наличием ионизированных карбоксильных групп пектина.

При взаимодействии нанокомпозитов пектин-Аg с ионами Ca^{2+} происходит формирование отрицательно заряженных гидрогелей с высоким содержанием воды (~ 98 мас. %), обусловленным способностью гидрофильных полимерных цепей пектина связывать и удерживать воду [12; 13].

Количество включенного канамицина в гидрогель Пект(Citrus)-Аg (25 : 1) прямо пропорционально его концентрации в растворе. При использовании разбавленных растворов канамицина (0,5–15 мг/мл) эффективность его включения в гели составляет ~ 40 % от исходного количества вещества в растворе, а при дальнейшем увеличении концентрации до 100 мг/мл значение ЭВ уменьшается в 1,5–2,0 раза. Массовая доля включенного канамицина в гидрогель не превышает 3 мас. %, а по сухому веществу возрастает с увеличением его концентрации в растворе от 0,5 до 15,0 мг/мл, достигает 60–66 мас. % и практически не изменяется с ростом концентрации вещества в растворе вплоть до 80 мг/мл. Это обусловлено достижением максимально возможной емкости геля по канамицину.

Величина ζ -потенциала исходных гелей равна $-(15-17)$ мВ и практически не изменяется при включении антибиотика из его растворов с концентрацией 0,5–5,0 мг/мл. В то же время сорбция КАН из его концентрированных растворов сопровождается уменьшением по абсолютному значению величины ζ -потенциала геля примерно в 2–3 раза (до -6 мВ). Вероятно, в разбавленных растворах включение канамицина в гели происходит только за счет его сорбции и механического удержания в полимерной сетке гидрогеля, тогда как в концентрированных растворах наблюдается дополнительное электростатическое взаимодействие положительно заряженных групп (NH_3^+) канамицина и отрицательно заряженных групп (COO^-) пектина.

Кинетика высвобождения канамицина из гелей существенно не зависит от массового соотношения пектин : серебро в составе исходного нанокомпозита. Однако биодоступность канамицина зависит от типа нанокомпозита, входящего в состав геля. Так, из гидрогелей на основе ком-

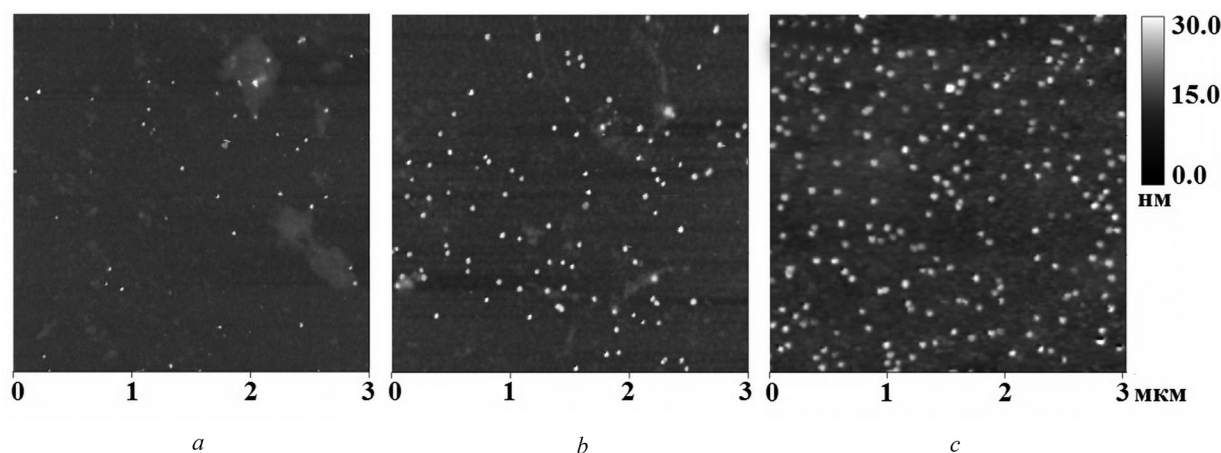


Рис. 1. АСМ-изображение нанокомпозитов Citrus-Ag (a), Classic-Ag (b) и Amid-Ag (c), синтезированных при массовом соотношении пектин : Ag = 25 : 1

Fig. 1. AFM-images of nanocomposites Citrus-Ag (a), Classic-Ag (b) и Amid-Ag (c), synthesized with pectin : Ag = 25 : 1 mass ratio

позита Amid-Ag наблюдается практически полное высвобождение (до 100 % от включенного) канамицина в течение ~6 ч. В то же время выход КАН из гидрогелей на основе Citrus-Ag и Classic-Ag достигает 50–70 % от включенного вещества в течение 100–150 мин, а затем практически не изменяется (рис. 2, кривые 1, 2). Синтезированные гидрогели являются ионотропными, их пространственная структурная сетка закреплена за счет переплетения молекул и ионных, водородных связей и гидрофобных взаимодействий, которые могут быть разрушены при изменении ионной силы и pH среды [14]. Следовательно, высвобождение канамицина может быть связано как с десорбцией, так и с разрушением полимерной матрицы. Наибольшая потеря массы после выдерживания в ФСБ характерна для гидрогелей Amid-Ag – ~90 %, что в 2–3 раза больше, чем для гидрогелей на основе Classic-Ag и Citrus-Ag. Таким образом, практически полное высвобождение канамицина из гидрогелей на основе композита Amid-Ag связано с разрушением полимерной матрицы. В случае гидрогелей Classic-Ag и Citrus-Ag частичный (2/3 от включенного) релиз вещества обусловлен главным образом изменением ионной силы среды: ослаблением электростатического взаимодействия канамицина и гидрогеля за счет экранирования их зарядов низкомолекулярными электролитами буферного раствора. Это согласуется с литературными данными по высвобождению мирамистина из частиц пектината кальция, полученными авторами [15].

Антибактериальная активность синтезированных гидрозолей и гидрогелей на их основе зависит от массового соотношения пектин : Ag в них. Так, в отношении выбранных штаммов бактерий образцы пектин-Ag (25 : 1) более активны по сравнению с пектин-Ag (10 : 1) (рис. 3). Диффузионным методом показано, что ингибирующая активность исходных гидрозолей пектин-Ag (25 : 1) в отношении штаммов *Bacillus* увеличивается в ряду Amid-Ag > Classic-Ag > Citrus-Ag. При этом антибактериальная активность гидрозоля Citrus-Ag сопоставима с действием антибиотика канамицина (рис. 3).

По отношению к штаммам грамположительных бактерий значение МИК синтезированных гидрогелей составляет 0,02–0,81 мМ и зависит от типа пектина, входящего в состав нанокompозита (таблица). Так, наибольшее ингибирующее действие проявляют гидрогели, синтезированные на основе Пект(Citrus): МИК = 0,02–0,09 мМ. Следует отметить, что полученные значения

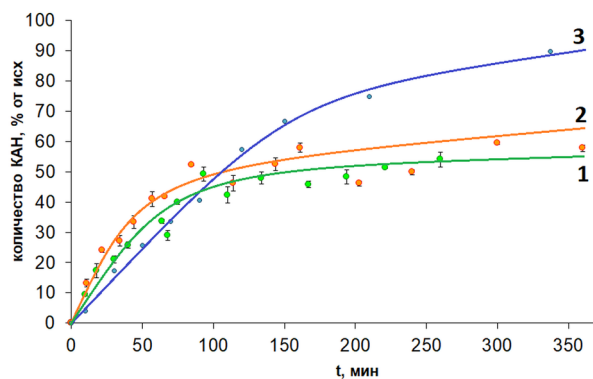


Рис. 2. Кинетика высвобождения канамицина из гидрогелей пектин-Ag (25 : 1) в ФСБ с pH 7,4 при 37 °C: 1 – Classic-Ag, 2 – Citrus-Ag, 3 – Amid-Ag

Fig. 2. Kinetics of kanamycin release from hydrogels in PBS with pH 7.4 at 37 °C: 1 – Classic-Ag (25 : 1), 2 – Citrus-Ag (25 : 1), 3 – Amid-Ag (25 : 1)

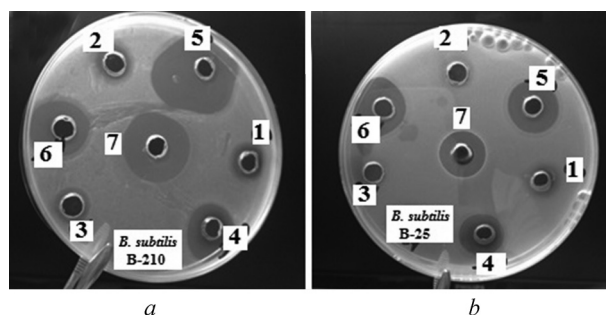


Рис. 3. Зоны ингибирования роста бактерий *B. subtilis* B-210 (a) и *B. subtilis* B-25 (b) синтезированными гидрозолями: 1 – Classic-Ag (10 : 1), 2 – Citrus-Ag (10 : 1), 3 – Amid-Ag (10 : 1), 4 – Classic-Ag (25 : 1), 5 – Citrus-Ag (25 : 1), 6 – Amid-Ag (25 : 1) и 7 – антибиотиком канамицином (1 мг/мл)

Fig. 3. Inhibition zones of the synthesized nanocomposites: 1 – Classic-Ag (10 : 1), 2 – Citrus-Ag (10 : 1), 3 – Amid-Ag (10 : 1), 4 – Classic-Ag (25 : 1), 5 – Citrus-Ag (25 : 1), 6 – Amid-Ag (25 : 1) and 7 – antibiotic kanamycin (1 mg/ml) against *B. subtilis* B-210 (a) and *B. subtilis* B-25 (b)

МИК для гидрогелей сопоставимы со значениями МИК (0,39–1,55 мМ) для исходных наноконструкций. Это свидетельствует о сохранении антибактериальной активности синтезированных частиц, входящих в состав гидрогеля.

МИК для гелей пектин-Ag (25 : 1), в том числе содержащих канамицин, в отношении штаммов грамотрицательных и грамположительных бактерий

Minimum inhibitory concentrations of pectin-Ag hydrogels (25 : 1) including kanamycin-containing, against gram-negative and gram-positive bacteria

Тип образца Sample	<i>B. subtilis</i> БИМ В-25		<i>B. pumilus</i> БИМ В-373		<i>B. subtilis</i> БИМ В-210		<i>B. pumilus</i> БИМ В-211		<i>E. coli</i> БИМ В-378	
	МИК канамици- на, мг/мл	МИК Ag, мМ	МИК канамици- на, мг/мл	МИК Ag, мМ	МИК канамици- на, мг/мл	МИК Ag, мМ	МИК канамици- на, мг/мл	МИК Ag, мМ	МИК канамици- на, мг/мл	МИК Ag, мМ
	MIC of kanamycin , mg/ml	MIC of Ag, mM	MIC of kanamycin, mg/ml	MIC of Ag, mM	MIC of kanamycin, mg/ml	MIC of Ag, mM	MIC of kanamycin, mg/ml	MIC of Ag, mM	MIC of kanamycin, mg/ml	MIC of Ag, mM
Канамицин	0,08	–	0,08	–	0,08	–	0,08	–	$2,6 \cdot 10^{-3}$	–
Гель Citrus-Ag	–	0,02	–	0,02	–	0,09	–	0,09	–	0,2
Гель Classic-Ag	–	0,18	–	0,18	–	0,39	–	0,39	–	0,2
Гель Amid-Ag	–	0,39	–	0,39	–	0,81	–	0,81	–	N/A
Гель Citrus-Ag + КАН	$5,6 \cdot 10^{-3}$	0,01	$5,6 \cdot 10^{-3}$	0,01	0,01	0,02	0,01	0,02	$6,0 \cdot 10^{-4}$	$1,0 \cdot 10^{-3}$
Гель Classic-Ag + КАН	0,025	0,025	0,025	0,025	0,05	0,05	0,05	0,05	$6,0 \cdot 10^{-4}$	$1,0 \cdot 10^{-3}$
Гель Amid-Ag + КАН	0,05	0,09	0,05	0,09	0,11	0,18	0,11	0,18	$6,0 \cdot 10^{-4}$	$1,0 \cdot 10^{-3}$

Грамотрицательные бактерии обладают сопоставимой со штаммами грамположительных бактерий чувствительностью к синтезированным на основе Classic-Ag и Citrus-Ag гидрогелям: значения МИК – 0,2 мМ (таблица). Однако для гидрогелей на основе Amid-Ag не зарегистрировано ингибирования роста штаммов *Pseudomonas aeruginosa* БИМ В-153 и *Escherichia coli* БИМ В-378.

Для гидрогелей, содержащих канамицин, по сравнению с исходным антибиотиком наблюдается увеличение диаметра зон ингибирования и значительное снижение значения МИК (таблица, рис. 4). Так, для штаммов грамположительных бактерий *B. subtilis* БИМ В-25 и *B. pumilus* БИМ В-373 значение МИК по канамицину, включенному в гель на основе Пект(Citrus), снижается на порядок по сравнению со значением МИК нативного канамицина. Аналогичный эффект уменьшения МИК по канамицину для этих образцов наблюдается и в отношении грамотрицательных бактерий *E. coli* БИМ В-378 (таблица).

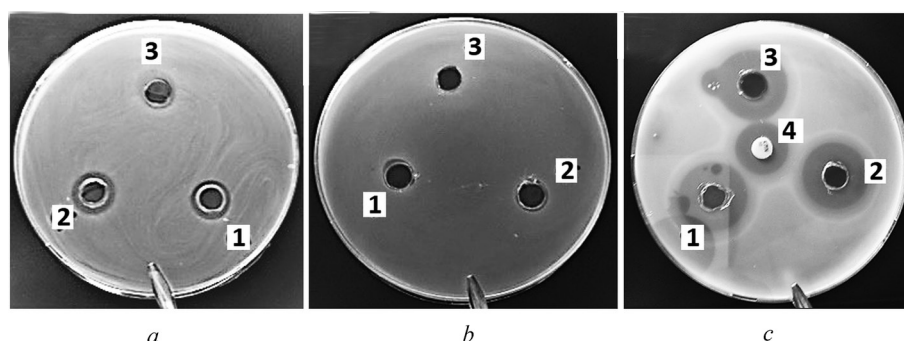


Рис. 4. Зоны ингибирования роста бактерий *E. coli* БИМ В-373 синтезированными гидрозолями (а), гидрогелями (b) и гидрогелями с канамицином (с): 1 – Classic-Ag, 2 – Citrus-Ag, 3 – Amid-Ag и 4 – антибиотиком канамицином (диск 30 мг/мл). Массовое соотношение пектин : Ag = 25 : 1

Fig. 4. Inhibition zones of the synthesized hydrosols (a), hydrogels (b) and kanamycin-containing hydrogels (c) against *E. coli* В-373: 1 – Classic-Ag, 2 – Citrus-Ag, 3 – Amid-Ag and 4 – antibiotic kanamycin (disk 30 mg/ml). Pectin : Ag = 25 : 1 mass ratio

Для гидрогелей, содержащих канамицин, по сравнению с исходными гелями в отношении грамтрицательных бактерий характерно значительное снижение МИК и по Ag^0 . Так, для всех типов гелей, содержащих канамицин, $МИК_{Ag} = 1,0 \cdot 10^{-3}$ мМ, что в 20 раз меньше, чем для исходных гидрогелей (таблица).

Таким образом, включение канамицина в гидрогели приводит к синергетическому антибактериальному эффекту. Причем в случае с гидрогелями **Citrus-Ag, содержащими канамицин, значительное уменьшение значения МИК как по Ag^0 , так и по канамицину указывает на возможный потенцированный синергизм.**

Заключение. Методом ионотропного желирования получены гидрогели на основе наноконъюгата пектин-Ag, обладающие собственной антибактериальной активностью и пригодные для включения до 70 мас. % канамицина. Показано, что синтезированные гидрогели обеспечивают не только пролонгированное высвобождение канамицина в физиологическом растворе, но и усиление его антибактериального действия за счет синергетического эффекта.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект № X16-057).

Acknowledgements. The work was supported by the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (Project no. X16-057).

Список использованных источников

1. Потиевский, Э. Г. Медицинские аспекты применения пектина / Э. Г. Потиевский, А. И. Новиков. – М.: Мед. книга, 2002.
2. Вальшев, А. В. Антимикробная активность пектинов и их производных / А. В. Вальшев // Бюллетень Оренбург. науч. центра УрО РАН. – 2013. – № 3. – 14 с.
3. Синтез и свойства наночастиц серебра: достижения и перспективы / Ю. А. Крутяков [и др.] // Успехи химии. – 2008. – Т. 77, № 3. – С. 242–269.
4. Coping with antibiotic resistance: combining nanoparticles with antibiotics and other antimicrobial agents / A. M. Allahverdiyev [et al.] // Expert Rev. Anti. Infect. Ther. – 2011. – Vol. 9, N 11. – P. 1035–1052. <https://doi.org/10.1586/eri.11.121>
5. Huh, A. J. “Nanoantibiotics”: a new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era / A. J. Huh, Y. J. Kwon // J. controlled release. – 2011. – Vol. 156, N 2. – P. 128–145. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.07.002>
6. Mechanistic Study of the Synergistic Antibacterial Activity of Combined Silver Nanoparticles and Common Antibiotics / H. Deng [et al.] // Environ. Sci. Technol. – 2016. – Vol. 50, N 16. – P. 8840–8848. <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b00998>
7. Получение и свойства наночастиц пектината кальция / А. Н. Красковский [и др.] // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2014. – № 1. – С. 51–56.
8. Исследование антибактериальной активности гидрозолей наноконъюгатов пектин-серебро и гидрогелей на их основе / Д. Т. Плотникова [и др.] // Молодежь в науке–2016: сб. материалов Междунар. конф. молодых ученых. – Минск: Беларуская навука, 2017. – С. 50–55.
9. Получение в водных растворах пектинов стабильных золей наночастиц серебра и их свойства / К. А. Al-Muhanna Muhanna [и др.] // Коллоидный журнал. – 2015. – Т. 77, № 6. – С. 677–684.
10. Черонис, Н. Микро- и полумикрометоды органической химии / Н. Черонис. – М., 1960. – 522 с.
11. Характеристика коллекционных термофильных бактерий рода *Geobacillus* / Е. И. Ладутько [и др.] // Микробные биотехнологии: фундаментальные и прикладные аспекты: сб. науч. тр. – Минск: Беларуская навука, 2016. – Т. 8. – С. 82–96.
12. Свойства воды в гелях гидрофильных полимеров / Н. Б. Ферапонтов [и др.] // Конденсированные среды и межфазные границы. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 208–214.
13. Hamidi, M. Hydrogel nanoparticles in drug delivery / M. Hamidi, A. Azadi, P. Rafiei // Adv. Drug Del. Rev. – 2008. – Vol. 60, N 15. – P. 1638–1649. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.08.002>
14. Peppas, N. A. Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release / N. A. Peppas, A. R. Khare // Adv. Drug Del. Rev. – 1993. – Vol. 11, N 1–2. – P. 1–35. [https://doi.org/10.1016/0169-409x\(93\)90025-y](https://doi.org/10.1016/0169-409x(93)90025-y)
15. Куликовская, В. И. Получение и свойства микрочастиц пектината кальция, содержащих мирамистин / В. И. Куликовская, Д. И. Егоров, В. Е. Агабеков // Докл. Нац. акад. наук Беларусі. – 2015. – Т. 59, № 6. – С. 62–66.

References

1. Potievskij Je. G., Novikov A. I. *Medical aspects of pectin application*. Moscow, Medicinskaya kniga Publ., 2002 (in Russian).
2. Valyshev A. V. Antimicrobial activity of pectins and their derivatives. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN [Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences]*, 2013, no. 3. 14 p. (in Russian).
3. Krutyakov Yu. A., Kudrinskiy A. A., Olenin A. Yu., Lisichkin G. V. Synthesis and properties of silver nanoparticles: advances and prospects. *Russian Chemical Reviews*, 2008, vol. 77 (3), pp. 233–257. <https://doi.org/10.1070/rc2008v077n03abeh003751>

4. Allahverdiyev A. M., Kon K. V., Abamor E. S., Bagirova M., Rafailovich M. Coping with antibiotic resistance: combining nanoparticles with antibiotics and other antimicrobial agents. *Expert review of anti-infective therapy*, 2011, vol. 9, no. 11, pp. 1035–1052. <https://doi.org/10.1586/eri.11.121>

5. Huh A. J., Kwon Y. J. “Nanoantibiotics”: a new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. *Journal of controlled release*, 2011, vol. 156, no. 2, pp. 128–145. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.07.002>

6. Deng H., McShan D., Zhang Y., Sinha S. S., Arslan Z., Ray P. C., Yu H. Mechanistic Study of the Synergistic Antibacterial Activity of Combined Silver Nanoparticles and Common Antibiotics. *Environmental Science and Technology*, 2016, vol. 50, no. 16, pp. 8840–8848. <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b00998>

7. Kraskouski A. N., Hileuskaya K. S., Kulikouskaya V. I., Agabekov V. E. Synthesis and properties of calcium pectinate nanoparticles. *Vestsi Natsyynal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Chemical Series*, 2014, no. 1, pp. 51–56 (in Russian).

8. Plotnikava D. T., Hileuskaya K. S., Kulikouskaya V. I., Novik G. I. The study of antibacterial activity of pectin-silver nanocomposites hydrozoles and hydrogeles. *Molodezh v nauke–2016: sbornik materialov Mezhdunarodnoj konferencii molodyh uchenykh [Youth in Science 2016: proceedings of the International Conference of Young Scientists]*. Minsk, Belaruskaya navuka Publ., 2017, pp. 50–55 (in Russian).

9. Al-Muhanna M. K. A., Hileuskaya K. S., Kulikouskaya V. I., Kraskouski A. N., Agabekov V. E. Preparation of stable sols of silver nanoparticles in aqueous pectin solutions and properties of the sols. *Colloid Journal*, 2015, vol. 77, no. 6, pp. 677–684. <https://doi.org/10.1134/s1061933x15060022>

10. Cheronis N. D. *Technique of Organic Chemistry, Vol. VI: Micro and semimicro methods*. New York, London, Interscience Publishers Inc., 1954. 628 p.

11. Ladutska A. I., Novik G. I., Smirnova M. V., Kalinina A. N. Characterization of collection thermophilic bacteria from genus *Geobacillus*. *Mikrobnye biotekhnologii: fundamental'nye i prikladnye aspekty: sbornik nauchnykh trudov [Microbial biotechnologies: fundamental and applied aspects: a collection of scientific papers]*. Minsk, Belaruskaya navuka Publ., 2016, vol. 8, pp. 82–96 (in Russian).

12. Ferapontov N. B., Vdovina S. N., Gagarin A. N., Strusovskaya N. L., Tokmachev M. G. Water properties in hydrophylic polymer gels. *Kondensirovannye sredy i mezhfaznye granitsy [Condensed Matter and Interphases]*, 2011, vol. 13, no. 2, pp. 208–214 (in Russian).

13. Hamidi M., Azadi A., Rafiei P. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2008, vol. 60, no. 15, pp. 1638–1649. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.08.002>

14. Peppas N. A., Khare A. R. Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1993, vol. 11, no. 1–2, pp. 1–35. [https://doi.org/10.1016/0169-409x\(93\)90025-y](https://doi.org/10.1016/0169-409x(93)90025-y)

15. Kulikouskaya V. I., Egorov D. I., Agabekov V. E. Fabrication and properties of miramistin-containing calcium pectinate microparticles. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2015, vol. 59, no. 6, pp. 62–66 (in Russian).

Информация об авторах

Гилевская Ксения Сергеевна – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: k_hilevskay@mail.ru.

Красковский Александр Николаевич – мл. науч. сотрудник. Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: aleks.kraskovsky@gmail.com.

Ладутько Елена Ивановна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт микробиологии НАН Беларуси (ул. Купревича, 2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: ladutko_elena@mail.ru.

Новик Галина Ивановна – канд. биол. наук, заведующая лабораторией. Институт микробиологии НАН Беларуси (ул. Купревича, 2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: galina_novik@mbio.bas-net.by.

Агабеков Владимир Енокович – академик, д-р хим. наук, профессор, директор. Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: mixa@ichnm.basnet.by.

Information about the authors

Hileuskaya Kseniya Sergeevna – Ph. D. (Chemistry), Senior researcher. Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus (36, F. Skoryna Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: k_hilevskay@mail.ru.

Kraskouski Aliaksandr Nikolaevich – Junior researcher. Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus (36, F. Skoryna Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: aleks.kraskovsky@gmail.com.

Ladutska Alena Ivanovna – Ph. D. (Biology), Leading Researcher. Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus (2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ladutko_elena@mail.ru.

Novik Galina Ivanovna – Ph. D. (Biology), Head of the Laboratory. Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus (2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: galina_novik@mbio.bas-net.by.

Agabekov Vladimir Enokovich – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor, Director. Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus (36, F. Skoryna Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mixa@ichnm.basnet.by.