

О. М. Важнича, Н. О. Боброва, О. В. Ганчо, Г. А. Лобань

Наночастинки срібла: антибактеріальні та антифунгальні властивості

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Ключові слова: наночастинки, срібло, антибактеріальна дія, протигрибкова дія

Незважаючи на швидкий прогрес у створенні лікарських препаратів і розвитку фармацевтичних технологій, інфекційні захворювання, викликані бактеріями, продовжують залишатися однією з найбільших проблем охорони здоров'я в усьому світі, вражаючи мільйони людей щорічно [1]. Майже всі мікроорганізми здатні протистояти фармакотерапевтичним втручанням завдяки швидкій еволюції генетичних механізмів, що веде до формування резистентності та викликає необхідність перегляду стратегії й тактики застосування антибіотиків [2]. На сучасному етапі змінилися вимоги не тільки до антибіотиків, а й до антисептичних препаратів, які мають бути потужними, тривало діючими, активними проти резистентних штамів мікроорганізмів і при цьому не порушувати мікробіоценоз шкіри, особливо стабільність резидентної популяції мікробів [3]. Водночас великі фармацевтичні компанії втрачають інтерес до розробки нових протимікробних засобів, переводять свої капіталовкладення в набагато вигідніші дослідження, що зменшує появу нових хіміотерапевтиків та антисептиків на фармацевтичному ринку [4].

Нові нетрадиційні рішення потрібні для подолання таких проблем. У цьому зв'язку інтерес викликають розробки на основі нанотехнологій [5, 6]. Як відомо, фізико-хімічні та біологічні властивості наночастинок (НЧ) відрізняються від їхніх макроаналогів за рахунок збільшення хімічного потенціалу, великої питомої поверхні та, як наслідок, високої проникаючої здатності та адсорбційної активності [7]. Така модифікація властивостей забезпечує

високий ушкоджуючий ефект НЧ тих речовин, які в звичайному стані мають антимікробну активність, причому виразність протимікробних ефектів залежить від технології синтезу частинок, їхнього розміру, хімічної природи покриття, стабільності отриманих систем, виду мікроорганізму тощо [8].

Серед перспективних засобів на ринку нових протимікробних агентів, пов'язаних із нанотехнологіями, одну з перших позицій посідають НЧ срібла, які мають широкий діапазон антибактеріальної, протівірусної та протипаразитарної активності за досить рентабельних процесів синтезу [9–12]. Наносрібло інтенсивно вивчається в усьому світі, тим не менш, багато важливих питань щодо цих НЧ залишаються відкритими. До них належать молекулярні механізми, що регулюють взаємодію з мікробною клітиною, фізико-хімічні параметри, які лежать в основі їхньої токсичності для прокариотів, відсутність стандартизованих методів і матеріалів для промислового одержання, а також невизначеність у загальній стратегії розвитку та застосування антибактеріальних препаратів на основі НЧ срібла.

У цьому огляді ми аналізуємо експериментальні дані щодо одержання антибактеріальних і протигрибкових ефектів НЧ срібла з метою визначення, принаймні частково, їхнього місця серед інших препаратів срібла та перспективності розвитку цих частинок як антисептичних засобів майбутнього.

Слід відмітити, що застосування срібла має давню традицію й проаналізовано в багатьох працях [13, 14]. Як лікарські препарати використовують солі, оксиди, хелатні та органічні сполуки срібла, а також його аквазолі [14]. Аквазолі срібла, по суті, можна

розглядати як нанорідини, котрі містять НЧ цього металу у великому розведенні, але для науково-дослідної роботи на світовому ринку пропонуються дисперсії НЧ срібла з чітко визначеними розмірами, концентрацією та стабілізуючими речовинами. Зокрема, всесвітньо відома компанія Sigma-Aldrich пропонує понад 20 видів таких дисперсій [15].

Розглядаючи протимікробні властивості наносрібла, необхідно насамперед встановити, яким чином вони залежать від способу одержання та фізико-хімічних характеристик НЧ. Срібні НЧ мають розміри менші за 100 нм і містять 20–15 000 атомів срібла. Їх одержують різними методами, але найкращий метод для подальшого медичного застосування заснований на короткому електричному розряді між двома срібними електродами в деіонізованій воді [16]. Досліджуючи дію НЧ срібла, одержаних електролітичним шляхом, спостерігали більшу бактерицидну дію на грамнегативні бактерії, причому вплив на *E. coli* таких частинок був сильніший, ніж НЧ срібла, одержаних шляхом позаклітинного синтезу з сухим листям *Pongamia pinnata* [17].

Значна кількість методів одержання НЧ срібла, використаних для подальшого визначення протимікробної активності, ґрунтується на хімічних методах одержання [18–22]. Наприклад, було вивчено антимікробні властивості НЧ срібла в стабілізованих розчинах і в композиційній системі на основі високодисперсного кремнезему [18]. У цій роботі досліджено розчини НЧ срібла, одержаних шляхом хімічного відновлення нітрату срібла борогідратом натрію і стабілізованих додецилсульфатом натрію та полівінілпіролідом (ПВП) за середнього розміру частинок 8–12 нм та концентрації срібла 0,0016–0,0004 %. Визначаючи їхню активність стосовно штамів стафілококу, кишкової палички та *C. albicans* у рідких середовищах, автори встановили високу антимікробну активність як у непокритих НЧ срібла, так і в композитних частинок проти всіх тест-культур, але чутли-

вість стафілококів виявилася найменшою, а чутливість *C. albicans* – найбільшою. Дещо нижча активність композитних НЧ у цій роботі була пояснена тим, що частина активних груп срібла витрачається на взаємодію зі стабілізуючими агентами.

Розглядаючи НЧ срібла, які одержані в тій самій хімічній реакції з борогідратом натрію і стабілізовані ПВП, спостерігали бактерицидну дію стосовно *S. aureus* та *E. coli*. Автори пояснили це вивільненням іонів срібла із ПВП завдяки наявності аміногруп у структурі цього полімеру, які сприяють обміну катіонів срібла на катіони гідрогену. Однак у даному випадку мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) для *S. aureus* була меншою, ніж для *E. coli* [19].

Описано антибактеріальну активність срібних НЧ малого розміру (6–10 нм), синтезованих шляхом хімічного відновлення в гідрофільному середовищі і стабілізованих монтморілонітом разом з хітозаном [20]. При цьому показано, що в диск-дифузійному методі з використанням агару *Mueller Hinton* такі композитні НЧ виявили високу активність проти грампозитивних (*S. aureus* та метицилін-резистентний *S. aureus*) і грамнегативних (*E. coli*, *E. coli* O157:H7 та *P. aeruginosa*) бактерій.

НЧ срібла на поверхні кристалів гексаніобату калію мали бактерицидну дію проти *E. coli*, причому ця дія була пов'язана саме з НЧ срібла, а не з іонами срібла, які знаходилися всередині кристалів, і зростала зі зменшенням розміру НЧ. Це дозволило припустити, що частинки різного розміру по-різному взаємодіють з клітинною стінкою бактерій [21].

Здатність обмежувати формування біоплівки була визначена в НЧ срібла стосовно кількох клінічно значущих патогенів, включаючи *P. aeruginosa* [22]. Значне зменшення кількості колонієутворюючих одиниць спостерігали при концентрації наносрібла 100 мг/мл і турбулентному режимі культивування, пригнічувався ріст бактерій і утворення екзополісахаридного матриксу в мікробів-колонізаторів біоплівки на поверхні полікарбонатних мембран. Це дослідження з'ясовує корисність НЧ

срібла як антибактеріальних засобів у захисті від інфекцій, опосередкованих утворенням біоплівки.

Ще один шлях для одержання НЧ срібла – електронно-променева технологія й осадження в неорганічні (наприклад, кристали натрію хлориду) та органічні (наприклад, ПВП) матриці [23]. У такий спосіб можна одержати значні кількості порошкоподібного конденсату наносрібла, що робить зазначену технологію перспективною для промислового використання в поєднанні з адекватними методами стандартизації виготовлених НЧ. Після солюбілізації та стабілізації такі НЧ також демонструють суттєву антибактеріальну активність стосовно еталонних штамів мікроорганізмів [24].

Останнім часом набувають поширення екологічні методи синтезу НЧ срібла з використанням мікроорганізмів та (або) екстрактів з біологічної сировини (green synthesis) [25–29]. Зокрема, описаний спосіб одержання НЧ срібла за допомогою екстракту *Chrysanthemum indicum* зі значною протимікробною активністю щодо *K. pneumoniae*, *E. coli* та *P. aeruginosa* [25]. НЧ, одержані з нітрату срібла за допомогою водного екстракту з лишайника *Parmotrema praesorediosum* і досліджені проти 8 видів мікроорганізмів за допомогою дискдифузійного методу, також виявляли переважну активність проти грамнегативних бактерій [26]. Використання в «зеленому синтезі» екстракту гриба «чага» (*Inonotus obliquus*) дало можливість одержати НЧ срібла (14–35 нм), які не тільки були активні проти грамположитивних та грамнегативних мікроорганізмів, а й мали антиоксидантні властивості та антипроліферативну дію стосовно клітин раку [27]. Шляхом біосинтезу також були одержані НЧ срібла, покриті поліфенолами (конденсованими танінами) з плодів *Piper longum*, які за протимікробною дією перевершували вихідний рослинний екстракт і додатково мали антиоксидантні властивості [28]. Наведені дані свідчать, що покриття срібних НЧ природними агентами не тільки зберігає їхній протимікробний потенціал, а й надає їм

додаткові ефекти, які можуть стати в нагоді для подолання токсичності наносрібла, яка лімітує його клінічне застосування.

Пригнічення розвитку мікроорганізмів за допомогою НЧ срібла супроводжується ефектом післядії. Існує ґрунтовна робота з розробки рецептури антимікробного гелю, який містить НЧ срібла (7–20 нм), синтезовані з використанням біостабілізації [29]. У цьому дослідженні повідомляється, що МІК і мінімальна бактерицидна концентрація (МБК) таких НЧ проти стандартних еталонних культур, а також проти мікроорганізмів з множинною резистентністю становили 0,78–6,25 мкг/мл і 12,5 мкг/мл відповідно, а грамнегативні бактерії ушкоджувалися сильніше, ніж грамположитивні. Ефект післядії, тобто час, протягом якого зростання бактерій залишається пригніченим після короткого впливу протимікробного агента, варіював залежно від типу мікроорганізму і становив від 10,5 год для *P. aeruginosa* до 1,3–1,6 год для *Staphylococcus sp.* та *C. albicans*.

НЧ срібла виявились активними не тільки проти еталонних штамів мікроорганізмів, а й проти бактерій ротової порожнини [30]. Описано, що композитні НЧ на основі лактози, хітозану і наносрібла мали антибактеріальну активність у серійних розведеннях культур *S. mitis*, *S. mutans* та *S. oralis*, одержаних на різних фазах формування біоплівки та зі зразків слини. Стосовно вільно розташованих бактерій композитні НЧ срібла показали бактерицидний ефект для всіх штамів при 0,1 %, крім *S. mitis ATCC 6249*, який інгібувався на один ступінь менше. При сформованій біоплівці НЧ при значенні 0,2 % були здатні інгібувати ріст бактерій як у фазі супернатанта, так і зрілої біоплівки. Для *S. mitis ATCC 6249* концентрація інгібування біоплівки становила 0,1 %. У субінгібуючих концентраціях НЧ залежно до концентрації зменшували адгезію стрептококів на поверхні полістиролу, що вказує на перспективність НЧ срібла з певним покриттям для запобігання утворення біоплівки на поверхні емалі зубів.

Нині, коли третина населення світу інфікована туберкульозом, а множинно резистентні форми цього захворювання дають високу летальність, НЧ срібла досліджуються як альтернатива існуючим засобам для лікування цієї інфекції. На клінічних ізолятах показано, що НЧ срібла, покриті бичачим сироватковим альбуміном, діють як потужний протитуберкульозний засіб [31]. Біогенні НЧ срібла впливали на внутрішньоклітинно розташовані мікобактерії, причому *M. smegmatis* були більш сприйнятливі до наносрібла порівняно з *M. marinum*, а ефект проти *M. smegmatis* підсилювався в поєднанні з відомим туберкулостатиком рифампіцином [32].

Як бачимо, незалежно від способу одержання, НЧ срібла мають високу батерицидну активність, хоча більшість дослідників єдині в тому, що чутливість грамнегативних та грампозитивних мікроорганізмів до наносрібла неоднакова і виразніша в представників грамнегативних видів.

Відома виключно висока активність срібла, особливо в нанокристалічній формі, щодо різноманітних патогенних та умовно патогенних грибів [33, 34]. НЧ срібла показали високу протирибкову активність (50 % інгібування при 75 мкг/мл з протирибковим індексом 55,5 % проти *Aspergillus niger* і МІК 25 мкг/мл проти *C. albicans*) [29]. Описано, що існує залежність чутливості дріжджоподібних грибків до наносрібла від фази зростання [35]. Зокрема, розвиток дріжджових клітин пригнічувався дією іонів срібла і наносріблом у фазі лінійного росту. Однак при збільшенні чисельності клітин на стадії логарифмічного зростання протирибковий ефект іонів срібла був значно слабше і носив фунгістатичний характер, тоді як у присутності кластерів срібла – фунгіцидний. Уважають, що механізм фунгіцидної дії НЧ срібла подібний до взаємодії іонного срібла з клітинною стінкою грибів, зокрема *C. albicans*, та полягає в необоротному зв'язуванні з цистеїновим залишком, який містить тіолову групу в ізомеразі фосфоманози, перериває синтез стінок клітини і, у свою

чергу, веде до втрати незамінних поживних речовин і загибелі.

Наносрібло не тільки справляє протимікробний ефект, а й виявляє синергізм з іншими антибіотиками та антисептиками. Описано, що активність НЧ срібла значно зростала в присутності коричневого альдегіду – рослинної речовини з антисептичними властивостями [36]. При цьому спостерігали аддикцію проти всіх бактеріальних штамів, у тому числі проти спороутворюючих *B. cereus* та *C. perfringens*, відомих своєю стійкістю. Бактерицидна дія була дуже швидкою.

Кон'югація НЧ срібла з бацитрацином А та поліміксином Е створювала додаткові антибактеріальні можливості проти грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів: відбувалося 10-разове збільшення бактерицидної активності без виникнення резистентності бактерій [37]. Функціоналізовані мембранотропними антибіотиками НЧ викликали дезорганізацію бактеріальної мембрани та виток цитоплазматичного вмісту.

Синергетичний потенціал НЧ срібла (8–12 нм), синтезованих за участю *Acinetobacter*, щодо 14 антибіотиків проти 7 патогенів визначали методами дискдифузії, мікророзведень і МБК [38]. Найвищий синергізм відмічався з ванкоміцином для *E. aerogenes*, коли спостерігалось збільшення зони інгібування в 3,8 разу після додавання НЧ разом з цим препаратом. При експозиції НЧ срібла з антибіотиками знижувалася МІК. Цікаво, що *A. baumannii* з множинною лікарською стійкістю під впливом наносрібла набувала чутливості до антибіотиків, крім цефалоспоринов. Аналогічним чином поведився й стійкий до ванкоміцину штам *S. mutans*, що свідчить про те, що біогенні НЧ срібла діють синергічно з β-лактамами антибіотиками.

Синергічність дії наносрібла з антибіотиками, особливо з інгібіторами синтезу клітинної стінки, підтверджено й в іншому дослідженні, де показано, що НЧ срібла, синтезовані з використанням екстракту *Trichoderma viride* (5–40 нм), не тільки активні проти грампозитивних та грамнега-

тивних бактерій, а й підсилюють ефект ампіциліну, канаміцину, еритроміцину та хлорамфеніколу з максимальним підвищенням активності ампіциліну [39]. Водночас існують й протилежні факти: при комбінуванні біологічно стабілізованих НЧ срібла з антибіотиками спостерігали не тільки синергічні (цефтазидим) та аддитивні ефекти (стрептоміцин, канаміцин, поліміксин), а й антагоністичні (хлорамфенікол) [29].

Виходячи із структури НЧ срібла, виникає питання, що саме діє на бактерії та гриби при їхній експозиції з дисперсіями наносрібла – іони цього металу, кластери атомів срібла чи системи срібло-кисень. Більшість авторів вважають, що відбувається вивільнення іонів срібла з НЧ, які й справляють протимікробну дію [17, 18]. Разом з цим припускають, що системи срібло-кисень-вода можуть відігравати велику роль у реалізації бактерицидних властивостей розбавлених колоїдних розчинів та нанорідин срібла, оскільки в біологічно активних аквазолях срібла, де виявляються частинки розміром 20–30 нм та субструктурою з атомних кластерів (5–7 нм), присутні оксиди та (або) гідроксиди срібла [40].

Ці висновки узгоджуються з результатами аналізу НЧ срібла, осаджених у кристали натрію хлориду електронно-променевим випаровуванням і конденсацією у вакуумі [41]. Хоча в даному випадку НЧ срібла знаходяться не в колоїдному розчині, а являють собою конденсат. Вони містять поряд із сріблом системи срібло-кисень, можливо у вигляді плівки на поверхні кластерів зеро-валентного срібла. Однак, як і в попередньому випадку, рідкі дисперсні системи на основі зазначених НЧ є активними протимікробними агентами [42].

Відаючи належне ролі іонів срібла, вивільнених з НЧ, зазначають, що дія наносрібла не тотожна дії іонів з солі срібла, можливо за існуючої різниці їхньої доставки в клітини мішені [42]. Зокрема, вплив іонів срібла на кишкову паличку характеризувався зміною експресії 188 генів (відповідальних за білки теплового шоку, які пов'язані з гомеостазом міді, заліза і сульфату та

інших). Крім того, іони срібла індукували окисно-відновний стрес, пов'язаний з багаторазовим підвищенням активності гена-регулятора транскрипції *soxS*. Водночас срібло (або його іони), вивільнене з НЧ, індукувало зміни регулювання 379 генів, причому 309 генів були однозначно регульовані тільки НЧ срібла. Коли досліджували шляхи відгуку геному кишкової палички на різні НЧ срібла порівняно з сріблом нітратом, то виявили, що лише в одному випадку (для частинок з розміром 10 нм, покритих цитратом натрію) такий шлях був статистично подібний до такого в іонів срібла з його солі.

Антибактеріальна дія НЧ срібла значною мірою залежить від їхнього розміру та поверхневих характеристик [43]. При застосуванні НЧ з однаковим цитратним покриттям менший розмір частинок асоціювався з більшою розчинністю іонів срібла та його токсичністю для *E. coli*. Водночас відгук мікроорганізму на НЧ срібла, що вкриті поліетиленіміном, більше нагадував такий при застосуванні інших катіонних НЧ, які не містять срібла. Висновок щодо важливості стану поверхні НЧ срібла для їхньої протимікробної дії підкріплюється дослідженням синергічного бактерицидного ефекту наносрібла та ультрафіолетового випромінювання [44]. Цей ефект був подібний до результату обробки НЧ пероксидом водню і пов'язаний з тим, що НЧ з окисненою поверхнею вивільняють більше іонів срібла, які взаємодіють із сульфгідрильними групами молекул у клітинах бактерій. Провідна роль поверхневих контактів у реалізації антибактеріальної активності НЧ срібла підтверджується й тим, що відокремлення бактеріальних клітин мембраною, непроникною для таких частинок, суттєво редукувало зазначену дію [45].

Антибактеріальна дія наносрібла є не тільки розмір-залежною, а й залежною від виду досліджуваного мікроорганізму. Це видно з наведених вище робіт [18, 19, 21, 22, 29], а також із дослідження, у якому НЧ срібла розміром 5, 15 та 55 нм піддавали бактеріоло-

гічному аналізу із визначенням зон та кривих інгібування росту, а також кількості колоній для *E. coli*, *S. aureus* та *B. subtilis* [46]. На відміну від більшості робіт у цьому дослідженні грам-позитивні бактерії були більш чутливі до наносрібла, причому серед них *B. subtilis* виявила найвищу чутливість як в окремії, так і в змішаній культурі. Це корелювало з тим, що втрата цукрів через ушкоджену мембрану була найбільшою в *B. subtilis* поміж трьох досліджених видів мікроорганізмів. Зазначають також, що *P. aeruginosa* має високу чутливість до наносрібла завдяки притаманній їй тенденції до посиленого контакту з НЧ срібла [45].

Розходження в ступені чутливості до наносрібла грамнегативної та грам-позитивної мікрофлори автори пояснюють особливостями будови клітинної оболонки [47]. Грамнегативні бактерії мають більш тонку клітинну стінку, що включає бімолекулярний шар пептидоглікану і не містить тейхоївої кислоти. Наявність у зовнішній мембрані фосфоліпідного бішару, полісахаридів і ліпополісахариднопротеїнового комплексу, а в периплазмі – ферментів (рибонуклеази, фосфатази, пеніцилінази та інших) робить грамнегативні бактерії уразливими мішенями для срібла. Водночас грам-позитивні бактерії, зокрема *S. aureus*, мають простіше організовану, але потужнішу клітинну стінку, що складається з множинних шарів пептидоглікану, які включають унікальні полімери тейхоївих кислот і слугують основним каркасом мікробної клітини. Ферменти, які містять тіолові групи, розташовані в цитоплазматичній мембрані, що знаходиться під потужним шаром пептидоглікану (муреїну). Тому інактивація сульфгідрильних груп іонами або кластерами срібла слабша та «розтягнута» у часі порівняно з їхньою дією на грамнегативні бактерії [48].

При аналізі антибактеріальної та протигрибкової активності НЧ срібла не можна залишити поза увагою їхній первинний фармакологічний ефект у мікробній клітині. Оскільки його, принаймні частково, зумовлюють

утворені іони срібла, вочевидь, мають місце такі процеси, притаманні іншим препаратам срібла, як взаємодія з тіоловими групами пептидогліканів клітинної стінки бактерій та білками мембран, що визначає лізис мікробних клітин [49]. Іони срібла також можуть взаємодіяти з бактеріальною ДНК і порушувати її реплікацію та синтез білків.

Крім відомих аспектів механізмів протимікробної дії НЧ срібла, зумовлених вивільненими іонами срібла, описано й нові механізми. Зокрема, це стосується протигрибкової дії. Вважають, що вона пов'язана не тільки з порушеннями проникності клітинної стінки внаслідок взаємодії наносрібла з тіоловими групами ферментів [35], а й виникає за рахунок індукції апоптозу підвищеною кількістю гідроксильних радикалів, продукція яких посилюється при обробці грибів (*C. albicans*) НЧ срібла [50].

Описуючи протимікробні ефекти НЧ срібла, зазвичай акцентують увагу на можливості їхнього застосування у випадках антибіотико-резистентної інфекції [51], однак існують і механізми бактеріальної адаптації та захисту мікробів від дії самого наносрібла [52]. Продемонстровано, що позаклітинні полімерні речовини, які продукуються бактеріями, утворюють бар'єр, який запобігає проникненню іонів срібла всередину клітини й зменшує його ефект. Іони срібла знову відновлюються до НЧ, які іммобілізуються полімерним позаклітинним матриксом, що здійснюється за участю геміацетильних груп цукрів.

Отже, незалежно від способу одержання НЧ срібла мають протимікробну, насамперед, антибактеріальну та протигрибкову дію, виразність якої залежить від розміру, характеру покриття та стану поверхні. Така дія зумовлюється вивільненням іонів срібла, але характеризується певною специфічністю, що визначається формуванням наночастинково-клітинного інтерфейсу. Дані літератури переконливо свідчать, що антибактеріальні ефекти наносрібла сильніше виявляються стосовно грамнегативної

мікрофлори, поширюються на біо-фільм- та споруутворюючі штами, а також на мікроорганізми з множинною резистентністю до антибіотиків. Характерний синергізм з антибіотиками, особливо інгібіторами синтезу клітинної стінки та препаратами, що порушують структуру клітинної мембрани, вочевидь, зумовлюється спрямуванням впливу НЧ срібла на ті самі морфофункціональні утворення бактерій, але за різних точок прикладання дії. Як

бачимо, навіть короткий аналіз літературних джерел показує, що існує широка експериментальна база для створення нових протимікробних засобів на основі НЧ срібла. Стандартизація методів дослідження з метою порівняння результатів і виділення лідерних наноконпозицій на основі срібла, а також подальше вивчення співвідношення користь/риск таких НЧ для макроорганізму може стимулювати прогрес у даній сфері.

1. Global trends in emerging infectious diseases / K. E. Jones, N. G. Patel, M. A. Levy [et al.] // *Nature*. – 2008. – V. 451, № 7171. – P. 990–993.
2. Киричек Л. Т. Антибиотики в современной химиотерапии / Л. Т. Киричек // *Международный медицинский журнал*. – 2003. – № 1. – С. 118–121.
3. Антисептики у профілактиці і лікуванні інфекцій / Г. К. Палій, Т. О. Ковет, В. Г. Палій [та ін.]. – К. : Здоров'я, 1997. – 201 с.
4. Фещенко Ю. И. Рациональная антибиотикотерапия больных с инфекциями нижних дыхательных путей / Ю. И. Фещенко, А. Я. Дзюблик // II Міжнародний конгрес з антиінфекційної хіміотерапії, 10–11 грудня 2009 року, Київ : матеріали конгресу. – Український пульмонологічний журнал. – 2009. – № 4. – С. 5–8.
5. Pelgrift R. Y. Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance / R. Y. Pelgrift, A. J. Friedman // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2013. – V. 65, № 13. – 14. – P. 1803–1815.
6. Ульберг З. Нанотехнології в медицині: роль колоїдно-хімічних процесів / З. Ульберг, Т. Грузіна, О. Карпов // *Вісник НАН України*. – 2008. – № 8. – С. 28–41.
7. Методические подходы к оценке безопасности наноматериалов / Г. Г. Онищенко, А. И. Арчаков, В. В. Бессонов [и др.] // *Гигиена и санитария*. – 2007. – № 6. – С. 3–10.
8. Бактерицидные и каталитические свойства стабильных металлических наночастиц в обратных мицеллах / Е. М. Егорова, А. А. Ревина, Т. Н. Ростовщикова [и др.] // *Вестник Московского университета. Сер. 2. Химия*. – 2001. – Т. 42, № 5. – С. 332–338.
9. Губин С. П. Наночастицы благородных металлов и материалы на их основе / С. П. Губин, Г. Ю. Юрков, Н. А. Катаева. – М. : ИОНХ РАН, 2006. – 155 с.
10. Чекман І. С. Нанонаука: перспективи наукових досліджень / І. С. Чекман // *Наука та інновації*. – 2009. – Т. 5, № 3. – С. 89–93.
11. Chopra I. The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: useful development or cause for concern? / I. Chopra // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2007. – V. 59, №4. – P. 587–590.
12. Rizzello L. Nanotechnology tools for antibacterial materials / L. Rizzello, R. Cingolani, P. P. Pompa // *Nanomedicine (Lond)*. – 2013. – V. 8, № 5. – P. 807–821.
13. Серебро в медицине / [Благитко Е. М., Бурмистров В. А., Колесников А. П. и др.]. – Новосибирск : Наука-центр, 2004. – 256 с.
14. Препарати срібла: вчора, сьогодні і завтра / О. Б. Щербаков, Г. І. Корчак, О. В. Сурмашева [та ін.] // *Фармацевтичний журнал*. – 2006. – № 5. – С. 45–57.
15. Sigma-Aldrich Online Catalog [Electronic resource]. – Regimen of access : www.sigmaaldrich.com/catalog/AdvancedSearchPage.do
16. Разрядно-импульсные системы производства нанокolloидных растворов биологически активных металлов методом объемного электроискрового диспергирования / А. А. Щерба, С. Н. Захарченко, К. Г. Лопатыко [и др.] // *Праці ІЕД НАНУ*. – 2010. – Вип. 26. – С. 152–160.
17. Theivasanthi T. Studies of silver nanoparticles effects on microorganisms / T. Theivasanthi, M. Alagar // *Ann. Biol. Res.* – 2011. – V. 2, № 3. – P. 82–87.
18. Антимикробная активность наночастиц серебра в стабилизированных растворах и в композиционной системе на основе высокодисперсного кремнезема / А. М. Сердюк, А. И. Мищенко, Е. В. Сурмашева [и др.] // *Профілактична медицина*. – 2009. – № 4. – С. 12–17.
19. Synthesis and characterization of silver nanoparticles for antibacterial activity / B. Sadeghi, M. Jamali, Sh. Kia [et al.] // *Int. J. Nano. Dim.* – 2010. – V. 1, № 2. – P. 119–124.
20. Synthesis and characterization of silver/montmorillonite/chitosan bionanocomposites by chemical reduction method and their antibacterial activity / K. Shameli, M. Bin Ahmad, M. Zargar [et al.] // *Int. J. Nanomedicine*. – 2011. – V. 6. – P. 271–284.
21. Selective synthesis of silver nanoparticles onto potassium hexaniobate: structural organisation with bactericidal properties / E. de Souza, J.M. Silva, M. Pastorello [et al.] // *Chemphyschem*. – 2013. – V. 14, № 18. – P. 4075–4083.

22. Anti-biofilm activity of silver nanoparticles against different microorganisms / Martinez-Gutierrez F., Voegli L., Agostinho A. [et al.] // *Biofouling*. – 2013. – V. 29, № 6. – P. 651–660.
23. Мовчан Б. А. Электронно-лучевая нанотехнология и новые материалы в медицине – первые шаги / Мовчан Б. А. // *Вісник фармакології та фармації*. – 2007. – № 12. – С. 5–13.
24. Антибактериальна активність нового фармацевтичного інгредієнта – наноконпозиції срібла / Б. О. Мовчан, І. С. Чекман, С. Б. Білоус [та ін.] // *Профілактична медицина*. – 2014. – № 1–2. – С. 7–14.
25. Rapid green synthesis of silver nanoparticles from *Chrysanthemum indicum* L and its antibacterial and cytotoxic effects: an *in vitro* study / S. Arokiyaraj, M. V. Arasu, S. Vincent [et al.] // *Int. J. Nanomedicine*. – 2014. – V. 9. – P. 379–388.
26. Synthesis of silver nanoparticles with antibacterial activity using the lichen *Parmotrema praesorediosum* / Mie R., Samsudin M.W., Din L.B. [et al.] // *Int J. Nanomedicine*. – 2014. – V. 9. – P. 121–127.
27. Mycosynthesis: Antibacterial, antioxidant and antiproliferative activities of silver nanoparticles synthesized from *Inonotus obliquus* (Chaga mushroom) extract / P. C. Nagajyothi, T. V. Sreekanth, J. I. Lee J [et al.] // *Photochem. Photobiol. B*. – 2013. – V. 130. – P. 299–304.
28. Evaluation of antioxidant, antibacterial and cytotoxic effects of green synthesized silver nanoparticles by *Piper longum* fruit / N. J. Reddy, D. Nagoor Vali, M. Rani [et al.] // *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* – 2014. – V. 34. – P. 115–122.
29. Silver nanoparticles in therapeutics: development of an antimicrobial gel formulation for topical use / J. Jain, S. Arora, J. M. Rajwade [et al.] // *Mol. Pharm.* – 2009. – V. 66, № 5. – P. 1388–1401.
30. The effect of a silver nanoparticle polysaccharide system on streptococcal and saliva-derived biofilms / M. Di Giulio, S. Di Bartolomeo, E. Di Campli [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – V. 14, № 7. – P. 13615–13625.
31. Nature-inspired novel drug design paradigm using nanosilver: efficacy on multi-drug-resistant clinical isolates of tuberculosis / D. Seth, S. R. Choudhury, S. Pradhan [et al.] // *Curr. Microbiol.* – 2011. – V. 62, № 3. – P. 715–726.
32. Cationic antimicrobial peptides and biogenic silver nanoparticles kill mycobacteria without eliciting DNA damage and cytotoxicity in mouse macrophages / S. Mohanty, P. Jena, R. Mehta [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2013. – V. 57, № 8. – P. 3688–3698.
33. Некоторые особенности воздействия кластерного серебра на дрожжевые клетки *Candida albicans* / А. А. Ревина, Е. К. Баранова, А. Л. Мулюкин [и др.] // *Исследовано в России*. – 2005. – С. 1403–1409 [Электронный ресурс]. – Режим доступа к журн.: <http://www.zhurnal.ape.relam.ru/articles/2005/139.pdf>.
34. Андрейчин М. А. Таємнича хвороба Моргелонів / М. А. Андрейчин, В. В. Бігуняк, В. В. Дем'яненко // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. – 2010. – № 5–6. – С. 5–10.
35. Mechanism of irreversible inactivation of phosphomannose isomerases by silver ions and flazacine / T. N. Wells, P. Scully, G. Paravicini [et al.] // *Biochemistry*. – 1995. – V. 34, № 24. – P. 7896–7903.
36. Synergistic action of cinnamaldehyde with silver nanoparticles against spore-forming bacteria: a case for judicious use of silver nanoparticles for antibacterial applications / I. N. Ghosh, S. D. Patil, T. K. Sharma [et al.] // *Int. J. Nanomedicine*. – 2013. – V. 8. – P. 4721–4731.
37. Bioconjugated nanoparticles for attachment and penetration into pathogenic bacteria / L. Mei, Z. Lu, W. Zhang [et al.] // *Biomaterials*. – 2013. – V. 34, № 38. – P. 10328–10337.
38. Synthesis, optimization, and characterization of silver nanoparticles from *Acinetobacter calcoaceticus* and their enhanced antibacterial activity when combined with antibiotics / R. Singh, P. Wagh, S. Wadhvani [et al.] // *Int. J. Nanomedicine*. – 2013. – V. 8. – P. 4277–4290.
39. Biogenic synthesis of silver nanoparticles and their synergistic effect with antibiotics: a study against gram-positive and gram-negative bacteria / A. M. Fayaz, K. Balaji, M. Girilal [et al.] // *Nanomedicine*. – 2010. – V. 6, № 1. – P. 103–109.
40. Ultradilute Ag-aquasols with extraordinary bactericidal properties: role of the system Ag-O-H₂O / R. Roy, M. R. Hoover, A. S. Bhalla [et al.] // *Mat. Res. Innovations*. – 2007. – V. 11, № 1. – P. 3–18.
41. Пат. 92556 Україна, МПК В82В 3/00, С23С 14/24, С23С 14/54. Спосіб одержання наночастинок системи метал-кисень із заданим складом електронно-променевим випаровуванням і конденсацією у вакуумі / Б. Є. Патон, Б. О. Мовчан, Ю. А. Курапов, К. Ю. Яковчук. Опубл. 10.11.10, бюл. № 21.
42. Silver nanoparticle enhanced silver ion stress response in *Escherichia coli* K12 / J. S. McQuillan, H. G. Infante, E. Stokes [et al.] // *Nanotoxicology*. – 2012. – V. 6. – P. 857–866.
43. Chernousova S. Silver as antibacterial agent: ion, nanoparticle, and metal / S. Chernousova, M. Eppe // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2013. – V. 52, № 6. – P. 1636–1653.
44. Zhao X. Synergistic bactericidal effect by combined exposure to Ag nanoparticles and UVA / X. Zhao, T. Toyooka, Y. Ibuki // *Sci. Total. Environ.* – 2013. – V. 458–460. – P. 54–62.
45. Particle-cell contact enhances antibacterial activity of silver nanoparticles / O. Bondarenko, A. Ivask, A. Kakinen [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – V. 8, № 5. – e64060 [Electronic resource]. – Regimen to access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3667828/>
46. Highly selective antibacterial activities of silver nanoparticles against *Bacillus subtilis* / J. Li, K. Rong, H. Zhao [et al.] // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2013. – V. 13, № 10. – P. 6806–6813.

47. Микробиология и иммунология для стоматологов / Р. Дж. Ламонт, М. С. Лантц, Р. А. Берне, Д. Дж. Лебланк / [под ред. В. К. Леонтьева] ; пер. с англ. Смирнова И. В. – М. : Практическая медицина, 2010. – 504 с.
48. *Sondi I.* Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on *E. coli* as a model for Gram-negative bacteria / I. Sondi, B. Salopek-Sondi // *J. Colloid Interface Sc.* – 2004. – V. 275, № 1. – P. 177–182.
49. Silver nanoparticles are broad-spectrum bactericidal and virucidal compounds / H. H. Lara, E. N. Garza-Treviño, L. [et al.] // *J. Nanobiotechnology.* – 2011. – V. 9. – 30 [Electronic resource]. – Regimen of access; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3199605/>
50. Silver nanoparticles induce apoptotic cell death in *Candida albicans* through the increase of hydroxyl radicals / I. S. Hwang, J. Lee, J. H. Hwang [et al.] // *FEBS J.* – 2012. – V. 279, № 7. – P. 1327–1338.
51. Silver nanoparticles: the powerful nanoweapon against multidrug-resistant bacteria / M. K. Rai, S. D. Deshmukh, A. P. Ingle [et al.] // *J. Appl. Microbiol.* – 2012. – V. 112, № 5. – P. 841–852.
52. *Kang F.* Microbial extracellular polymeric substances reduce Ag (+) to silver nanoparticles and antagonize bactericidal activity / F. Kang, P. J. Alvarez, D. Zhu // *Environ. Sci. Technol.* – 2014. – V. 48, № 1. – P. 316–322.

Е. М. Важничая, Н. А. Боброва, О. В. Ганчо, Г. А. Лобань
Наночастицы серебра: антибактериальные и антифунгальные свойства

Представлен обзор литературы, в котором показано, что, независимо от способа получения, наночастицы (НЧ) серебра обладают антибактериальным и противогрибковым действием, выраженность которого зависит от размера, характера покрытия и состояния поверхности. Такое действие обусловлено высвобождением ионов серебра и определяется формированием интерфейса между НЧ и клеткой. Антибактериальные эффекты наносеребра сильнее проявляются в отношении грамотрицательной микрофлоры, распространяются на биофильм- и спорообразующие штаммы, а также на микроорганизмы с множественной резистентностью к антибиотикам. Характерный синергизм с антибиотиками, особенно ингибиторами синтеза клеточной стенки и препаратами, нарушающими структуру клеточной мембраны, очевидно, обусловлен направленностью влияния НЧ серебра на те же морфофункциональные образования бактерий, но при разных точках приложения действия.

Ключевые слова: наночастицы, серебро, антибактериальное действие, противогрибковое действие

Ye. M. Vazhnichaya, N. A. Bobrova, O. V. Hancho, G. A. Loban
Silver nanoparticles: antibacterial and antifungal properties

This review presents data on silver nanoparticles (NPs) antibacterial and antifungal activity, potency of which depends on the particle size, nature and condition of NP's surface coating. The action is due to release of silver ions and determined by the formation NP-cell interface. Examples of antibacterial action of silver NPs obtained in different ways (chemical reduction of silver nitrate, electron beam technology, and «green synthesis») are given. It is shown that such effect is inherent to NPs with different coatings, including polyvinylpyrrolidone, sodium dodecyl sulfate, chitosan, or polyphenols of plant origin. With this, coating of silver NPs by natural agents not only keeps their antimicrobial potential, but also provides them with additional effects (e.g., antioxidant) that may be useful in overcome of nanosilver toxicity, limiting its clinical application. Antibacterial effects of nanosilver are more pronounced in relation to gram-negative microorganisms (*K. pneumoniae*, *E. coli* and *P. aeruginosa*), applicable to biofilm- (*P. aeruginosa*) and spore-forming strains, as well as bacteria with multiple resistance to antibiotics. Silver NPs act as powerful anti-tubercular agent and *M. smegmatis* is more susceptible to them as compared to *M. marinum*. High activity of silver NPs is registered against pathogenic and opportunistic fungi (*Aspergillus niger*, *C. albicans*). Inhibition of microbial growth by using of silver NPs is accompanied by aftereffect observed for *P. aeruginosa*, *Staphylococcus sp.* and *C. albicans*. Characteristic synergy with antibiotics, especially cell wall synthesis inhibitors and drugs violating the structure of cell membrane is obviously due to the influence of silver NPs on the same morpho-functional parts of bacteria, but at different points of application. So, even a brief analysis of the literature shows that there is a broad experimental basis for the development of new antimicrobial agents based on silver NPs. Standardization of research methods to compare the results and to choose the leaders between coated silver NPs with evaluation of benefits and risks of such NPs for the organism would stimulate further progress in this area.

Key words: nanoparticles, silver, antibacterial, antifungal activity

Надійшла: 19.03.2014 р.

Контактна особа: Важничая Олена Митрофанівна, доктор медичних наук, професор, кафедра експериментальної та клінічної фармакології, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». Тел.: +38 0 66 634 72 73. Електронна пошта: vazhnichaya@ukr.net