

УДК 616-001.4-002.3-089:546.47

О.Я. Попадюк

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ НАНООКСИДУ ЦИНКУ В ЛІКУВАННІ ГНІЙНИХ РАН

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»
вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

Ivano-Frankivsk National Medical University
Halytska str., 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine
e-mail: olegpopadyuk@yandex.ru

Ключові слова: місцеве лікування, гнійні рани, нанооксид цинку, хірургія
Key words: topical treatment, purulent wounds, zinc nano oxide, surgery

Реферат. Перспективы применения нанооксида цинка в лечении гнойных ран. Попадюк О.Я. Хирургическая инфекция представляет собой сложную проблему в современной медицинской практике. Распространенность хирургической инфекции, новые штаммы микроорганизмов и их устойчивость к антибиотикотерапии, неудовлетворительные результаты лечения ран, недостаточная чувствительность микроорганизмов к общепотребительным средствам антисептики диктуют необходимость поиска новых методов и средств лечения в хирургии ран. В статье приведен обзор отечественной и зарубежной литературы по возможности решения проблемы эффективного местного лечения гнойных ран путем изучения и внедрения нанотехнологий в современной медицине. Исследователи многих стран мира начинают применять наночастицы и разработки по нанотехнологиям в различных областях науки и медицины, с целью синтеза новых лекарственных средств и вакцин, в частности применение нанооксидов цинка, как высокоэффективного местного антисептика, является нетоксичным для клеток организма человека при очень низких, но достаточных для антибактериального действия концентрациях. Небольшие размеры и большая площадь поверхности в отношении объема повышает эффективность взаимодействия наночастиц с микробами, а именно делает вероятным широкий спектр их антимикробной активности. Наночастицы на основе металлов, в силу их биологических и физико-химических свойств, перспективны как противомикробные препараты и могут быть использованы для решения многих проблем в области наномедицины и хирургии в частности. Изучение и применение нанооксидов цинка в препаратах многонаправленного местного действия позволит обеспечить высокоэффективную борьбу с патогенными микроорганизмами в ране.

Abstract. Prospects of zinc nano oxide application in the treatment of purulent wounds. Popadyuk O.Ya. Surgical infection is a difficult problem in modern medical practice. Prevalence of surgical infection, new strains of microorganisms and their resistance to antibiotics, poor outcomes of wound treatment, lack of sensitivity of microorganisms to commonly used antiseptics necessitate the search for the new methods and means of treatment in wound surgery. This article provides an overview of domestic and foreign literature on the possibility of solving the problem of effective local treatment of purulent wounds through the study and implementation of nanotechnology in modern medicine. Researchers around the world are beginning to use nanoparticles and developments of nanotechnology in various fields of science and medicine to synthesize new drugs and vaccines, including zinc nano oxide usage as a highly effective local antiseptic that is non-toxic to the cells of the human body at very low, concentrations but with sufficient antibacterial action. Small sizes and large surface area relatively to volume increases efficiency of interaction of nanoparticles with germs and makes it probable a wide range of antimicrobial activity. Nanoparticles on metals base due to their biological and physical-chemical properties are perspective antibacterial agents and may be used to solve many problems in nanomedicine and surgery in particular. Study and application of zinc nano oxide in preparations of multidirectional local action will ensure high effective defense against pathogenic microorganisms in the wound.

Хірургічна інфекція є складною проблемою сучасної медичної практики, яка безпосередньо пов'язана з розвитком гнійно-запальних захворювань та ускладнень після оперативних втручань. Їх виникнення значною мірою погіршує результати лікування, призводить до значних економічних втрат та погіршує якість життя пацієнтів [1, 2, 3, 16].

Гострі гнійно-запальні захворювання виникають внаслідок інфікування ран пацієнтів хірургічних стаціонарів умовно-патогенними мікроорганізмами, такими як: E. Coli (71,86%), S. Epidermidis (49,64% від загальної кількості грампозитивних бактерій), S. Aureus (33,45%), Klebsiella spp. (11,05 %) та іншими, що зумовлено наявністю хронічних, ендогенних інфекцій,

більшість нозологічних форм яких мають певну характерну локалізацію [3].

Незважаючи на досягнення сучасної хірургії, розвиток технологій, появу нових та застосування відомих місцевих протимікробних засобів, не вдалося досягти бажаного результату. Нерациональне застосування антибіотиків, антисептиків для профілактики та боротьби з інфекцією в рані призвело до підвищення темпів еволюції умовно-патогенних мікроорганізмів і суттєвих змін етіологічної структури збудників хірургічної інфекції. Щоденне застосування антибіотиків, нітрофуранів, сульфамідів та інших груп препаратів викликало селективний ефект, який характеризується формуванням, інтенсивним розповсюдженням резистентних до лікарських антимікробних засобів штамів мікроорганізмів. Ці штами мають високу здатність адаптуватись до умов стаціонарів завдяки адгезивним, конкурентноздатним і вірулентним властивостям [1, 3].

Поширеність хірургічної інфекції, нові штами мікроорганізмів та їх стійкість до антибіотикотерапії, незадовільні результати лікування ран, недостатня чутливість мікроорганізмів до загальнозвживаних засобів антисептики диктують необхідність пошуку нових методів та засобів лікування у хірургії ран. Патогенетично обґрунтованим методом місцевого лікування ран у першій фазі раневого процесу є застосування комбінованих препаратів, що здійснюють комплексну (антимікробну, сорбційну та місцевоанестезуючу) дію на рану. Саме тому розробка дослідження та впровадження нових лікарських засобів багатонаправленої дії з високоефективними антисептичними властивостями є надзвичайно актуальними та невирішеними проблемами [1].

Дослідники багатьох країн світу починають застосовувати наночастинки та розробки з нанотехнології у різних галузях науки та медицини з метою синтезу нових лікарських засобів та вакцин [2].

У багатьох дослідженнях експериментально показано наявність у частинок з нанорозмірами кращих фізичних, фізико-хімічних, біологічних та фармакологічних властивостей порівняно з частинками більших розмірів. Малі розміри дозволяють наночастинкам потрапляти безпосередньо у клітину через отвори клітинних мембрани та розподілятися по всьому організму. Важливою особливістю наночастинок має бути їхня безпечність для людини й навколошнього середовища. Однозначною відповіді на це питання на сьогодні поки ще немає. Наночастинки легко проникають через мембрани й можуть накопичуватися в паренхіматозних органах (пе-

чинка, серце, нирки) та можуть виявляти як лікувальну дію, так і побічні реакції. Перед вченими різних спеціальностей постало завдання більш ґрунтовно вивчити як позитивні властивості наночастинок – продуктів нанотехнологій, так і можливу негативну дію їх на організм людини і на зовнішнє середовище з метою передження таких впливів [2].

Невеликі розміри і велика площа поверхні у відношенні до об'єму підвищують ефективність взаємодії наночастинок з мікробами, а саме робить їх широким спектром їх антимікробної активності. Наночастинки металів з антимікробною активністю можуть бути нанесені на певні поверхні та застосовані для очищення (знезараження) води, входячи до складу синтетичних тканин, біомедичних і хірургічних засобів, пристройів харчової промисловості та елементів упаковки [17].

Крім того, композиційні матеріали і полімери, отримані з використанням металевих наночастинок, мають перевагу у застосуванні через їх кращі антимікробні властивості. Серед різних оксидів металів, які вивчені на предмет їх антибактеріальної активності, наночастинки оксиду цинку були визнані високоефективними. Вони мають високу стабільність у різних умовах обробки та відносно низьку токсичність для організму, а поєднання з потужними антимікробними властивостями сприяє їх застосуванню у ролі антимікробних засобів [15].

Багато досліджень показали, що деякі наночастинки оксидів металів, таких, як nano ZnO, мають вибіркову ефективну дію по відношенню до бактерій і демонструють мінімальний вплив на клітини тканин людини та тварин. Проведені дослідження показали, що наночастинки ZnO є нетоксичними і біологічно сумісними, тому були використані як носії препаратів та інгредієнтів косметики тощо [6, 8, 9, 14, 18, 19].

Антимікробна активність наночастинок оксиду цинку була вивчена щодо штамів кишкової палички, сальмонели та інших бактерій. Наведені вище результати показують, що наночастинки ZnO можуть знайти застосування в боротьбі з патогенними бактеріями та для інгібування їх росту. Саме тому вважають, що ці наночастинки можуть застосовуватись як ефективні засоби збереження та знезараження сільськогосподарської продукції та продуктів харчування. Наночастинки оксиду цинку мають переваги перед наночастинками срібла, а саме: низьку собівартість виробництва, білий колір та високу здатністю блокувати проникнення ультрафіолетових променів [4, 10, 14, 21].

Нанесені на бавовняну тканину наночастинки оксиду цинку показали відмінні антибактеріальні властивості щодо золотистого стафілококу [7].

Є кілька механізмів, які були запропоновані, щоб пояснити антибактеріальну активність наночастинки ZnO. Перекис водню, приєднаний на поверхні ZnO, розглядається як ефективний засіб для інгібування бактеріального росту. Передбачається, що зі зменшенням розміру частинок порошку оксиду цинку їх кількість на одиницю об'єму суспензії збільшується і відповідно збільшується сумарна площа їх поверхні, що дозволяє перенести більше перекису водню [12].

Іншим можливим механізмом антибактеріальних властивостей наночастинок ZnO є вивільнення іонів Zn^{2+} , які можуть викликати пошкодження мембрани клітин і взаємодіяти з її внутрішньоклітинними структурами. Вважається, що наночастинки ZnO руйнують ліпіди і білки в мембрахах бактеріальних клітин, у результаті чого відбувається вихід внутрішньоклітинного вмісту і зрештою – загибель бактеріальної клітини [4, 18, 19].

Нанооксид цинку та нанооксид міді, у зв'язку з їх antimікробними властивостями, на цей час включені до складу різних медичних перпаратів і засобів догляду за шкірою. Так, наприклад, порошок ZnO є активним інгредієнтом для дерматологічного застосування у структурі кремів, лосьйонів та мазей [20].

За даними літературних джерел науковцями проведено експериментальне визначення антибактеріальних властивостей шести наночастинок оксидів металів - MgO, TiO₂, Al₂O₃, CuO, SeO₂ і ZnO. Дослідження проводили на найбільш поширеніх штамах бактерій: золотистий стафілокок (*Staphylococcus Aureus*), штам кишкової палички (*Escherichia coli*), епідермальний стафілокок (*Staphylococcus epidermidis*), стрептокок (*Streptococcus pyogenes*), ентерокок фекальний (*Enterococcus faecalis*). У результаті досліджень встановлено, що наночастинки ZnO є набагато ефективнішими засобами для боротьби з ростом різних мікроорганізмів. Крім того, попередні дослідження показують, що чим менше розмір часток, тим більша ефективність при інгібуванні росту бактерій. Наночастинки ZnO (середній діаметр часток - 12 нм) можуть уповільнити зростання бактерій у результаті дезорганізації їхньої стінки та подальшому накопиченні наночастинок у цитоплазмі клітин [19].

Очевидно, що наночастинки на основі металів, у силу їх біологічних і фізико-хімічних властивостей, перспективні як протимікробні препарати. Вони можуть бути використані для

вирішення ряду проблем в галузі наномедицини та медицини зокрема. Але слід пам'ятати, що вони можуть викликати несприятливі біологічні ефекти на клітинному й субклітинному рівнях. Таке вивчення біологічної активності на предмет придатності до застосування наночастинок проводилось в експериментальних моделях на тваринах [11, 17].

Встановлено, що метали та оксиди металів, такі як ZnO, як відомо, можуть бути токсичними для людини при відносно високих концентраціях, але вони не токсичні при дуже низьких концентраціях, достатніх для антибактеріальної дії [13].

У цілому попередні результати показують, що наночастинки ZnO при зовнішньому застосуванні мають хороші антибактеріальні властивості навіть при невеликих концентраціях [22].

Затримки загоєння ран можуть бути спричинені супутніми захворюваннями (цукровий діабет, хронічні периферійні васкулопатії і імунологічні захворювання), що призводить до порушення відповідних процесів метаболізму та підвищення токсичних речовин у рані або розвитку інфекційних захворювань, що підтримують запальні процеси в рані. Саме усунення чи зменшення дії цих факторів, ефективна боротьба з патогенними мікроорганізмами у рані сприяє швидкому її загоєнню та покращанню стану пацієнта [2, 5, 20].

Враховуючи вищепередані дані, слід сказати, що нанотехнології у медицині та поєднанні зі знаннями на клітинному й субклітинному рівні впливають на фактори, що уповільнюють загоєння ран, тим самим відкривають широкі можливості для поліпшення догляду за раною та процесами її загоєння. Наночастки можуть не тільки прискорити загоєння ран, вбиваючи бактерії, але й прискорити ангіогенез і відновлення тканин.

ВИСНОВКИ

1. Вивчення унікальних характеристик та властивостей наночастинок дозволить розробити нові надсучасні технології у медицині.
2. Створення нових антисептических лікувальних засобів комплексної місцевої дії суттєво покращить профілактику та лікування інфікованих ран у хірургії.
3. Вивчення та застосування нанооксиду цинку у препаратах багатонаправленої місцевої дії дозволить забезпечити високоефективну боротьбу з патогенними мікроорганізмами у рані.
4. Комплексне експериментальне вивчення властивостей наночастинок та впровадження їх у лікування гнійних ран є важливим та пріоритетним завданням сучасної хірургії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Велігоцький М.М. Сучасні методи в лікуванні хворих з гнійними рановими процесами / М.М. Велігоцький, І.Є. Бугаков // Укр. журнал хірургії. – 2009. – № 1. – С. 22-23.
2. Чекман І.С. Наночастинки: властивості та перспективи застосування / І.С. Чекман // Укр. біохім. журнал. – 2009. – Т. 81, № 1. – С. 122-129.
3. Штанюк Є.А. Етіологія гнійно-запальних захворювань, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами в інфекційній лікарні / Є.А. Штанюк, О.М. Остапенко, В.В. Мінухін // Теоретична і експерим. медицина. – 2011. - № 4 (53). – С. 9-12.
4. Antibacterial activities of zinc oxide nanoparticles against Escherichia coli O157:H7. / Y. Liu, L. He, A. Mustapha, H. Li [et al.] // J.Appl.Microbiol. – 2009. – Vol. 107. – P. 1193–1201.
5. Antibacterial activityof ZnO nanoparticle suspensions on a broad spectrum of microorganisms / N. Jones, R. Binata, T. Koodali [et al.] // FEMS Microbiol Lett. – 2008. – Vol. 279. – P. 71–76.
6. Cytotoxicity of CeO₂ nanoparticles for Escherichia coli physico-chemical insight of the cytotoxicity-mechanism / A. Thill, O. Zeyons, O. Spalla, F. Chauvat [et al.] // Environ. Sci. Technol. – 2006. – Vol. 40. – P. 6151–6156.
7. Dastjerdi R. A review on the application of inorganic nanostructured materials in the modification of textiles: focus on anti-microbial properties / R. Dastjerdi, M. Montazer // Colloids Surf. B Biointerfaces. – 2010. – Vol. 79. – P. 5–18.
8. Hierarchical shelled ZnO structures made of bunched nanowire arrays / P. Jiang, J.J. Zhou, H.F. Fang, C.Y. Wang [et al.] // Adv. Funct. Mater. – 2007. – N17. – P. 1303–1310.
9. Investigation into the antibacterial behaviour of suspensions of ZnO nanoparticles (zno nanofluids) / L.L. Zhang, Y.H. Jiang, Y.L. Ding, M. Povey [et al.] // J. Nanopart. Res. – 2007. – Vol. 9. – P. 479–489.
10. Jiang W. Bacterial toxicity comparison between nano- and micro-scaled oxide particles / W. Jiang, H. Mashayekhi, B. Xing // Environ.Pollut. – 2009. – Vol. 157. – P. 1619–1625.
11. Martínez F.E. Structure and properties of Zn-Al-Cu alloy reinforced with alumina particles / F.E. Martínez, J. Negrete, V.G. Torres // Mater. Des. – 2003. – Vol. 24. – P. 281–286.
12. Modifying of cotton fabric surface with nano-ZnO multilayer films by layer-by-layer deposition method / S.S. Uğur, M. Sarışık, A.H. Aktaş, M.C. Uçar [et al.] // Nanoscale Res. Lett. – 2010. – Vol. 5. – P. 1204–1210.
13. Perturbational profiling of nanomaterial biologic activity / S.Y. Shaw, E.C. Westly, M.J. Pittet, A. Subramanian // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2008. – Vol. 105. – P. 7387–7392.
14. Selective toxicity of zinc oxide nanoparticles to prokaryotic and eukaryotic systems / K.M. Reddy, K. Feris, J. Bell, D.G. Wingett [et al.] // Appl. Phys. lett.-2007. – Vol. 90. – P. 2139021–2139023.
15. Stoimenov P.K. Metal oxide nanoparticles as bactericidal agents / P.K. Stoimenov // Langmuir. – 2002. – N18. – P. 6679–6686.
16. Synthesis, characterization, and evaluation of antimicrobial and cytotoxic effect of silver and titanium nanoparticles / F.M. Gutierrez, P.L. Olive, A. Banuelos [et al.] // Nanomedicine. – 2010. - N6. – P. 681–688.
17. Toxicity of silver nanoparticles in zebrafish models / P.V. Asharani, Y.L. Wu, Z. Gong, S. Valiyaveettil // Nanotechnology. – 2008. – N 19. – P. 255102–255110.
18. Toxicological effect of ZnO nanoparticles based on bacteria / Z. Huang, X. Zheng, D. Yan [et al.] // Langmuir. – 2008. – Vol. 24, N 8. – P. 4140–4144.
19. Toxicological impact studies based on Escherichia coli bacteria in ultrafine ZnO nanoparticles colloidal medium / R. Brayner, R. Ferrari-Iliou, N. Brivois, S. Djediat [et al.] // Nano Lett. – 2006. – N 6. – P. 866–870.
20. Yamamoto O. Influence of particle size on the antibacterial activity of zinc oxide / O. Yamamoto // Int. J. Inorg. Mater. – 2001 – N 3. – P. 643–646.
21. Zhou J. Dissolving behavior and stability of ZnO wires in biofluids: a study on biodegradability and biocompatibility of ZnO nanostructures / J. Zhou, N. Xu, Z.L. Wang // Adv. Mater. – 2006. – N18. – P. 2432–2435.
22. Zinc oxide protects cultured enterocytes from the damage induced by E. Coli / M. Roselli, A. Finamore, I. Garaguso [et al.] // J. Nutr. – 2003. – Vol. 133. – P. 4077–4082.

REFERENCES

1. Veligoc'kyj MM, Bugakov IJe. [Modern methods in the treatment of patients with purulent wound healing]. Ukrai'n's'kyj Zhurnal Hirurgii'. 2009;1:22-23. Ukrainian.
2. Chekman IS. [Nanoparticles: Properties and prospects of use]. Ukr. biohim. zhurn. 2009.81(1):122-9. Ukrainian.
3. Shtanjuk JeA, Ostapenko OM, Minuhin VV. [The etiology of inflammatory diseases caused by opportunistic microorganisms in the infectious diseases hospital]. Teoretichna i eksperimental'na medycyna. 2011;4(53):9-12. Ukrainian.
4. Liu Y, He L, Mustapha A, Li H, Hu ZQ. Antibacterial activities of zinc oxide nanoparticles against Escherichia coli O157:H7. J. Appl. Microbiol. 2009;107:1193–201.
5. Jones N, Binata R, Koodali T. Antibacterial activityof ZnO nanoparticle suspensions on a broad spectrum of microorganisms. FEMS Microbiol Lett. 2008;279:71–6.
6. Thill A, Zeyons O, Spalla O, Chauvat F. Cytotoxicity of CeO₂ nanoparticles for Escherichia coli physico-chemical insight of the cytotoxicitymechanism. Environ. Sci. Technol. 2006;40:6151–6.

7. Dastjerdi R, Montazer M. A review on the application of inorganic nanostructured materials in the modification of textiles: focus on anti-microbial properties. *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2010;79(1):5–18.
8. Jiang P, Zhou JJ, Fang HF, Wang CY, Wang ZL, Xie SS. Hierarchical shelled ZnO structures made of bunched nanowire arrays. *Adv. Funct. Mater.* 2007;17:1303–10.
9. Zhang LL, Jiang YH, Ding YL, Povey M, York D. Investigation into the antibacterial behaviour of suspensions of ZnO nanoparticles (zno nanofluids). *J. Nanopart. Res.* 2007;9:479–89.
10. Jiang W, Mashayekhi H, Xing B. Bacterial toxicity comparison between nano- and micro-scaled oxide particles. *Environ. Pollut.* 2009;157:1619–25.
11. Martínez FE, Negrete J, Torres VG. Structure and properties of Zn-Al-Cu alloy reinforced with alumina particles. *Mater Des.* 2003;24:281–6.
12. Uğur SS, Sarıışık M, Aktaş AH, Uçar MC, Erden E. Modifying of cotton fabric surface with nano-ZnO multilayer films by layer-by-layer deposition method, *Nanoscale Res. Lett.* 2010;5:1204–10.
13. Shaw SY, Westly EC, Pittet MJ, Subramanian A. Perturbational profiling of nanomaterial biologic activity. *Proc Natl Acad Sci.* 2008;105:7387–92.
14. Reddy KM, Feris K, Bell J, Wingett DG, Hanley C, Punnoose A. Selective toxicity of zinc oxide nanoparticles to prokaryotic and eukaryotic systems, *Appl. Phys. Lett.* 2007;90:2139021–3 (213902).
15. Stoimenov PK. Metal oxide nanoparticles as bactericidal agents. *Langmuir.* 2002;18:6679–86.
16. Gutierrez FM, Olive PL, Banuelos A. Synthesis, characterization, and evaluation of antimicrobial and cytotoxic effect of silver and titanium nanoparticles. *Nanomedicine.* 2010;6:681–8.
17. Asharani PV, Wu YL, Gong Z, Valiyaveettil S. Toxicity of silver nanoparticles in zebrafish models. *Nanotechnology.* 2008;19:255102–10.
18. Huang Z, Zheng X, Yan D. Toxicological effect of ZnO nanoparticles based on bacteria. *Langmuir.* 2008;24(8):4140–4.
19. Brayner R, Ferari-Iliou R, Brivois N, Djediat S, Benedetti MF, Fiévet F. Toxicological impact studies based on Escherichia coli bacteria in ultrafine ZnO nanoparticles colloidal medium, *Nano Lett.* 2006;6: 866–70.
20. Yamamoto O. Influence of particle size on the antibacterial activity of zinc oxide. *Int. J. Inorg. Mater.* 2001;3:643–6.
21. Zhou J, Xu N, Wang ZL. Dissolving behavior and stability of ZnO wires in biofluids: a study on biodegradability and biocompatibility of ZnO nanostructures. *Adv. Mater.* 2006;18:2432–5.
22. Roselli M, Finamore A, Garaguso I, Britti MS, Mengheri E. Zinc oxide protects cultured enterocytes from the damage induced by Escherichia coli. *J. Nutr.* 2003;133(12):4077–82.

Стаття надійшла до редакції
12.08.2014



УДК 616-093:579.264:579.852.1:579.861

Д.О. Степанський

АНТАГОНІСТИЧНА АКТИВНІСТЬ АУТОСИМБІОНТІВ *A. VIRIDANS*, *B. SUBTILIS* ТА ЇХ ПРОБІОТИЧНОЇ АСОЦІАЦІЇ ДО УМОВНО-ПАТОГЕННОЇ МІКРОФЛОРИ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології
(зав. - к. мед .н., доц. Д.О. Степанський)
пл. Жовтнева, 4, Дніпропетровськ 49000, Україна
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"
Department of Microbiology, virology, immunology and epidemiology
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: sd801@yandex.ru

Ключові слова: аутосимбіонти, антагоністична активність, аерококи

Key words: *autosimbiotons, antagonist activity, Aerococcus*

Реферат. Антагонистическая активность аутосимбионтов *A. viridans*, *B. subtilis* и их пробиотической ассоциации к условно-патогенной микрофлоре. Степанский Д.А. В работе представлены данные изучения антагонистических свойств биоассоциантов *A.viridans* и штамма *B.subtilis* 3 по отношению к патогенной и