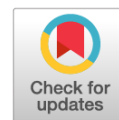


Научный обзор

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ635890>

EDN: WIZXYC



Применение наночастиц серебра в медицине: плюсы и минусы. Преимущества композитов наночастиц серебра с органическими антибактериальными субстанциями и биосовместимыми полимерами

Е.В. Владимирова, О.В. Шамова

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Развитие резистентности бактерий к применяемым в клинической практике препаратам является серьезной проблемой современной медицины. Наночастицы в настоящее время широко используются в различных отраслях промышленности, а также в медицине. Антибактериальный потенциал наночастиц серебра обширен и распространяется на грамотрицательные и грамположительные бактерии, включая мультирезистентные штаммы, в том числе в составе бактериальных биопленок. Установлено, что наночастицы серебра имеют множественные мишени антимикробного действия, вследствие чего развитие микробной резистентности к ним затруднено. Кроме того, для серебра описаны другие виды биологической активности: ранозаживляющая, противовоспалительная, противоопухолевая. Однако, несмотря на несомненные достоинства этих наноматериалов, до сих пор остаются и проблемы с их применением в медицине, связанные с некоторым нежелательным влиянием на живые объекты. Столь разнообразные биологические свойства, а также потенциальная токсичность наночастиц серебра определяются размером и формой наночастиц, способом их синтеза и видом стабилизирующего агента. В данном обзоре приводится информация по способам модификации наночастиц серебра антибактериальными соединениями, такими как антибиотики, антимикробные пептиды, которые демонстрируют синергические и аддитивные воздействия против патогенных бактерий при использовании в комбинации с наночастицами, а при создании комплексов повышают антимикробную активность и обеспечивают стабильность наночастиц. Поэтому композиты наночастиц серебра с органическими антибактериальными препаратами и биосовместимыми полимерами могут рассматриваться как перспективная основа для создания новых эффективных антибактериальных препаратов, лишенных нежелательных свойств.

Ключевые слова: наночастицы серебра; антимикробные пептиды; антибиотики; резистентность; антимикробная активность; цитотоксичность; медицинское применение.

Как цитировать

Владимирова Е.В., Шамова О.В. Применение наночастиц серебра в медицине: плюсы и минусы. Преимущества композитов наночастиц серебра с органическими антибактериальными субстанциями и биосовместимыми полимерами // Медицинский академический журнал. 2025. Т. 25. № 3. С. 5–21. DOI: 10.17816/MAJ635890 EDN: WIZXYC

Review

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ635890>

EDN: WIZXYC

Advantages and Disadvantages of Using Silver Nanoparticles in Medicine. Benefits of Silver Nanoparticle Composites With Organic Antibacterial Substances and Biocompatible Polymers

Elizaveta V. Vladimirova, Olga V. Shamova

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The development of bacterial resistance to drugs currently used in clinical practice remains a major challenge in modern medicine. Nanoparticles are now widely applied in various industries, including medicine. Silver nanoparticles exhibit broad-spectrum antibacterial activity against both Gram-negative and Gram-positive bacteria, including multidrug-resistant strains, as well as bacteria within biofilms. Silver nanoparticles possess multiple antimicrobial targets, which makes the development of microbial resistance to them difficult. In addition, silver demonstrates other types of biological activity, including wound-healing, anti-inflammatory, and antitumor effects. However, despite the undeniable advantages of these nanomaterials, their medical application remains limited by certain adverse effects on living organisms. The wide range of biological properties and potential toxicity of silver nanoparticles are determined by their size and shape, the synthesis method, and the type of stabilizing agent used. This review provides information on approaches to modifying silver nanoparticles with antibacterial agents such as antibiotics and antimicrobial peptides, which show synergistic or additive effects against pathogenic bacteria when combined with nanoparticles. The creation of such complexes enhances antimicrobial activity and improves nanoparticle stability. Therefore, composites of silver nanoparticles with organic antibacterial agents and biocompatible polymers can be considered a promising platform for the development of new, effective antibacterial preparations with reduced undesirable properties.

Keywords: silver nanoparticles; antimicrobial peptides; antibiotics; drug resistance; antimicrobial activity; cytotoxicity; biomedical application.

To cite this article

Vladimirova EV, Shamova OV. Advantages and Disadvantages of Using Silver Nanoparticles in Medicine. Benefits of Silver Nanoparticle Composites With Organic Antibacterial Substances and Biocompatible Polymers. *Medical Academic Journal*. 2025;25(3):5–21. DOI: 10.17816/MAJ635890 EDN: WIZXYC

Submitted: 10.09.2024

Accepted: 21.01.2025

Published online: 03.10.2025

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия наноматериалы, включая наночастицы, липосомы, наногели и графены, продемонстрировали большой потенциал в биомедицинских областях благодаря своим уникальным физико-химическим свойствам, которые позволяют использовать эти наноразмерные соединения для создания высокоспецифичных материалов и устройств, действующих на субклеточном и молекулярном уровнях и позволяющих достигать существенных терапевтических результатов с минимальными побочными эффектами. Наноматериалы нередко используют в качестве систем доставки лекарств для их контролируемого высвобождения. Различия в ключевых свойствах и сфере применения наноразмерных и обычных материалов в основном связаны именно с тем, что небольшой размер наделяет наноматериалы высоким потенциалом для их использования в медицине [1].

Исследования, связанные с созданием новых антибиотиков, представляют собой трудоемкий процесс: требуется приложить много усилий для разработки, подтверждения эффективности и безопасности этих соединений, в то время как бактерии быстро вырабатывают устойчивость к этим препаратам, и инфекции, вызванные полирезистентными микроорганизмами, распространяются, приводя зачастую к летальным исходам. Наночастицы серебра (AgNP) привлекают все более пристальное внимание как перспективные соединения для применения в качестве эффективных агентов для борьбы с патогенными микроорганизмами, не способствующих появлению новых случаев резистентности [2, 3].

Антибактериальная активность серебра и его соединений известна давно. Уже в XIX в. соли серебра и его коллоиды широко применяли для лечения и профилактики бактериальных и вирусных инфекций, в том числе при сепсисе, остром эпидидимите, конъюнктивите у младенцев. В последнее десятилетие препараты на основе серебра снова находят широкое применение в медицине, но создаются уже в виде наночастиц, используемых как действующее начало или в качестве носителей для лекарств и других активных веществ в косметологии и терапии опухолевых заболеваний. Предполагается, что AgNP вызывают меньше побочных эффектов, чем ионы серебра, а их безопасность и антибактериальный потенциал могут быть дополнительно повышены за счет различных модификаций, например, при добавлении стабилизаторов. Показано, что AgNP оказывают ингибирующее действие на различные микроорганизмы (в том числе *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aureginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*), что было определено *in vitro* на уровне примерно 10–15 м. д. [4].

Широкое применение наносеребра в медицине и промышленности включает его использование в качестве бактерицидного агента в косметике, пищевой и текстильной

промышленности, в перевязочных материалах, хирургических инструментах и дезинфицирующих средствах, а также в качестве катализатора химических реакций, в производстве электроники и оптических сенсоров. Это, в свою очередь, обусловило возможность накопления отходов производства и потребления наночастиц в окружающей среде, что представляет потенциальную угрозу для здоровья человека.

Согласно стандартам Агентства по охране окружающей среды США (U.S. Environmental Protection Agency, EPA) и Всемирной организации здравоохранения, содержание серебра в питьевой воде в низкой концентрации (<0,1 мг/л) безопасно. Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов (European Food Safety Authority, EFSA) установило рекомендуемые допустимые верхние пределы концентрации серебра, мигрирующего из упаковки: 0,05 мг/л в воде и 0,05 мг/кг в пище [5].

AgNP, выбрасываемые очистными сооружениями сточных вод, обнаруживаются в больших количествах в естественной среде. Было установлено, что, несмотря на то что более 94,6% AgNP удалялось из сточных вод, поступающих на очистные сооружения, концентрация AgNP в очищенной воде, сбрасываемой в окружающую среду, тем не менее составляла от 0,7 до 11,1 нг/л [6].

AgNP остаются относительно стабильными в течение длительного периода в природных водах с низкой соленостью, стабильность может постепенно снижаться по мере того, как AgNP переносятся из пресных вод в солоноватые воды и в конечном итоге оказываются в морской воде [7]. Скорость растворения AgNP увеличивается с повышением солености из-за образования растворимых форм Ag^+ , а в присутствии хлорида — комплексов $AgCl_x^{1-x}$ ($x > 0$) [8].

Концентрации AgNP в воздухе в процессах производства и интеграции AgNP в различные потребительские товары могут достигать 1,35 мкг/м³, повышаясь в ряде случаев до максимальной концентрации 290 мкг/м³ [9]. Тем не менее недавно был предложен предел профессионального воздействия 0,19 мкг/м³ для AgNP на основе исследования субхронической ингаляционной токсичности у крыс и с учетом предполагаемой эквивалентной концентрации для человека [10].

Несмотря на широкое применение AgNP в медицине, многие аспекты, касающиеся механизмов реализации биологической активности различных форм наносеребра и развития побочных эффектов, остаются малоизученными и спорными. В данном обзоре описаны способы синтеза AgNP, спектр их биологических свойств и возможная токсичность, вероятность выработки резистентности бактерий, а также способы модификации AgNP для получения наиболее активных и безопасных антибактериальных препаратов на их основе. Основной акцент сделан на рассмотрении способов модификации наночастиц с использованием антимикробных пептидов и других биополимеров. В целом, разработка эффективных противомикробных препаратов на основе AgNP

является актуальным направлением медицинской науки, поэтому сбор и анализ информации о различных подходах для снижения побочных эффектов этих препаратов путем создания эффективных и биосовместимых композитов AgNP со стабилизирующими и биологически активными соединениями представляет несомненный интерес.

СИНТЕЗ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА

Для синтеза металлических наночастиц используются различные подходы, классифицируемые как методы «снизу вверх» или «сверху вниз». Подходы «сверху вниз» предполагают синтез наночастиц из металлического серебра в твердом или аэрозольном состоянии с получением стабильных AgNP. К этой категории относятся физические методы, такие как шаровая мельница, лазерная абляция и напыление. С другой стороны, подходы «снизу вверх» включают наноструктурирование и стабилизацию атомов серебра с помощью различных химических и биологических методов для формирования наночастиц [3, 11].

Физические методы обычно применяют для получения больших количеств наночастиц, и в зависимости от метода они могут обеспечить получение наночастиц высокой степени чистоты. Однако эти методы обычно требуют существенных затрат энергии, дорогостоящего оборудования и условий для создания высокого давления и поддержания температуры [12, 13].

Химические методы синтеза AgNP включают электрохимическое, золь-гель- и химическое восстановление. Они позволяют получать наночастицы определенной формы, в частности сферической, и считаются малозатратными [12, 14, 15]. Для этих методов требуется соль серебра (обычно AgNO_3), восстановитель и стабилизирующий/кэпирующий агент, поэтому они считаются простыми в исполнении и масштабируемыми. Однако при этом часто используются токсичные реагенты или растворители, что может приводить к образованию загрязняющих или опасных отходов [11, 16].

Третий метод биологического синтеза наночастиц включает все формы синтеза с применением объектов биологического происхождения — бактерий или грибов, а также синтез с использованием природных экстрактов в качестве реагентов [17–19]. Полученные биологическим методом AgNP продемонстрировали высокую растворимость, хороший выход и стабильность [20]. Однако использование организмов или реагентов биологического происхождения, а также соединений, действующих в качестве восстанавливающих и стабилизирующих агентов, усложняют процесс синтеза. Тем не менее этот метод считается одним из наиболее перспективных ввиду его низкой стоимости и возможности использования большого разнообразия природных ресурсов, способствующих снижению потенциальной токсичности наночастиц [13].

Используемый метод синтеза определяет такие свойства, как размер, стабильность и биологические эффекты

наночастиц, а также характер их химической поверхности и способность высвобождать ионы. Следовательно, от метода синтеза зависит биологическая активность и возможная токсичность наноструктур [16, 21].

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА

AgNP проявляют выраженное антибактериальное действие против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий [22]. Однако точный механизм, с помощью которого они оказывают бактериостатическое или бактерицидное действие, еще полностью не выяснен. Существуют экспериментальные данные, объясняющие различные механизмы, которые учитывают физико-химические свойства AgNP, такие как размер и особенности поверхности, от которых зависит характер их взаимодействия с живыми объектами, а также способность проходить через клеточные стенки или мембраны и непосредственно влиять на внутриклеточные компоненты [3].

В настоящее время в литературе обсуждаются три основных механизма антибактериального действия AgNP, реализуемые одновременно или по отдельности [23–25]. Первый постулирует, что AgNP действуют на мембранном уровне, они способны закрепляться и проникать через бактериальные мембраны за счет взаимодействия с поверхностными белками, что, в конечном итоге, приводит к структурным изменениям в белково-липидном слое, нарушению транспорта ионов, повышению проницаемости мембраны и индукции утечки клеточного содержимого с последующей гибелью клетки. Показана большая толерантность к AgNP грамположительных бактерий, клеточная стенка которых состоит из многих слоев пептидогликанмуреина, обеспечивающих высокий отрицательный заряд и механическую защиту клетки. Вероятно, эти физико-химические свойства бактериальной стенки затрудняют контакт серебра с клеточной цитоплазматической мембраной [4].

Согласно второй модели, наночастицы могут не только внедряться и разрушать клеточную мембрану, изменяя ее структуру, но и проникать в клетку, где они взаимодействуют с внутриклеточным содержимым. Они могут нарушать функционирование дыхательной цепи на цитоплазматической мембране бактерий и индуцировать продукцию активных форм кислорода (АФК) и свободных радикалов, что приводит к повреждению клеточных структур [3, 25]. Происходит перекисное окисление липидов и повреждение молекул ДНК, РНК, белков (в первую очередь связанное с модификацией остатков цистеина и метионина), что в конечном итоге приводит к угнетению пролиферации и к гибели клеток [26].

Третий механизм, который, как предполагается, реализуется одновременно с двумя другими, — это высвобождение ионов серебра из наночастиц, которые

взаимодействуют с бактериальными клетками, повреждая их мембраны, влияя на метаболические пути и нарушая генетический материал [3]. Ионы серебра связываются с тиоловыми группами ($-SH$) белка, образуя стабильные связи ($-S-Ag$), которые могут изменять третичную структуру белков и блокировать активные сайты их связывания с другими молекулами [27]. Это приводит к нарушению функциональной активности белков и последующей гибели клеток. Ионы серебра также способны нарушать транспорт и высвобождение ионов калия из микробных клеток и блокировать синтез аденозинтрифосфата (АТФ) [28]. Так, обработка бактерий микромолярными концентрациями ионов серебра приводит к нарушению работы дыхательной цепи переноса электронов и ее разобщению от окислительного фосфорилирования путем ингибирования ферментов дыхательной цепи [25, 29]. Было высказано предположение, что ионы серебра и меди конкурируют за места связывания в белках, за счет чего серебро оказывает свое токсическое действие на клетки [30]. В исследовании M.J. Panzner и соавт. [31] показано, что потенциальным механизмом микробной токсичности серебра является дезактивация оксидоредуктаз за счет эффективного связывания серебра с азурином в активном центре вместо меди, что приводит к нарушению функций белка.

Антимикробная активность AgNP во многом зависит от их формы. Так, AgNP треугольной формы проявляют более высокую бактерицидную активность, чем стержни или сферические частицы [32]. По сравнению с серебряными наносферами и наностержнями усеченные треугольные серебряные нанопластины имеют самую большую площадь эффективной поверхности, что способствует прямому взаимодействию нанопластины с бактериальной поверхностью и приводит к усиленному поверхностному связыванию, проникновению в клетки и эффективной элиминации бактерий [33].

Что касается влияния заряда, было продемонстрировано, что AgNP, поверхность которых имеет положительный заряд, обладают большей антибактериальной активностью [34, 35]. Благодаря наличию липополисахарида или липотейхоевых кислот и множественных групп, включая карбоксильные и фосфатные, бактериальные мембраны имеют отрицательный заряд. Положительный заряд может способствовать взаимодействию AgNP с бактериальными мембранами за счет электростатического притяжения. Следовательно, регулирование поверхностных зарядов AgNP при использовании различных стабилизаторов может способствовать усилению антибактериального эффекта [36]. Примечательно, что как размер, так и характеристики поверхности связаны со скоростью высвобождения ионов серебра из наночастиц. Размер наночастицы влияет на площадь контакта и ее взаимодействие с объектом, а заряд и состав поверхности определяют ее стабильность [37]. Таким образом, установлено, что для более мелких наночастиц характерна более высокая скорость высвобождения ионов серебра, что может

вносить важный вклад в антибактериальный эффект наночастиц.

Стабильность образующихся продуктов также является важным фактором, влияющим на конечную антибактериальную активность. Если синтезированные AgNP обладают низкой стабильностью, они будут склонны к агрегации и образованию более крупных частиц, а наночастицы большего размера обладают меньшей антибактериальной активностью [3]. Стабилизаторы могут влиять на размер, степень дисперсности и поверхностный заряд AgNP, что, в свою очередь, определяет антибактериальный эффект AgNP [38, 39]. Так, показано, что такие стабилизаторы, как цитраты, поливинилпирролидон [38] и поливиниловый спирт [39], модулируют антимикробные свойства, регулируя характеристики AgNP.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ БАКТЕРИЙ К НАНОЧАСТИЦАМ СЕРЕБРА

Считается, что применение AgNP в качестве эффективного антимикробного агента не должно вызывать резистентность микробов даже при длительном использовании. Однако имеются сведения о существовании бактерий, устойчивых к соединениям серебра. Устойчивые микроорганизмы присутствуют в средах, где соли серебра (например, нитрат серебра, сульфадиазин серебра) используются в качестве антисептиков, в частности, в ожоговых отделениях больниц. Механизм устойчивости опосредован наличием периплазматического мультиметалл-связывающего белка и двух эффлюксных насосов (АТФаза Р-типа и трехбелковая хемиосмотическая система обмена), кодируемые одним кластером генов устойчивости к токсическим катионам металлов [40]. Устойчивость обеспечивается действием насосов, кодируемых плазмидами, которые способствуют активному выходу ионов Ag^+ из клетки. Широкое использование AgNP (например, в качестве компонента дезинфицирующих средств) может способствовать распространению резистентных к серебру бактериальных штаммов. Например, резистентность к ионам серебра у *Salmonella enterica* опосредована 9 генами, организованными в три транскрипционные единицы, присутствующие в плазмиде rMG101. Расположенные в центре 6 генов также обнаружены и функционируют в бактериальной хромосоме *E. coli* K-12, а также встречаются в геноме *E. coli* O157:H7.

Описаны другие устойчивые к серебру бактерии, полученные от пациентов ожоговых отделений — *Salmonella typhimurium*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter* sp., *Klebsiella* sp., *Pseudomonas aeruginosa* и др. Однако вышеописанная устойчивость к серебру не слишком стабильна, перенос информации другим бактериям не всегда эффективен [41].

Известна также бактерия, устойчивая к высоким концентрациям переходных металлов, *Cupriavidus metallidurans*, которая обитает в почвах, содержащих металлы,

например, цинковые пустыни, серпентиновые почвы в Новой Каледонии и золотоносные почвы в Австралии. Устойчивость этой бактерии к катионам переходных металлов в основном опосредована детерминантами устойчивости к металлам, которые содержат гены белков RND (семейство белков устойчивости, образования клубеньков и деления клеток). Системы оттока, управляемые RND, в *C. metallidurans* могут экспортировать Zn^{2+} , Co^{2+} , Cd^{2+} , Ni^{2+} , Cu^+ , Ag^+ и, возможно, Au^+ [42, 43]. Детоксикация Ag^+ данной бактерией осуществляется процессом, параллельным детоксикации Cu^+ , с помощью особых систем устойчивости к серебру, связанных с детерминантами устойчивости к меди, или такими системами, которые принимают оба иона в качестве субстратов. Экспорт в периплазму осуществляется через АТФазы Р-типа, а шапероны, подобные *CusF* (периплазматический шаперон, который поставляет Cu^+ в систему *CusCBA* для оттока во внеклеточную среду), могут осуществлять экспорт его далее наружу с помощью систем, подобных *CusCBA/SilCBA* (системы эффлюкса). Поскольку двухвалентный ион (Ag^{2+}) не существует в водной среде, белки, подобные *SorA*, основная задача которых предотвращение переноса токсичного Cu^+ в цитоплазму путем его окисления до менее токсичного Cu^{2+} , не участвуют в детоксикации серебра. Однако белок *SilE* (периплазматический металл-связывающий шаперон) может служить периплазматической «серебряной губкой», которая связывает и хранит токсичный ион [43].

Несмотря на существование устойчивых к серебру бактерий, резистентность к ионам или *AgNP* не получила широкого распространения. *AgNP* как биоциды воздействуют на несколько мишеней как на мембранах бактерий, так и во внутриклеточном пространстве и, следовательно, обладают широким спектром активности. Кроме того, наличие множественных мишеней означает, что *AgNP* могут преодолевать существующие механизмы резистентности микробов к лекарственным средствам, включая снижение поглощения и усиление оттока из микробной клетки, а также образование биопленок [44, 45]. Эволюция резистентности к серебру считается медленной, и эта проблема вызывает меньше беспокойства, чем резистентность к другим антибактериальным средствам [45, 46].

НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА КАК АЛЬТЕРНАТИВНАЯ СТРАТЕГИЯ БОРЬБЫ С БАКТЕРИАЛЬНЫМИ БИОПЛЕНКАМИ

Биопленки представляют собой сложные бактериальные сообщества, устойчивые к действию антибиотиков и факторов иммунной системы. Бактерии в форме биопленок становятся причиной многочисленных, почти не поддающихся терапии, хронических инфекций. Биопленки могут образовываться на многих медицинских устройствах и имплантатах, вызывая инфекции,

связанные с оказанием медицинской помощи. В связи с тем, что эффективные против биопленок антибиотики практически отсутствуют, необходим поиск альтернативных соединений или стратегий [45].

Бактериальные сообщества, входящие в состав биопленок, погружены в продуцируемый ими внеклеточный полимерный матрикс, прикрепленный к поверхности, на которой формируется биопленка [47]. Микробная популяция, составляющая биопленку, может состоять из одного или нескольких видов бактерий. Внеклеточный матрикс является промежуточной средой для биопленочных бактерий, которая стабилизирует трехмерную структуру биопленки и обеспечивает бактериальную адгезию [48]. Состав матрикса, который непосредственно влияет на архитектуру биопленки, контролируется ферментами, секретируемыми в ответ на поступление питательных веществ [49].

Формирование биопленки инициируется, когда бактериальные клетки прикрепляются к поверхности. Переключение между планктонным и биопленочным образом жизни связано с распознаванием и передачей определенных сигналов из окружающей среды. Сигналы, благоприятствующие раннему заселению бактерий, могут включать (i) наличие соответствующей поверхности; (ii) повышенные уровни внеклеточного железа и ферритина, которые индуцируют фенотип биопленки *P. aeruginosa* в мокроте пациентов с муковисцидозом [50]; (iii) присутствие такого соединения, как индол, которое стимулирует образование биопленок многими грамотрицательными бактериями (включая *E. coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter koseri*), или других химических веществ, включая полиамины, соли кальция или желчных кислот, которые модулируют образование биопленок *Vibrio cholerae*, *Yersinia pestis*, *Pseudomonas putida* и *S. aureus* [51–53].

Нанотехнологические подходы к борьбе с образованием биопленок основаны на использовании наночастиц для функционализации поверхности биоматериалов путем покрытия, пропитки или включения наноматериалов [45]. Одной из таких технологий с большим потенциалом является создание с помощью сонохимии наноантибиотиков, более активных и более эффективных, чем классические антибиотики, против устойчивых к лекарствам патогенов. Причина повышенной эффективности этих наносоединений, вероятно, связана с улучшенной способностью проникать через клеточную оболочку [54].

Среди металлических наночастиц с доказанной противомикробной активностью *AgNP* — особенно эффективные бактерицидные агенты [55]. Антибиопленочная активность *AgNP* была продемонстрирована в целом ряде исследований. Например, уменьшение биомассы биопленок *P. putida* наблюдалось при взаимодействии между хорошо сформированными бактериальными биопленками и *AgNP* [56]. Средний диаметр *AgNP*, использованных в этом исследовании, был относительно большим (65 ± 30 нм), учитывая, что наночастицами обычно

называют объекты размером 1–100 нм. Другое исследование показало, что AgNP (средний диаметр 50 нм) почти полностью предотвращают образование биопленок *P. aeruginosa* и *Staphylococcus epidermidis*, препятствуя начальной стадии — бактериальной адгезии к поверхности [57]. В более поздних исследованиях, как правило, использовались AgNP меньшего размера с более высокой биологической активностью. Было обнаружено, что наносеребро (средний диаметр частиц $25,2 \pm 4$ нм) эффективно предотвращает образование биопленок *P. aeruginosa* и инактивирует бактерии в составе биопленки (уменьшение числа колониеобразующих единиц на 4 прорядка), что позволяет предположить, что его можно использовать для профилактики и лечения инфекций, связанных с образованием биопленок [58]. M.S. Islam и соавт. [59] показали, что AgNP (средний диаметр $12,6 \pm 5,7$ нм) также эффективны против биопленок *Mycobacterium* spp. Колонизация и рост биопленок *M. smegmatis* на мембранах, покрытых наносеребром, снизились более чем на 98,7%.

Следует при этом отметить, что некоторые клинические испытания медицинских изделий, покрытых наносеребром, потерпели неудачу [60]. Одним из недостатков бактерицидных поверхностей является то, что их противомикробная функция может быть сведена на нет, если они покрываются макромолекулами или мертвыми микроорганизмами. Другая проблема заключается в снижении эффективности металлического серебра, по мере истирания покрытия, на медицинских изделиях, контактирующих с кровью [61]. Поэтому необходимо совершенствование методов покрытия или включения AgNP для продления эффективности таких устройств. С другой стороны, есть сообщения, подтверждающие, что образование биопленки практически полностью предотвращается на катетерах, покрытых наносеребром [60, 62].

ДРУГИЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА

Многочисленные исследования указывают на противовоспалительные свойства AgNP, связанные с подавлением продукции фактора некроза опухоли (TNF- α), интерлейкина 12 (IL-12), интерлейкина 1 (IL-1), транскрипционного фактора NF- κ B и индукцией апоптоза. Кроме того, была обнаружена способность серебра модулировать активность белков, участвующих в процессе заживления ран [4, 63, 64].

В последнее время для лечения ожоговых ран стали применять гидрогели, содержащие AgNP. Недавние исследования показали, что такие гидрогели являются мощной альтернативой сульфадиазину серебра (SSD), используемому для заживления инфекционных ожоговых ран, поскольку не оказывают цитотоксического эффекта [65, 66]. P.D. Marcato и соавт. [67] AgNP, нагруженные эноксапаринном (низкомолекулярный гепарин, используемый в качестве антикоагулянта), использовали для индукции

противовоспалительной и ангиогенной активности при лечении ран. Применение нагруженных эноксапаринном AgNP сокращает время заживления ран. A. Hebeish и соавт. [68] в аналогичном исследовании использовали в качестве повязок для ран крыс хлопчатобумажные ткани, содержащие стабильные суспензии AgNP диаметром 22 нм и продемонстрировавшие противомикробные и противовоспалительные свойства. Использование хлопчатобумажной ткани, содержащей 250 м. д. AgNP, показало более высокую антимикробную активность по сравнению с тканью, содержащей меньше (60 и 125 м. д.) AgNP. Кроме того, AgNP проявили такое же терапевтическое действие, как и крем на основе SSD, и оказали противовоспалительный эффект, близкий по интенсивности к таковому у препарата индометацин, применявшегося для крыс в дозе 20 мг/кг [68]. В другом исследовании повязку на основе AgNP в концентрации от 0,69 до 1,64 мг/см² испытывали на клеточной культуре 3D-фибробластов *in vitro*, а также использовали при лечении пациента ожогового отделения. Результаты *in vitro* показали, что AgNP значительно снижают активность митохондрий, но не приводят к гибели клеток, что указывает на относительную безопасность данной повязки. При проведении исследования с помощью просвечивающей электронной микроскопии и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на биопсиях кожи, взятых у пациента во время лечения, было показано, что AgNP высвобождаются из повязки и локализуются в цитоплазме фибробластов в виде агрегатов и остаются там в течение всего процесса заживления, со временем меняя форму. В клетках кожи не наблюдалось никаких признаков апоптоза или некроза, несмотря на присутствие большого количества AgNP в цитоплазме фибробластов. После применения повязки на основе AgNP в течение 17 дней структура кожи (дерма и эпидермис) в месте ожога полностью восстанавливалась [69]. В работе A. Galandáková и соавт. [70] сообщается, что концентрация AgNP, подходящая для включения в состав медицинского изделия, применяемого для заживления ран, составляла до 25 мкг/мл.

При нормальном восстановлении тканей, особенно без бактериальной контаминации, ингибирование функциональной активности клеток, участвующих в реализации воспалительных реакций, и снижение уровня провоспалительных цитокинов приводят к более быстрому заживлению ран. И наоборот, продление воспалительной фазы раневого процесса обуславливает формирование незаживающих ран. Кератиноциты и фибробласты в ходе восстановительного процесса продуцируют факторы роста (например, фактор роста эндотелия сосудов, VEGF) и провоспалительные цитокины (например, IL-8, IL-6, IL-12 и TNF- α), которые поддерживают воспалительные и иммунологические реакции. Так, сообщалось, что AgNP могут снижать секрецию VEGF и провоспалительных цитокинов кератиноцитами и фибробластами. Показано, что нормальные эпидермальные кератиноциты человека

(normal human epidermal keratinocytes, NHEK) более восприимчивы к действию AgNP, чем нормальные дермальные фибробласты человека (normal human dermal fibroblasts, NHDF), и более выражено снижают выработку провоспалительных цитокинов (то есть TNF- α и IL-12) и VEGF. Оба типа клеток (NHDF и NHEK) были выделены из срезов кожи и использованы для оценки параметров заживления ран *in vitro* [71].

В последние годы широко изучается противоопухолевое действие AgNP как *in vitro*, так и *in vivo* на разных моделях, включая рак шейки матки, молочной железы, легких, гепатоцеллюлярную карциному, карциному носоглотки, колоректальную аденокарциному и карциному предстательной железы. Противоопухолевая активность AgNP зависит от ряда их параметров: размера, формы и поверхностного заряда. Чем меньше размер частиц, тем выше биологическая активность. AgNP меньшего размера более эффективно проникают в клетки эукариот путем эндоцитоза и оказывают более значительное цитотоксическое и генотоксическое действие [36, 72].

AgNP обладают широким спектром противоопухолевой активности посредством различных механизмов [73–75]. Так, AgNP могут вызывать апоптоз или некроз, разрушая ультраструктуры неопластических клеток, индуцируя продукцию АФК и повреждение ДНК, инактивируя ферменты, а также нарушая реализацию основных сигнальных путей. Кроме того, AgNP могут блокировать инвазию и метастазирование опухолевых клеток путем ингибирования ангиогенеза [36].

Было подтверждено, что AgNP угнетают пролиферацию, инвазию и ангиогенез при опухолевом росте, ингибируя биохимические процессы, связанные с функционированием транскрипционных факторов, модулирующих экспрессию генов ряда ростовых факторов и белков, ответственных за реализацию процессов ангиогенеза, межклеточных взаимодействий и др. Например, AgNP могут ингибировать функции фактора, индуцируемого гипоксией, — HIF-1 α [76]. В целом, быстрая пролиферация опухолевых клеток и нерегулярная сосудистая сеть определяют гипоксическое микроокружение опухоли [77–79]. Уровень HIF-1 α повышается в условиях гипоксического микроокружения опухоли с последующей активацией генов-мишеней в ответ на гипоксию. Продукты этих генов модулируют клеточную активность, в частности, стимулируют пролиферацию клеток, ангиогенез, что в конечном итоге приводит к неэффективности лечения рака. Таким образом, считается, что HIF-1 α является потенциальной мишенью в терапии злокачественных новообразований. Обнаружено, что в определенных концентрациях (100–200 мкг/мл) AgNP препятствуют реализации ответа клеток на гипоксию, опосредованного HIF-1 α ; показано снижение экспрессии генов-мишеней HIF — VEGF-A (фактор роста эндотелия сосудов A) и GLUT1 (переносчик глюкозы) [76]. Обнаружено также, что AgNP могут эффективно ингибировать процесс ангиогенеза, индуцирован-

ный FGF-2 (фактор роста фибробластов) [80]. Показано, что AgNP в концентрации 0,2 мг/л проявляют цитотоксичность в отношении T-клеток Jurkat, вызывая повреждение ДНК, остановку клеточного цикла и апоптоз, а также путем активации сигнальных каскадов p38 MAPK [81]. Ввиду множественности мишеней действия AgNP противоопухолевые механизмы этих наночастиц, опосредованные регуляцией внутриклеточных сигнальных путей и инактивацией белков, все еще нуждаются в дальнейшем изучении [36].

Многочисленные исследования подтвердили, что AgNP могут ингибировать миграцию и инвазию опухолевых клеток в зависимости от концентрации и дозы [82–85]. Миграция и инвазия неопластических клеток — важные признаки прогрессирования опухоли и ухудшения состояния пациента [86]. Хотя было отмечено, что AgNP могут ингибировать инвазию опухоли [85], конкретный механизм до сих пор не ясен. Предполагается, что это обусловлено способностью AgNP снижать экспрессию цитокинов и факторов роста в раковых клетках и клетках микроокружения опухоли или ингибировать ферментативную активность матриксных металлопротеаз. VEGF является важным сигнальным белком, участвующим в васкулогенезе и ангиогенезе и играющим решающую роль в росте опухоли и метастазировании [84]. Различные исследования подтверждают, что AgNP могут лишать раковые клетки как питательных веществ, так и кислорода путем ингибирования ангиогенеза. Было продемонстрировано, что AgNP могут ингибировать VEGF-индуцированный ангиогенез, инактивируя путь PI3K/AKT [87]. Кроме того, AgNP могут блокировать VEGF-индуцированное фосфорилирование Akt, что влияет на пролиферацию и миграцию клеток [88].

Противомикробная и противоопухолевая активности AgNP наиболее изучены. Однако AgNP находят применение и в таких отраслях передовой медицины, как регенерация костной ткани, биовизуализация, создание вакцинных адъювантов, противодиабетических агентов и др. [36].

ТОКСИЧНОСТЬ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА

Биобезопасность AgNP в настоящее время остается выясненной не до конца, этот вопрос активно дискутируется в научном сообществе и среди практикующих врачей. Существуют различные способы введения AgNP в организм. Они могут проникать с вдыхаемым воздухом при использовании ингаляторов или спреев, при пероральном приеме, при контакте с кожей (использование повязок, мазей, содержащих серебро), а также посредством подкожных или внутривенных инъекций. Абсорбированные AgNP накапливаются в организме, например в коже, органах дыхания, селезенке, пищеварительной, мочевыводящей, нервной, иммунной и репродуктивной системах. Однако наибольшее их количество обнаруживается в селезенке,

печени, почках и легких. Небольшое отложение AgNP имеется также в зубах и костях [89, 90]. AgNP небольшого размера легко проникают в организм и преодолевают биологические барьеры, такие как гематоэнцефалический и гематотестикулярный, и впоследствии могут проявлять потенциальную цитотоксичность [89]. Это ограничивает применение AgNP. Цитотоксичность AgNP зависит от путей введения и таких свойств или характеристик AgNP, как размер, форма и концентрация.

AgNP, попавшие в организм через систему дыхания пероральным или парентеральным путем, впоследствии обнаруживаются в крови и оказывают токсическое воздействие на некоторые органы, включая головной мозг. Отмечается снижение функции легких и усиление воспаления с последующими небольшими изменениями в печени. Наноматериалы для обработки раневых поверхностей давно применяются в медицине, однако некоторые исследователи считают, что нанесение наночастиц в зону раневого дефекта или имплантация биоматериала представляет опасность для пациента [4, 91]. Так, M. Koganі и соавт. [92] в исследовании субхронической токсичности показали, что AgNP (размер <100 нм), наносимые на поверхность кожи морской свинки в концентрациях 100, 1000 и 10000 мкг/мл пять раз в неделю в течение 13 нед., вызывают местную воспалительную реакцию и проникают в более глубокие участки тела, вызывая незначительное дозозависимое повреждение печени и селезенки [92]. Однако K.K.Y. Wong и X. Liu [93] считают, что на практике раневая экссудация и деятельность транспортных белков могут нивелировать вредное действие AgNP *in vivo*, поскольку высокое содержание белка, вероятно, нейтрализует токсичность наносеребра для тканей. Было выявлено, что AgNP разной формы остаются в различных слоях кожи. Стержневидные, сферические и треугольные AgNP проникают в слои дермы, эпидермиса и рогового слоя соответственно. Обнаружено, что AgNP попадают в слои кожи фолликулярным и межклеточным путем [94]. При исследовании цитотоксичности AgNP, покрытых поливинилпирролидоном, диаметром 15 нм в концентрации 12,5–25 мкг/мл на ННЕК выявлено, что AgNP ингибируют пролиферацию и миграцию клеток, индуцируют активацию каспазы 3 и каспазы 7 и повреждают ДНК [95].

AgNP могут откладываться в иммунных органах и влиять на количество иммунных клеток и продукцию цитокинов. В исследовании влияния AgNP на иммунную систему крыс путем многократного внутривенного введения AgNP разного размера (20 нм и 100 нм) в течение 28 дней было обнаружено, что AgNP, вводимые в максимальной дозе (6 мкг/кг), не приводили к гибели животных. Размер и масса селезенки крыс значительно увеличивались, по предположению авторов, из-за повышения количества лимфоцитов. При этом цитотоксическая активность НК-клеток селезенки почти полностью угнеталась. Наблюдалось снижение уровня цитокинов интерферона- γ , IL-10, IL-6 и TNF- α в плазме крови, тогда как уровень IL-1 β , IgM

и IgE повышался. Количество нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови также увеличилось. Кроме того, при проведении микроскопического исследования срезов селезенки и лимфатических узлов наблюдали коричневые и черные пигменты, что свидетельствует о накоплении AgNP в этих органах и тканях. Это исследование показало, что иммунная система чувствительна к потенциальным побочным эффектам AgNPs [96]. Селезенка может быть одним из основных органов накопления и элиминации AgNP, причем оба процесса зависят от пола экспериментальных животных. Так, Y. Хие и соавт. [97] изучали потенциальную острую токсичность и кинетику после однократного внутривенного введения AgNP (средний размер частиц 15 нм (12–20 нм)) мышам в дозе 120 мкг/кг. В течение 14-дневного периода наблюдения как выживаемость, так и поведение мышей были в норме. Было обнаружено, что AgNP в наибольшем количестве выявляются в селезенке, затем в печени. Накопление серебра в почках и легких у самок мышей было выше, чем у самцов. То же наблюдали для периода полувыведения — он был выше у самок. Следовательно, клиренс AgNP у самок был более медленным [97]. В почках крыс также были обнаружены гендерно-зависимые свойства в отношении распределения серебра при пероральном воздействии AgNP: почки самок крыс накапливали больше серебра [98–100]. Сообщалось также о сохранении воспаления в респираторном тракте, нарушении функции легких у самцов крыс после прекращения воздействия, в то время как у самок наблюдалось постепенное снижение воспалительного процесса в легких после прекращения воздействия. Однако механизм наблюдаемых гендерных различий до сих пор не ясен [10, 101].

J.H. Lee и соавт. [102] при изучении распределения серебра в организме после введения AgNP (10 нм), стабилизированных цитратом натрия, показано, что после 4-недельного периода введения (один раз в день, пять раз в неделю) AgNP в хвостовую вену крыс наблюдалось статистически значимое ($p < 0,01$) дозозависимое увеличение концентрации серебра во всех образцах тканей (печень, легкие, мозг, почки, селезенка, яички) у подвергшихся воздействию животных. После 4 нед. восстановления концентрация серебра снизилась в печени, почках, селезенке, легких и яичках по сравнению с экспериментальной группой в конце 4-недельного периода введения AgNP. С другой стороны, концентрация серебра в мозге крыс в группе восстановления была немного повышена по сравнению с группой 4-недельного введения. Это указывает на постоянное накопление серебра, даже после прекращения воздействия. При исследовании клиренса серебра из мозга после 4-недельного периода инъекций в хвостовую вену показан длительный период полувыведения в мозговой ткани при всех вариантах лечения. При введении низких доз (10 мкг/кг в день) AgNP почки, печень, селезенка и яички показали период полувыведения более 50 дней, а образцы крови и легких — 5 и 12 дней соответственно.

При лечении высокими дозами (100 мкг/кг в день) AgNP период полувыведения в крови, почках, печени, легких, яичках и селезенке варьировал от 29 (кровь) до 86 (селезенка) дней. В работе также оценивалось среднее время удержания — это средний период времени, в течение которого одна молекула препарата остается в организме. Оно определяется как сумма всех сроков пребывания (период времени, в течение которого отдельная молекула препарата остается в организме, в нашем случае ион серебра или AgNP), деленная на количество молекул. Среднее время удержания Ag после 4-недельного периода введения AgNP было больше или близко к 10 дням. Исключением были образцы крови и легких для низкой дозы (среднее время удержания 1 и 5 дней соответственно), а образцы мозга показали самое длительное среднее время удержания как для высокой, так и для низкой концентрации — 16 дней [102]. Исследование распределения серебра после 28 дней перорального приема и 4 мес. восстановления также показало, что AgNP сохранялись во многих тканях, особенно в мозге и яичках [103].

Показано, что концентрации AgNP (размер 15 нм) 5 и 10 мкг/мл вызывают некроз и апоптоз сперматогонимальных стволовых клеток мыши [104]. Токсичность AgNP может быть опосредована высвобождением ионного серебра. Окислительный стресс также может быть механизмом, вовлеченным в клеточную токсичность AgNP [105].

После подострого и субхронического ингаляционного введения AgNP попадают в зависимости от дозы, в основном, в легкие и печень, а также в обонятельную луковицу, почки, яички, глаза, яичники, мозг и кровь. Обнаружено, что вдыхаемое серебро медленно выводится из легких. Как для ингаляционного, так и для перорального пути введения также показано зависящее от пола накопление в почках — у самок наблюдалась более высокая концентрация серебра, чем у самцов [101, 106].

В экспериментах с использованием терапевтических доз AgNP в органах мышей обнаруживали лишь незначительные уровни AgNP (ниже 0,5 мкг на 1 г органа), что позволяет предположить, что наносеребро безопасно при таких низких концентрациях [93].

СПОСОБЫ МОДИФИКАЦИИ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА

Потенциальная цитотоксичность AgNP препятствует их широкому медицинскому применению. Чтобы улучшить совместимость AgNP с биологическими объектами, основное внимание уделяется правильной функционализации поверхности. Есть подходы, позволяющие координировать несколько лигандов на поверхности AgNP. Поверхностная функционализация AgNP может одновременно повысить их биологическую безопасность и облегчить доставку лекарств, что способствует разработке большего количества антибактериальных и противоопухолевых агентов с участием AgNP [36].

Механизмы антибактериального действия AgNP обуславливают возможность их использования в сочетании с антибиотиками или другими антибактериальными молекулами, поскольку они могут сделать бактерии более уязвимыми для этих агентов, разрушая их мембрану, ингибируя образование биопленок и действие эффлюксных насосов [3]. Таким примером является работа N. Khatoon и соавт. [107], в которой был продемонстрирован синергический эффект (то есть взаимное усиление антимикробной активности веществ) наночастиц и антибиотиков. AgNP были напрямую синтезированы с использованием ампициллина (Amp) в качестве восстанавливающего и кэпирующего агента. Антибактериальные свойства Amp-AgNP оценивали в отношении чувствительных и резистентных к антибиотикам грамположительных и грамотрицательных бактерий. Во всех случаях Amp-AgNP были существенно более эффективны, чем ампициллин или химически синтезированные AgNP. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) против *P. aeruginosa* со множественной лекарственной устойчивостью (MDR) и *K. pneumonia* (MDR) для Amp-AgNP составили 20 и 28,12 мкг/мл, в то время как значения МИК для химически синтезированных AgNP находились в диапазоне >512 и >640 мкг/мл для каждого вида бактерий соответственно. Следует отметить, что значение МИК, определенное только для ампициллина, было выше 720 мкг/мл для обеих бактерий, что свидетельствует о том, что AgNP, синтезированные со связанным антибиотиком, значительно усиливают его антибактериальные свойства. Помимо демонстрации синергического эффекта при связывании ампициллина с AgNP показано, что повторяющееся воздействие на бактерии минимальных ингибирующих концентраций Amp-AgNP не вызывало появления резистентных бактерий. Это позволяет позиционировать этот конъюгат как эффективную альтернативу для борьбы с полирезистентными бактериями, не вызывая у них устойчивость к наночастицам [107].

В работе R. Batul и соавт. [108] были разработаны и изготовлены на предметных стеклах антимикробные покрытия на основе полидофамина, содержащие AgNP и гентамицин. Было показано, что предметные стекла с серебром и гентамицином, то есть Ag/Gen@PDA, оказывают значительно более выраженный антимикробный эффект по сравнению с предметными стеклами, содержащими только AgNP Ag@PDA или гентамицин Gen/PDA [108]. Механизм совместного действия AgNP и гентамицина, охарактеризованного авторами как синергический, все еще в процессе изучения. Авторы предполагают, что эффект синергизма достигается путем более высокой скорости высвобождения Ag⁺ из AgNP в комбинации с антибиотиками по сравнению с отдельными AgNP [108–110]. Синергический эффект также может быть обусловлен одновременной доставкой антибиотика и AgNP в составе конъюгата в бактериальную клетку [108].

Помимо использования AgNP в сочетании с антибиотиками, функционализация или конъюгация AgNP

с различными другими молекулами также была предложена как эффективная альтернатива для усиления бактерицидной активности и предотвращения появления резистентности у бактерий.

В качестве антибактериальных агентов также интенсивно изучаются антимикробные пептиды (АМП) и их производные. АМП — это важные молекулярные инструменты защиты эукариот — от простейших до многоклеточных животных и растений [111]. У высших позвоночных они действуют как эффекторы врожденного иммунитета, непосредственно инактивируя микробы внутри гранул фагоцитирующих клеток или при секреции гранулоцитами, эпителиальными и железистыми клетками [112]. Попадая во внеклеточное пространство, АМП могут также оказывать иммуномодулирующее действие, участвовать в процессах опсонизации и хемоаттракции, а также способствовать заживлению ран и ангиогенезу путем стимуляции клеточной пролиферации [113]. Однако некоторая токсичность большинства АМП по отношению к собственным клеткам организма, а также подверженность протеолизу является пока препятствием для широкого использования АМП в клинике.

Несмотря на то что АМП и AgNP проявляют некоторые нежелательные эффекты, их комбинации или добавление полимера могут усиливать индивидуальные антибактериальные свойства этих соединений, при этом не повышая или значительно снижая токсическое действие. Показаны синергические или аддитивные эффекты антибактериальной активности при совместном применении AgNP и пептидов, а также при комбинировании их с конвенциональными антибиотиками [114]. В табл. 1 приведены данные об антимикробной активности таких композитов и их токсичности для клеток высших эукариот.

Хотя молекулярные механизмы, обуславливающие наблюдаемые эффекты при сочетанном действии рассматриваемых соединений до конца не ясны, из приведенных в табл. 1 данных видно, что при комбинировании наночастиц с пептидами или полимерными соединениями в большинстве случаев повышается антимикробная активность и снижается нежелательная токсичность в отношении клеток макроорганизма. Даже при комбинировании с пептидом Tet-213, имеющим низкую антимикробную активность (МИК более 100 мкмоль/л), происходит повышение эффективности наночастиц [115], а при добавлении третьего компонента — пористого кремния PsiMP, служащего для адресной доставки антимикробных агентов, обеспечивается ускоренное заживление инфицированных ран у экспериментальных животных [115, 116]. Для выяснения механизма наблюдаемых явлений необходимы дополнительные исследования.

Применение комплекса PCL-b-AMPs в качестве стабилизатора AgNP также помогает получить стабильные и высокоактивные нанопрепараты. Авторы предполагают, что механизм антимикробного действия этих препаратов

связан с выраженным действием наночастиц в комплексе с АМП на бактериальные мембраны, нарушением их структурной целостности, проникновением AgNP в бактериальные клетки и воздействием на внутриклеточные мишени. Резистентность бактерий (*S. aureus* ATCC 29213 и *P. aeruginosa*) к этому комплексу не развивалась даже после 21 пассажа с субингибирующими его концентрациями. Комплекс показал хорошую цитосовместимость с клетками млекопитающих (фибробласты мыши L929) и антибактериальную активность *in vivo* при внутрибрюшинном введении на модели системной инфекции, вызванной MRSA (ATCC43300), у мышей [118].

Добавление пептида P-13 позволяет стабилизировать AgNP и снизить их цитотоксический эффект по сравнению с AgNP вне композита. Предполагается, что этот комплекс, представляющий наночастицы диаметром 11 нм, тоже может повреждать бактериальные мембраны и проникать в клетки, нарушая внутриклеточные процессы у бактерий. При этом комплекс не проявляет токсичность в отношении фибробластов [117]. Авторы предполагают, что возможная причина заключается в том, что P-13 плотным слоем покрывает внешнюю оболочку AgNP, что блокирует прямое взаимодействие AgNP с клетками NIH-3T3.

Комплекс мембраноактивного пептида протегрина 1 с AgNP не проявлял свойственной пептиду мембранолитической активности в отношении микробных клеток и не обладал гемолитической активностью, хотя проявлял высокую антимикробную активность. Композиты AgNP с пептидом индолицидином, яичным лизоцимом, суммарным тимусным гистоном теленка также оказывали слабо выраженный эффект на бактериальные мембраны, но ингибировали метаболические процессы (как и комплекс протегрина 1 с AgNP), в частности наблюдалось существенное снижение потребления бактериями кислорода [113]. Таким образом, полученные данные о высокой антимикробной активности данных композитов независимо от гемолитической активности свободных полипептидов позволяют рассматривать этот подход как перспективную стратегию не только для повышения их антимикробного потенциала, но и для эффективного снижения токсичности мембранолитических АМП [113].

J. Xu и соавт. [119] показали, что нанокомпозит AMP-PDA-AgNPs ингибирует образование биопленки *S. aureus* (PDA — полидофамин), при этом наблюдалось как непосредственное повреждение бактериальных клеток, так и снижение экспрессии генов, кодирующих белки, участвующие в формировании биопленки (*las I* и *rh II*, *fim H*).

Комплекс даптомицин-нанокластеры серебра (D-AgNC) демонстрирует более выраженный антимикробный эффект в отношении *S. aureus* по сравнению с индивидуальными препаратами (только даптомицин или AgNC). Эти вещества повреждают мембраны и ингибируют рост бактерий, индуцируя образование АФК и повреждение ДНК [120].

Комплекс AgNP-dGL13K, где на АМП и AgNP нанесен протравленный титан (eTi) для стабилизации

Таблица 1. Антимикробные свойства и токсичность композитов, включающих антимикробные пептиды и наночастицы серебра, для клеток макроорганизма
Table 1. Antimicrobial properties and cytotoxicity of composites containing antimicrobial peptides and silver nanoparticles toward host cells

Композит	Способ синтеза AgNPs, форма и размер частиц	Антимикробная активность и стабильность	Цитотоксическая активность в отношении клеток млекопитающих	Ссылка
AgNPs– Tet-213-PSiMPs. Антимикробный пептид Tet-213 (последовательность: KRWWKWWRRRC) и AgNP, нанесенные на микрокапсулы пористого кремния P-SiMPs	AgNP синтезированы методом восстановления борогидридом натрия и тринатрий цитрата; имели сферическую форму и размер 14,2±2,6 нм	Активность повышалась (в отношении <i>S. aureus</i> и <i>E. coli</i>), установлен синергический эффект при совместном действии пептида и AgNP	Тестирование <i>in vitro</i> на клетках фибробластов мыши (NIH3T3) и иммортализованных кератиноцитах человека (HaCat) показало низкую токсичность	[115, 116]
P-13@AgNPs. Композит AgNP и АМП P-13 (аминокислотная последовательность: KRWWKWWRRCECG)	В раствор AgNO ₃ добавляли восстановленный глутатион (GSH) / P-13 и выдерживали в ледяной бане в течение 30 мин. Далее к смешанному раствору добавляли NaBH ₄ . Диаметр наноматериала P-13@AgNPs 11 нм, GSH@AgNPs 6 нм	Активность повышалась по сравнению с активной индивидуальными препаратами AgNP и P-13. Синергизм — <i>P. aeruginosa</i> CMCC (B)10104. Потенцирование — <i>S. aureus</i> ATCC 25923. Комплекс P-13@AgNPs был более стабильным, чем GSH@AgNPs: GSH@AgNPs агрегировал спустя 20 ч, комплекс P-13@AgNPs оставался стабильным в течение нескольких месяцев	Установлено существенное снижение цитотоксической активности в отношении фибробластов мыши (NIH-3T3)	[117]
AgNPs@PCL-b-AMPs. Звездобразные конъюгированные PCL-b-AMP состоят из поликапролактона (PCL) и полипептида (Phe ₆ -Star-Lys ₃₂), эти комплексы нагружаются AgNP	Раствор AgNO ₃ смешивали с PCL-b-AMPs и затем восстанавливали <i>in situ</i> с помощью NaBH ₄ . Частицы композита AgNPs@PCL-b-AMPs имеют сферическую форму диаметром около 200 нм	Активность повышалась (в отношении <i>S. aureus</i> ATCC29213 и <i>E. coli</i> BL21), аддитивный характер совместного действия — суммирование антибактериальных эффектов индивидуальных веществ. Композит был стабильным при комнатной температуре, агрегация не наблюдалась даже через 3 мес.	Показана низкая цитотоксичность композита по отношению к клеткам фибробластов мыши L929	[118]
AgNP-PG1. Комплекс протегрина-1 и AgNP, покрытых желатином	Конъюгаты AgNP получены с использованием метода фотовосстановления. Реакционную смесь из AgNO ₃ , PG1, желатина облучали ультрафиолетовым излучением. Контрольные AgNP синтезировали по той же процедуре с использованием только желатина. Средний диаметр частиц ~50 нм	Активность повысилась: в отношении <i>S. Aureus</i> 1399/17 clin.is., метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA) ATCC 33591, <i>Klebsiella</i> spp. clin.is., <i>P. Aeruginosa</i> ATCC 27853, <i>E. coli</i> ATCC 25922 и др., показан синергический характер совместного действия. Комплекс был стабильным в 0,9% растворе натрия хлорида	Гемолитическая активность мембранолиптического пептида существенно снизилась; токсичность в отношении нормальных клеток (нейтрофилы, мононуклеары периферической крови) и опухолевых клеток (K-562, U-937) — в меньшей степени	[113]
AgNP-Ind. Комплекс индолцилиндин и AgNP, покрытых желатином	Конъюгаты AgNP были получены с использованием метода фотовосстановления, как описано выше для AgNP-PG1. Средний диаметр частиц ~50 нм	Активность повысилась: синергизм в отношении <i>S. Aureus</i> 1399/17 clin.is., MRSA ATCC 33591 и аддитивность в отношении <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853, <i>Klebsiella</i> spp. clin.is., <i>E. Coli</i> ATCC 25922. Комплекс был стабильным в 0,9% растворе натрия хлорида	Низкая гемолитическая активность	[113]
AgNP-Lyz. Комплекс лизоцима и AgNP, покрытых желатином	Конъюгаты получены с использованием метода фотовосстановления, как описано выше для AgNP-PG1. Средний диаметр частиц ~50 нм	Активность повысилась: синергизм в отношении <i>Klebsiella</i> spp. clin.is., <i>E. Coli</i> ATCC 25922 и аддитивность в отношении <i>S. aureus</i> 1399/17 clin.is., MRSA ATCC 33591, <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853. Комплекс был стабильным при физиологической концентрации NaCl	Низкая гемолитическая активность. Повышенные показатели пролиферации нормальных фибробластов человека. Наблюдается потенцирование цитотоксической активности в отношении опухолевых клеток	[113]

Окончание табл. 1 / End of Table 1

Композит	Способ синтеза AgNPs, форма и размер частиц	Антимикробная активность и стабильность	Цитотоксическая активность в отношении клеток млекопитающих	Ссылка
AgNP-His. Комплекс гистона и AgNP, покрытых желатином	Конъюгаты получены с использованием метода фотостановления, как описано выше для AgNP-PG1. Средний диаметр частиц ~50 нм	Активность повысилась: аддитивность в отношении <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853, <i>Klebsiella spp. clinis</i> . Активность против <i>S. aureus</i> 1399/17 clin.is., MRSA ATCC 33591, <i>E. coli</i> ATCC 25922 не изменилась. Стабилен в 0,9% растворе натрия хлорида	Низкая гемолитическая активность. Однако для этого комплекса показано повышение токсичности по отношению к нормальным клеткам — нейтрофилам и мононуклеарам	[113]
AMP-PDA-AgNPs. Нанокompозит, который образуется путем модификации AgNP АМП	Сферические AgNP были синтезированы с использованием цитрата натрия в качестве восстановителя и стабилизатора и имели размер 90–110 нм	Повышение активности: аддитивность в отношении <i>E. Coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Сочетание AgNP и АМП существенно снизило цитотоксичность на клетках эмбриональной почки человека (HEK293T)	[119]
D-AgNCs. Комплекс даптомицина (клинически одобренный АМП для медицинского применения) с нанокластерами серебра AgNP-dGL13K. АМП и AgNP покрыты про-травленным титаном (eTi) для стабильной наноструктуры. GL13K — амфифильный АМП, полученный из белка слюны человека (BR1FAZ)	В сверхчистой воде смешивали AgNO ₃ с глутатионом (GSH), затем добавляли NaBH ₄ и инкубировали. Размер нанокластеров серебра <2 нм AgNPs были получены путем восстановления нитрата серебра. Цитрат использовался как восстановитель, комплексостабильный и стабилизатор. Получены наночастицы серебра размером 2–4 нм в диаметре, сферической формы	Повышение антибактериальной активности: аддитивность в отношении <i>S. aureus</i> ATCC 25923 Повышение антибактериальной активности: аддитивность в отношении <i>Streptococcus gordonii</i> M5, MRSA и <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	Нет данных	[120]

Примечание. AgNP — наночастицы серебра; АМП — антимикробные пептиды.

наноструктуры, был разработан для покрытия биоматериалов в целях предотвращения бактериальных инфекций в ортопедических и дентальных имплантатах. По сравнению с покрытиями из одного AgNP или одного АМП гибридные нанопокрyтия имели заметно более высокую *in vitro* антимикробную активность против бактерий, вызывающих инфекционный процесс при имплантации. Эффективность гибридного нанопокрyтия сохранялась *in vivo* на модели подкожной инфекции, вызванной MRSA, у крыс [121].

Таким образом, использование композитов наночастиц с другими антимикробными агентами — антимикробными пептидами и биосовместимыми полимерами — позволяет снизить действующие концентрации используемых веществ за счет синергичного или аддитивного действия, обусловленного расширением спектра молекулярных мишеней в бактериальных клетках или более эффективного воздействия на одну мишень.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы наноматериалы широко используются в медицине, косметической промышленности и природопользовании. Одна из важных задач практической медицины — создание новых эффективных антимикробных препаратов для применения в терапии инфекций, вызванных антибиотикоустойчивыми микроорганизмами. Среди разнообразных наноматериалов AgNP привлекли особое внимание благодаря широкому спектру действия, способности преодолевать тканевые барьеры, относительно высокой стабильности и биосовместимости, низкой вероятности развития у бактерий устойчивости. В зависимости от физико-химических свойств AgNP проявляют антимикробную активность, задействуя разные механизмы: нарушать целостность мембран бактериальных клеток, взаимодействуя с внутриклеточными объектами, высвобождая ионы Ag⁺, которые могут вызывать продукцию АФК, повреждать ДНК в бактериальных клетках, связываться с жизненно важными для метаболизма бактерий белками, блокируя их функции. Наряду с действием на планктонные формы бактерий для AgNP показана ингибирующая активность в отношении бактериальных биопленок, в ряде работ приводятся данные о возможной противоопухолевой, ранозаживляющей активности, а также о противовоспалительном действии.

Однако потенциальная цитотоксичность AgNP для клеток макроорганизма ограничивает их применение в медицине. Цитотоксичность AgNP зависит от путей введения и таких свойств или характеристик AgNP, как размер, форма, природа стабилизирующего агента. Возникают опасения и по поводу накопления наночастиц в организме. Введенные тем или иным способом AgNP впоследствии обнаруживались в крови, различных органах (селезенке, печени, почках, легких и даже в головном

мозге), где проявляли токсические эффекты. Чрезмерное высвобождение Ag⁺ также может оказывать неблагоприятное воздействие на организм и при высоких дозах вызывать опасные побочные эффекты. Кроме того, некоторые препараты AgNP имеют тенденцию к агрегации. Для решения этих проблем могут быть применены различные методы синтеза/модификации AgNP с использованием определенных стабилизаторов или активных компонентов. Одним из наиболее перспективных путей можно считать комбинирование или создание комплексов AgNP с другими антимикробными агентами, а именно антибиотиками или антимикробными пептидами, для достижения синергического противомикробного эффекта. К комплексу AgNP с такими соединениями целесообразно добавлять носитель/полимер, что часто позволяет сделать комбинированный препарат более эффективным без проявления значимой токсичности. Создание подобных композитных наноматериалов позволяет снизить нежелательные эффекты и использовать все преимущества данных субстанций.

Таким образом, AgNP являются одним из самых многообещающих наноматериалов в медицине, а установление новых путей их модификации позволит получить нанопрепараты с высокой антибактериальной активностью, безопасные для клеток человека.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Е.В. Владимирова — подбор литературы, обобщение, анализ и интерпретация литературных данных, написание рукописи; О.В. Шамова — анализ и интерпретация литературных данных, корректировка рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hong L, Luo SH, Yu CH, et al. Functional nanomaterials and their potential applications in antibacterial therapy. *Pharm Nanotechnol.* 2019;7(2):129–146. doi: 10.2174/2211738507666190320160802
- Betts JW, Homsey M, La Ragione RM. Novel antibacterials: alternatives to traditional antibiotics. *Adv Microb Physiol.* 2018;73:123–169. doi: 10.1016/bs.ampbs.2018.06.001 EDN: YJVGMP
- Bruna T, Maldonado-Bravo F, Jara P, Caro N. Silver nanoparticles and their antibacterial applications. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):7202. doi: 10.3390/ijms22137202 EDN: ZDZBXM
- Kowalczyk P, Szymczak M, Maciejewska M, et al. All that glitters is not silver—A new look at microbiological and medical applications of silver nanoparticles. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):1–29. doi: 10.3390/ijms22020854 EDN: QEGENO
- Deshmukh SP, Patil SM, Mullani SB, Delekar SD. Silver nanoparticles as an effective disinfectant: a review. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019;97:954–965. doi: 10.1016/j.msec.2018.12.102
- Li L, Stoiber M, Wimmer A, et al. To what extent can full-scale wastewater treatment plant effluent influence the occurrence of silver-based nanoparticles in surface waters? *Environ Sci Technol.* 2016;50(12):6327–6333. doi: 10.1021/acs.est.6b00694
- Li P, Su M, Wang X, et al. Environmental fate and behavior of silver nanoparticles in natural estuarine systems. *J Environ Sci.* 2020;88:248–259. doi: 10.1016/j.jes.2019.09.013 EDN: ICNUCO
- Wimmer A, Urstoeger A, Funck NC, et al. What happens to silver-based nanoparticles if they meet seawater? *Water Res.* 2020;171:115399. doi: 10.1016/j.watres.2019.115399 EDN: QKGGQD
- Lee JH, Mun J, Park JD, Yu IJ. A health surveillance case study on workers who manufacture silver nanomaterials. *Nanotoxicology.* 2012;6(6):667–669. doi: 10.3109/17435390.2011.600840
- Ferdous Z, Nemmar A. Health impact of silver nanoparticles: a review of the biodistribution and toxicity following various routes of exposure. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2375. doi: 10.3390/ijms21072375 EDN: OSGAEA
- Tran QH, Nguyen VQ, Le AT. Silver nanoparticles: synthesis, properties, toxicology, applications and perspectives. *Adv Nat Sci Nanosci Nanotechnol.* 2013;4(3):033001. doi: 10.1088/2043-6262/4/3/033001 EDN: SOFTXX
- Yaqoob AA, Umar K, Ibrahim MNM. Silver nanoparticles: various methods of synthesis, size affecting factors and their potential applications — a review. *Appl Nanosci.* 2020;10(5):1369–1378. doi: 10.1007/s13204-020-01318-w EDN: ABMMGC

Источники финансирования. Работа выполнена с использованием денежных средств по теме Государственного задания ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими организациями), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали внешний и внутренний рецензенты.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: E.V. Vladimirova: investigation, data curation, formal analysis, writing—original draft; O.V. Shamova: investigation, formal analysis, writing—review & editing. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding sources: This work was supported by funding under the State Assignment of the Institute of Experimental Medicine.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously obtained or published material (text, data) was used in this work.

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, as no new data was collected or created.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer-review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The review process involved an external reviewer and an in-house reviewer.

13. Zhang XF, Liu ZG, Shen W, Gurunathan S. Silver nanoparticles: synthesis, characterization, properties, applications, and therapeutic approaches. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9):1534. doi: 10.3390/ijms17091534 EDN: XTTASF
14. Elsupikhe RF, Shameli K, Ahmad MB, et al. Green sonochemical synthesis of silver nanoparticles at varying concentrations of κ -carrageenan. *Nanoscale Res Lett*. 2015;10(1):302. doi: 10.1186/s11671-015-0916-1 EDN: NXNCJW
15. Dung TMD, Le TTT, Fribourg-Blanc E, Dang MC. Influence of surfactant on the preparation of silver nanoparticles by polyol method. *Adv Nat Sci Nanosci Nanotechnol*. 2012;3(3):035004. doi: 10.1088/2043-6262/3/3/035004
16. Krutyakov YA, Kudrinskiy AA, Olenin AY, Lisichkin GV. Synthesis and properties of silver nanoparticles: advances and prospects. *Russ Chem Rev*. 2008;77(3):233–257. doi: 10.1070/RC2008v077n03ABEH003751 EDN: LLIPLX
17. Nam KT, Lee YJ, Krauland EM, et al. Peptide-mediated reduction of silver ions on engineered biological scaffolds. *ACS Nano*. 2008;2(7):1480–1486. doi: 10.1021/nn800018n
18. Sintubin L, De Windt W, Dick J, et al. Lactic acid bacteria as reducing and capping agent for the fast and efficient production of silver nanoparticles. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2009;84(4):741–749. doi: 10.1007/s00253-009-2032-6 EDN: HMEGAG
19. Balaji DS, Basavaraja S, Deshpande R, et al. Extracellular biosynthesis of functionalized silver nanoparticles by strains of *Cladosporium cladosporioides* fungus. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2009;68(1):88–92. doi: 10.1016/j.colsurfb.2008.09.022 EDN: MCTCMH
20. Chung IM, Park I, Seung-Hyun K, et al. Plant-mediated synthesis of silver nanoparticles: their characteristic properties and therapeutic applications. *Nanoscale Res Lett*. 2016;11(1):40. doi: 10.1186/s11671-016-1257-4 EDN: HEJSCC
21. Korshed P, Li L, Liu Z, et al. Size-dependent antibacterial activity for laser-generated silver nanoparticles. *J Interdiscip Nanomed*. 2019;4(1):24–33. doi: 10.1002/jin2.54
22. Cavassin ED, de Figueiredo LF, Otoch JP, et al. Comparison of methods to detect the *in vitro* activity of silver nanoparticles (AgNP) against multidrug resistant bacteria. *J Nanobiotechnology*. 2015;13(1):64. doi: 10.1186/s12951-015-0120-6 EDN: TUVZVG
23. Marambio-Jones C, Hoek EMV. A review of the antibacterial effects of silver nanomaterials and potential implications for human health and the environment. *J Nanopart Res*. 2010;12(5):1531–1551. doi: 10.1007/s11051-010-9900-y EDN: NAWQFD
24. Qing Y, Cheng L, Li R, et al. Potential antibacterial mechanism of silver nanoparticles and the optimization of orthopedic implants by advanced modification technologies. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:3311–3327. doi: 10.2147/IJN.S165125
25. Dakal TC, Kumar A, Majumdar RS, Yadav V. Mechanistic basis of antimicrobial actions of silver nanoparticles. *Front Microbiol*. 2016;7:1831. doi: 10.3389/fmicb.2016.01831 EDN: XZNZHB
26. Swolana D, Wojtyczka RD. Activity of silver nanoparticles against *Staphylococcus* spp. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4298. doi: 10.3390/ijms23084298 EDN: LKOKGB
27. Klueh U, Wagner V, Kelly S, et al. Efficacy of silver-coated fabric to prevent bacterial colonization and subsequent device-based biofilm formation. *J Biomed Mater Res*. 2000;53(6):621–631. doi: 10.1002/1097-4636(2000)53:6<621::AID-JBM2>3.0.CO;2-Q
28. Yamanaka M, Hara K, Kudo J. Bactericidal actions of a silver ion solution on *Escherichia coli*, studied by energy-filtering transmission electron microscopy and proteomic analysis. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71(11):7589–7593. doi: 10.1128/AEM.71.11.7589-7593.2005
29. Durán N, Marcato PD, Conti R De, et al. Potential use of silver nanoparticles on pathogenic bacteria, their toxicity and possible mechanisms of action. *J Braz Chem Soc*. 2010;21(6):949–959. doi: 10.1590/S0103-50532010000600002
30. Slawson RM, Lee H, Trevors JT. Bacterial interactions with silver. *Biol Met*. 1990;3(3–4):151–154. doi: 10.1007/BF01140573 EDN: HNWRKT
31. Panzner MJ, Bilinovich SM, Parker JA, et al. Isomorphous deactivation of a *Pseudomonas aeruginosa* oxidoreductase: The crystal structure of Ag(I) metallated azurin at 1.7 Å. *J Inorg Biochem*. 2013;128:11–16. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2013.07.011
32. Pal S, Tak YK, Song JM. Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the gram-negative bacterium *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(6):1712–1720. doi: 10.1128/AEM.02218-06
33. Tang S, Zheng J. Antibacterial activity of silver nanoparticles: structural effects. *Adv Healthc Mater*. 2018;7(13):e1701503. doi: 10.1002/adhm.201701503
34. Wang L, Hu C, Shao L. The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future. *Int J Nanomed*. 2017;12:1227–1249. doi: 10.2147/IJN.S121956 EDN: WLABYY
35. Jo DH, Kim JH, Lee TG, Kim JH. Size, surface charge, and shape determine therapeutic effects of nanoparticles on brain and retinal diseases. *Nanomedicine*. 2015;11(7):1603–1611. doi: 10.1016/j.nano.2015.04.015 EDN: VETAOL
36. Xu L, Wang YY, Huang J, et al. Silver nanoparticles: Synthesis, medical applications and biosafety. *Theranostics*. 2020;10(20):8996–9031. doi: 10.7150/thno.45413 EDN: EQOPYZ
37. Sharma VK, Zboril R. Silver nanoparticles in natural environment: formation, fate, and toxicity. In: Yan B, Zhou H, Gardea-Torresdey JL, eds. *Bioactivity of Engineered Nanoparticles*. Springer; 2017. P. 239–258. doi: 10.1007/978-981-10-5864-6_10
38. Burkowska-But A, Sionkowski G, Walczak M. Influence of stabilizers on the antimicrobial properties of silver nanoparticles introduced into natural water. *J Environ Sci*. 2014;26(3):542–549. doi: 10.1016/S1001-0742(13)60451-9
39. dos Santos CA, Jozala AF, Pessoa Jr A, Seckler MM. Antimicrobial effectiveness of silver nanoparticles co-stabilized by the bioactive copolymer pluronic F68. *J Nanobiotechnology*. 2012;10(1):43. doi: 10.1186/1477-3155-10-43
40. Silver S. Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds. *FEMS Microbiol Rev*. 2003;27(2–3):341–353. doi: 10.1016/S0168-6445(03)00047-0 EDN: BJEDKH
41. Clement JL, Jarrett PS. Antibacterial Silver. *Met Based Drugs*. 1994;1(5–6):467–482. doi: 10.1155/MBD.1994.467
42. von Rozycki T, Nies DH. *Cupriavidus metallidurans*: evolution of a metal-resistant bacterium. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2009;96(2):115–139. doi: 10.1007/s10482-008-9284-5 EDN: NAKECP
43. Nies DH. The biological chemistry of the transition metal “transportome” of *Cupriavidus metallidurans*. *Metallomics*. 2016;8(5):481–507. doi: 10.1039/C5MT00320B EDN: WUGHKJ
44. Pelgrift RY, Friedman AJ. Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013;65(13–14):1803–1815. doi:10.1016/j.addr.2013.07.011
45. Markowska K, Grudniak AM, Wolska KI. Silver nanoparticles as an alternative strategy against bacterial biofilms. *Acta Biochim Pol*. 2013;60(4):523–530. EDN: SOHPEV
46. Percival SL, Bowler PG, Russell D. Bacterial resistance to silver in wound care. *J Hosp Infect*. 2005;60(1):1–7. doi: 10.1016/j.jhin.2004.11.014 EDN: XTFMGU
47. Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(9):881–890. doi: 10.3201/eid0809.020063
48. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(9):623–633. doi: 10.1038/nrmicro2415
49. Gjermansen M, Ragas P, Sternberg C, et al. Characterization of starvation-induced dispersion in *Pseudomonas putida* biofilms. *Environ Microbiol*. 2005;7(6):894–904. doi: 10.1111/j.1462-2920.2005.00775.x
50. Reid DW, Withers NJ, Francis L, et al. Iron deficiency in cystic fibrosis. *Chest*. 2002;121(1):48–54. doi: 10.1378/chest.121.1.48
51. Di Martino P, Fursy R, Bret L, et al. Indole can act as an extracellular signal to regulate biofilm formation of *Escherichia coli* and other indole-producing bacteria. *Can J Microbiol*. 2003;49(7):443–449. doi: 10.1139/w03-056
52. Patel CN, Wortham BW, Lines JL, et al. Polyamines are essential for the formation of plague biofilm. *J Bacteriol*. 2006;188(7):2355–2363. doi: 10.1128/JB.188.7.2355-2363.2006 EDN: MBXMIX
53. Karatan E, Watnick P. Signals, regulatory networks, and materials that build and break bacterial biofilms. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2009;73(2):310–347. doi: 10.1128/MMBR.00041-08
54. Haussler S, Fuqua C. Biofilms 2012: new discoveries and significant wrinkles in a dynamic field. *J Bacteriol*. 2013;195(13):2947–2958. doi: 10.1128/JB.00239-13
55. Webster TJ, Seil I. Antimicrobial applications of nanotechnology: methods and literature. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:2767–2781. doi: 10.2147/IJN.S24805

56. Fabrega J, Renshaw JC, Lead JR. Interactions of Silver Nanoparticles with *Pseudomonas putida* biofilms. *Environ Sci Technol*. 2009;43(23):9004–9009. doi: 10.1021/es901706j
57. Kalishwaralal K, BarathManiKanth S, Pandian SR, et al. Silver nanoparticles impede the biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus epidermidis*. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2010;79(2):340–344. doi: 10.1016/j.colsurfb.2010.04.014 EDN: NWLLST
58. Martinez-Gutierrez F, Boegli L, Agostinho A, et al. Anti-biofilm activity of silver nanoparticles against different microorganisms. *Biofouling*. 2013;29(6):651–660. doi: 10.1080/08927014.2013.794225
59. Islam MS, Larimer C, Ojha A, Nettleship I. Antimicrobial efficacy of silver nanoparticles as deposited on porous membrane filters. *Mater Sci Eng C*. 2013;33(8):4575–4581. doi: 10.1016/j.msec.2013.07.013
60. Knetsch MLW, Koole LH. New strategies in the development of antimicrobial coatings: the example of increasing usage of silver and silver nanoparticles. *Polymers (Basel)*. 2011;3(1):340–366. doi: 10.3390/polym3010340
61. Rai M, Yadav A, Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnol Adv*. 2009;27(1):76–83. doi: 10.1016/j.biotechadv.2008.09.002 EDN: LYQQRZ
62. Chen M, Yu Q, Sun H. Novel strategies for the prevention and treatment of biofilm related infections. *Int J Mol Sci*. 2013;14(9):18488–18501. doi: 10.3390/ijms140918488 EDN: YANXZC
63. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2(1):17023. doi: 10.1038/sigtrans.2017.23 EDN: JSCXHV
64. Gonzalez-Carter DA, Leo BF, Ruenaroengsak P, et al. Silver nanoparticles reduce brain inflammation and related neurotoxicity through induction of H₂S-synthesizing enzymes. *Sci Rep*. 2017;7(1):42871. doi: 10.1038/srep42871
65. Adhya A, Bain J, Ray O, et al. Healing of burn wounds by topical treatment: A randomized controlled comparison between silver sulfadiazine and nano-crystalline silver. *J Basic Clin Pharm*. 2015;6(1):29–34. doi: 10.4103/0976-0105.145776
66. Boonkaew B, Suwanpreuksa P, Cuttle L, et al. Hydrogels containing silver nanoparticles for burn wounds show antimicrobial activity without cytotoxicity. *J Appl Polym Sci*. 2014;131(9):1–10. doi: 10.1002/app.40215
67. Marcato PD, De Paula LB, Melo PS, et al. *In vivo* evaluation of complex biogenic silver nanoparticle and enoxaparin in wound healing. *J Nanomater*. 2015;2015:1–10. doi: 10.1155/2015/439820
68. Hebeish A, El-Rafie MH, EL-Sheikh MA, et al. Antimicrobial wound dressing and anti-inflammatory efficacy of silver nanoparticles. *Int J Biol Macromol*. 2014;65:509–515. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2014.01.071
69. Rigo C, Ferroni L, Tocco I, et al. Active silver nanoparticles for wound healing. *Int J Mol Sci*. 2013;14(3):4817–4840. doi: 10.3390/ijms14034817
70. Galandáková A, Franková J, Ambrožová N, et al. Effects of silver nanoparticles on human dermal fibroblasts and epidermal keratinocytes. *Hum Exp Toxicol*. 2016;35(9):946–957. doi: 10.1177/0960327115611969
71. Franková J, Pivodová V, Vágnerová H, et al. Effects of silver nanoparticles on primary cell cultures of fibroblasts and keratinocytes in a wound-healing model. *J Appl Biomater Funct Mater*. 2016;14(2):e137–142. doi: 10.5301/jabfm.5000268 EDN: XYXWON
72. Yeasmin S, Datta HK, Chaudhuri S, et al. In-vitro anti-cancer activity of shape controlled silver nanoparticles (AgNPs) in various organ specific cell lines. *J Mol Liq*. 2017;242:757–766. doi: 10.1016/j.molliq.2017.06.047 EDN: AZNNZT
73. Wang Z, Chen C, Wang Y, et al. Ångstrom-scale silver particles as a promising agent for low-toxicity broad-spectrum potent anticancer therapy. *Adv Funct Mater*. 2019;29(23):1808556. doi: 10.1002/adfm.201808556 EDN: PKOSFW
74. Barabadi H, Hosseini O, Kamali D, et al. Emerging theranostic silver nanomaterials to combat lung cancer: a systematic review. *J Clust Sci*. 2020;31(1):1–10. doi: 10.1007/s10876-019-01639-z EDN: EOZKOU
75. Chen B, Zhang Y, Yang Y, et al. Involvement of telomerase activity inhibition and telomere dysfunction in silver nanoparticles anticancer effects. *Nanomedicine*. 2018;13(16):2067–2082. doi: 10.2217/nmm-2018-0036
76. Yang T, Yao Q, Cao F, et al. Silver nanoparticles inhibit the function of hypoxia-inducible factor-1 and target genes: insight into the cytotoxicity and antiangiogenesis. *Int J Nanomedicine*. 2016;11:6679–6692. doi: 10.2147/IJN.S109695 EDN: XZPGJL
77. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med*. 2013;19(11):1423–1437. doi: 10.1038/nm.3394
78. Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(4):239–252. doi: 10.1038/nrc2618 EDN: MHBAQD
79. Kim Y, Lin Q, Glazer P, Yun Z. Hypoxic tumor microenvironment and cancer cell differentiation. *Curr Mol Med*. 2009;9(4):425–434. doi: 10.2174/156652409788167113
80. Kemp MM, Kumar A, Mousa S, et al. Gold and silver nanoparticles conjugated with heparin derivative possess anti-angiogenesis properties. *Nanotechnology*. 2009;20(45):455104. doi: 10.1088/0957-4484/20/45/455104
81. Eom HJ, Choi J. p38 MAPK activation, DNA damage, cell cycle arrest and apoptosis as mechanisms of toxicity of silver nanoparticles in Jurkat T cells. *Environ Sci Technol*. 2010;44(21):8337–8342. doi: 10.1021/es1020668
82. Pei J, Fu B, Jiang L, Sun T. Biosynthesis, characterization, and anticancer effect of plant-mediated silver nanoparticles using *Coptis chinensis*. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:1969–1978. doi: 10.2147/IJN.S188235
83. Hashemi Goradel N, Ghiyami-Hour F, Jahangiri S, et al. Nanoparticles as new tools for inhibition of cancer angiogenesis. *J Cell Physiol*. 2018;233(4):2902–2910. doi: 10.1002/jcp.26029
84. Zhao Y, Adjei AA. Targeting angiogenesis in cancer therapy: moving beyond vascular endothelial growth factor. *Oncologist*. 2015;20(6):660–673. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0465 EDN: UOFAZF
85. Buttacavoli M, Albanese NN, Di Cara G, et al. Anticancer activity of bio-generated silver nanoparticles: an integrated proteomic investigation. *Oncotarget*. 2018;9(11):9685–9705. doi: 10.18632/oncotarget.23859 EDN: YEJUCD
86. Fulbright LE, Ellermann M, Arthur JC. The microbiome and the hallmarks of cancer. *PLoS Pathog*. 2017;13(9):e1006480. doi: 10.1371/journal.ppat.1006480
87. Gurunathan S, Lee KJ, Kalishwaralal K, et al. Antiangiogenic properties of silver nanoparticles. *Biomaterials*. 2009;30(31):6341–6350. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.08.008
88. Kalishwaralal K, Banumathi E, Pandian SRK, et al. Silver nanoparticles inhibit VEGF induced cell proliferation and migration in bovine retinal endothelial cells. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2009;73(1):51–57. doi: 10.1016/j.colsurfb.2009.04.025
89. Singh SP, Bhargava CS, Dubey V, et al. Silver nanoparticles: Bio-medical applications, toxicity, and safety issues. *Int J Res Pharm Pharm*. 2017;4(2):1–10.
90. Lansdown ABG. Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. *Curr Probl Dermatol*. 2006;33:17–34. doi: 10.1159/000093928
91. Ahamed M, AlSalhi MS, Siddiqui MKJ. Silver nanoparticle applications and human health. *Clin Chim Acta*. 2010;411(23–24):1841–1848. doi: 10.1016/j.cca.2010.08.016
92. Korani M, Rezayat M, Gilani K. Acute and subchronic dermal toxicity of nanosilver in guinea pig. *Int J Nanomedicine*. 2011;6:855–862. doi: 10.2147/IJN.S17065
93. Wong KKY, Liu X. Silver nanoparticles—the real “silver bullet” in clinical medicine? *MedChemComm*. 2010;1(2):125. doi: 10.1039/c0md00069h EDN: PIKEXT
94. Tak YK, Pal S, Naoghare PK, et al. Shape-dependent skin penetration of silver nanoparticles: does it really matter? *Sci Rep*. 2015;5(1):16908. doi: 10.1038/srep16908
95. Szymd R, Goralczyk AG, Skalniak L, et al. Effect of silver nanoparticles on human primary keratinocytes. *Biol Chem*. 2013;394(1):113–123. doi: 10.1515/hsz-2012-0202
96. De Jong WH, Van Der Ven LT, Sleijffers A, et al. Systemic and immunotoxicity of silver nanoparticles in an intravenous 28 days repeated dose toxicity study in rats. *Biomaterials*. 2013;34(33):8333–8343. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.06.048
97. Xue Y, Zhang S, Huang Y, et al. Acute toxic effects and gender-related biokinetics of silver nanoparticles following an intravenous injection in mice. *J Appl Toxicol*. 2012;32(11):890–899. doi: 10.1002/jat.2742
98. Kim WY, Kim J, Park JD, et al. Histological study of gender differences in accumulation of silver nanoparticles in kidneys of fischer 344 rats. *J Toxicol Environ Health A*. 2009;72(21–22):1279–1284. doi: 10.1080/15287390903212287
99. Kim YS, Kim JS, Cho HS, et al. Twenty-eight-day oral toxicity, genotoxicity, and gender-related tissue distribution of silver nanoparticles in sprague-dawley rats. *Inhal Toxicol*. 2008;20(6):575–583. doi: 10.1080/08958370701874663

100. Kim YS, Song MY, Park JD, et al. Subchronic oral toxicity of silver nanoparticles. *Part Fibre Toxicol.* 2010;7(1):20. doi: 10.1186/1743-8977-7-20 EDN: PSSQGI
101. Song KS, Sung JH, Ji JH, et al. Recovery from silver-nanoparticle-exposure-induced lung inflammation and lung function changes in Sprague Dawley rats. *Nanotoxicology.* 2013;7(2):169–180. doi: 10.3109/17435390.2011.648223
102. Lee JH, Sung JH, Ryu HR, et al. Tissue distribution of gold and silver after subacute intravenous injection of co-administered gold and silver nanoparticles of similar sizes. *Arch Toxicol.* 2018;92(4):1393–1405. doi: 10.1007/s00204-018-2173-4 EDN: ZLTTNB
103. Lee JH, Kim YS, Song KS, et al. Biopersistence of silver nanoparticles in tissues from Sprague–Dawley rats. *Part Fibre Toxicol.* 2013;10(1):36. doi: 10.1186/1743-8977-10-36 EDN: LEWRZA
104. Braydich-Stolle L, Hussain S, Schlager JJ, Hofmann MC. In vitro cytotoxicity of nanoparticles in mammalian germline stem cells. *Toxicol Sci.* 2005;88(2):412–419. doi: 10.1093/toxsci/kfi256 EDN: MEDIHF
105. Maillard JY, Hartemann P. Silver as an antimicrobial: facts and gaps in knowledge. *Crit Rev Microbiol.* 2013;39(4):373–383. doi: 10.3109/1040841X.2012.713323
106. Sung JH, Ji JH, Park JD, et al. Subchronic inhalation toxicity of silver nanoparticles. *Toxicol Sci.* 2009;108(2):452–461. doi: 10.1093/toxsci/kfn246
107. Khatoon N, Alam H, Khan A, et al. Ampicillin silver nanoformulations against multidrug resistant bacteria. *Sci Rep.* 2019;9(1):6848. doi: 10.1038/s41598-019-43309-0 EDN: XTPPRV
108. Batul R, Bhave M, Yu A. Investigation of antimicrobial effects of polydopamine-based composite coatings. *Molecules.* 2023;28(11):4258. doi: 10.3390/molecules28114258 EDN: TYAZZP
109. Deng H, McShan D, Zhang Y, et al. Mechanistic study of the synergistic antibacterial activity of combined silver nanoparticles and common antibiotics. *Environ Sci Technol.* 2016;50(16):8840–8848. doi: 10.1021/acs.est.6b00998 EDN: WSNCOF
110. Wang YW, Tang H, Wu D, et al. Enhanced bactericidal toxicity of silver nanoparticles by the antibiotic gentamicin. *Environ Sci Nano.* 2016;3(4):788–798. doi: 10.1039/C6EN00031B
111. Li Y, Xiang Q, Zhang Q, et al. Overview on the recent study of antimicrobial peptides: Origins, functions, relative mechanisms and application. *Peptides.* 2012;37(2):207–215. doi: 10.1016/j.peptides.2012.07.001 EDN: RKCWNP
112. Tosi MF. Innate immune responses to infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(2):241–249. doi: 10.1016/j.jaci.2005.05.036
113. Zharkova MS, Golubeva OY, Orlov DS, et al. Silver nanoparticles functionalized with antimicrobial polypeptides: benefits and possible pitfalls of a novel anti-infective tool. *Front Microbiol.* 2021;12:750556. doi: 10.3389/fmicb.2021.750556 EDN: XEGFEZ
114. Masimen MAA, Harun NA, Maulidiani M, Ismail WIW. Overcoming methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA) using antimicrobial peptides-silver nanoparticles. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(7):951. doi: 10.3390/antibiotics11070951 EDN: EPQOWL
115. Jin Y, Yang Y, Duan W, et al. Synergistic and on-demand release of ag-AMPs loaded on porous silicon nanocarriers for antibacteria and wound healing. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2021;13(14):16127–16141. doi: 10.1021/acsami.1c02161 EDN: QLMWXM
116. Jin Y, Duan W, Wo F, Wu J. Two-dimensional fluorescent strategy based on porous silicon quantum dots for metal-ion detection and recognition. *ACS Appl Nano Mater.* 2019;2(10):6110–6115. doi: 10.1021/acsanm.9b01647
117. Gao J, Na H, Zhong R, et al. One step synthesis of antimicrobial peptide protected silver nanoparticles: The core-shell mutual enhancement of antibacterial activity. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2020;186:110704. doi:10.1016/j.colsurfb.2019.110704 EDN: NVBSYD
118. Zhen JB, Kang PW, Zhao MH, Yang KW. Silver nanoparticle conjugated star PCL-*b*-AMPs copolymer as nanocomposite exhibits efficient antibacterial properties. *Bioconjug Chem.* 2020;31(1):51–63. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.9b00739
119. Xu J, Li Y, Wang H, et al. Enhanced antibacterial and anti-biofilm activities of antimicrobial peptides modified silver nanoparticles. *Int J Nanomedicine.* 2021;16:4831–4846. doi: 10.2147/IJN.S315839 EDN: JSCOTI
120. Zheng K, Setyawati MI, Lim TP, et al. Antimicrobial cluster bombs: silver nanoclusters packed with daptomycin. *ACS Nano.* 2016;10(8):7934–7942. doi: 10.1021/acs.nano.6b03862
121. Ye Z, Sang T, Li K, et al. Hybrid nanocoatings of self-assembled organic-inorganic amphiphiles for prevention of implant infections. *Acta Biomater.* 2022;140:338–349. doi: 10.1016/j.actbio.2021.12.008 EDN: UPRRNG

ОБ АВТОРАХ

Владими́рова Елизавета Васи́льевна;

ORCID: 0000-0002-6576-9844;

eLibrary SPIN: 8068-4141;

e-mail: vladymyrovaliza18@mail.ru

*** Шамова Ольга Валерьевна,**

д-р биол. наук, чл.-корр. РАН;

адрес: Россия, 197022, ул. Академика Павлова, д. 12;

ORCID: 0000-0002-5168-2801;

eLibrary SPIN: 2913-4726;

e-mail: oshamova@yandex.ru

AUTHORS INFO

Elizaveta V. Vladimirova;

ORCID: 0000-0002-6576-9844;

eLibrary SPIN: 8068-4141;

e-mail: vladymyrovaliza18@mail.ru

*** Olga V. Shamova, Dr. Sci. (Biology),**

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences;

address: 12 Academician Pavlov st, Saint Petersburg, 197022, Russia;

ORCID: 0000-0002-5168-2801;

eLibrary SPIN: 2913-4726;

e-mail: oshamova@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author