

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-3-176-187>
УДК 61:621



Обзорная статья / Review article

Биомедицинское применение наночастиц серебра (обзор)

Д. Т. Реджепов*, А. А. Водяшкин, А. В. Сергородцева, Я. М. Станишевский

Института биохимической технологии и нанотехнологии РУДН (ИБХТН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10/2

*Контактное лицо: Реджепов Довлет Таганович. E-mail: redzhepov-d@rudn.ru

ORCID: Д. Т. Реджепов – <https://orcid.org/0000-0003-3203-6676>; А. А. Водяшкин – <https://orcid.org/0000-0003-1556-7635>; А. В. Сергородцева – <https://orcid.org/0000-0003-4861-8929>; Я. М. Станишевский – <https://orcid.org/0000-0002-0387-397X>.

Статья поступила: 10.06.2021

Статья принята в печать: 19.07.2021

Статья опубликована: 25.08.2021

Резюме

Введение. Наночастицы серебра, обладая уникальными физико-химическими свойствами, могут применяться для диагностики и лечения различного рода инфекций, онкологических заболеваний, а также доставки лекарственных средств. В обзоре представлен анализ научной литературы по применению наночастиц серебра в биомедицинских целях.

Текст. В обзоре рассмотрены перспективы применения наночастиц серебра в лечении онкологических заболеваний в качестве носителя лекарственных средств, а также непосредственного проявления ими цитотоксического эффекта на раковые клетки. Также проанализированы области применения наночастиц серебра для придания или усиления антибактериальных эффектов перевязочных и стоматологических материалов. Рассмотрен механизм действия наночастиц серебра в отношении вирусов. В материале представлено применение в биомедицинских целях композиционных материалов, содержащих наночастицы серебра.

Заключение. На основании проведенного авторами анализа литературных данных показаны перспективы применения достижений нанотехнологии в медицине.

Ключевые слова: наночастицы серебра, онкология, вирусы, антимикробный эффект, композиционные материалы

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы участвовали в анализе научной литературы, написании и обсуждении статьи. Д. Т. Реджепов занимался разделами антимикробная и противовирусная активность. А. А. Водяшкин участвовал в написании разделов по противораковой активности наночастиц серебра, а также композиционных материалов на их основе. А. В. Сергородцева участвовала в редактировании статьи, а также в написании раздела противовирусной активности. Я. М. Станишевский участвовал в редактировании статьи, написании введения и выводов по статье.

Благодарность. Публикация подготовлена при поддержке Программы стратегического академического лидерства Российского университета дружбы народов.

Для цитирования: Реджепов Д. Т., Водяшкин А. А., Сергородцева А. В., Станишевский Я. М. Биомедицинское применение наночастиц серебра. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2021;10(3):176–187. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-3-176-187>

Biomedical Applications of Silver Nanoparticles (Review)

Dovlet T. Rejepov*, Andrey A. Vodyashkin, Antonina V. Sergorodceva, Yaroslav M. Stanishevskiy

Institute of Biochemical Technology and Nanotechnology, RUDN University, 10/2, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Corresponding author: Dovlet T. Rejepov. E-mail: redzhepov-d@rudn.ru

ORCID: Dovlet T. Rejepov – <https://orcid.org/0000-0003-3203-6676>; Andrey A. Vodyashkin – <https://orcid.org/0000-0003-1556-7635>; Antonina V. Sergorodceva – <https://orcid.org/0000-0003-4861-8929>; Yaroslav M. Stanishevskiy – <https://orcid.org/0000-0002-0387-397X>.

Received: 10.06.2021

Revised: 19.07.2021

Published: 25.08.2021

Abstract

Introduction. Silver nanoparticles have unique physicochemical properties and can be used for the diagnosis and treatment of various kinds of infections, oncological diseases, as well as drug delivery. The review presents an analysis of scientific literature on the use of silver nanoparticles for biomedical purposes.

Text. The review discusses the perspectives of the silver nanoparticles use in the treatment of oncological diseases as a carrier of drugs, as well as the direct manifestation of their cytotoxic effect on cancer cells. Also, there is considered the use of silver nanoparticles for imparting or enhancing the antibacterial effects of dressings and dental materials. The mechanism of action of silver nanoparticles against viruses is considered. This research presents the use of composite materials containing silver nanoparticles for biomedical purposes.

Conclusion. On the basis of the literature data analysis, carried out by the authors, there are shown possibilities of the nanotechnology achievements for the application in medicine.

Keywords: silver nanoparticles, oncology, viruses, antimicrobial effect, composite materials

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. All authors participated in the collection and processing of scientific literature data, writing the article and discussing the results. Dovlet T. Rejepov prepared the material on the antimicrobial and antiviral activity. Andrey A. Vodyashkin on the anticancer

© Реджепов Д. Т., Водяшкин А. А., Сергородцева А. В., Станишевский Я. М., 2021

© Rejepov D. T., Vodyashkin A. A., Sergorodceva A. V., Stanishevskiy Ya. M., 2021

activity of silver nanoparticles, as well as composite materials based on them. Antonina V. Sergorodceva participated in the editing of the article, as well as in the writing of the section on antiviral activity. Yaroslav M. Stanishevskiy participated in the editing of the article, writing the introduction and conclusions on the article.

Acknowledgment. This publication has been prepared with the support of the Peoples' Friendship University of Russia Strategic Academic Leadership Program.

For citation: Rejepov D. T., Vodyashkin A. A., Sergorodceva A. V., Stanishevskiy Ya. M. Biomedical applications of silver nanoparticles. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(3):176–187. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-3-176-187>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время существует потребность в разработке новых форм фармацевтических объектов. Бионанотехнология предлагает уникальные системы, которые в ближайшем будущем смогут применяться в медицине в различных целях. Ввиду наноразмерности функциональных компонентов живых клеток применение нанотехнологий в биомедицинских целях неизбежно. Уже проведены исследования по возможным сферам применения различных нанообъектов (квантовых точек, липосом, металлоорганических приложений, наночастиц) в качестве сенсоров, улучшающих изображение, агентов доставки и тераностических систем [1].

Наноматериалы (включая плазмонные наночастицы) стали основой для разработки биоактивных материалов. Однако применение таких материалов в биомедицине требует направленного проектирования, обеспечивающего эффективность и стабильность, в особенно сложной среде, такой как живые организмы. Используются усовершенствованные диагностические инструменты для различных онкологических и вирусных заболеваний, в этом направлении наночастицы обладают эксклюзивными физико-химическими свойствами для точного биосенсинга, а также терапевтического действия. Наноматериалы демонстрируют очень высокое отношение площади поверхности к объему, и в современных методах антимикробной терапии были предприняты попытки объединить наноматериалы и современные противомикробные препараты, которые проявляют синергизм и улучшают эффект в несколько раз. Кроме того, в настоящее время активно исследуются новые методы лечения, основанные на таргетной доставке лекарственных средств и фототермической терапии, активируемой наночастицами.

Наночастицы серебра (AgNP) наиболее изучены и являются многообещающими кандидатами для нетрадиционного и эффективного применения в области фармацевтических наук, косметических продуктов, антимикробных покрытий и упаковок для пищевых продуктов. Особый интерес к AgNP в биомедицинских приложениях основан на их обширных антибактериальных, антимикотических и противови-

русных свойствах, биосовместимости и эффективностью против микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью [2].

В настоящее время существует большое количество методов получения наночастиц серебра, которые можно подразделить на физические [3, 4], химические [5–8] и биологические [9–11] (рисунок 1).

Наночастицы серебра для противораковой терапии

В последние годы проявился интерес к получению и применению наночастиц для противораковой терапии. Онкологические заболевания являются одной из причин смертности и инвалидности трудоспособного населения, а также отличаются продолжительностью и стоимостью лечения [12]. Рак продолжает оставаться одной из самых сложных проблем глобального здравоохранения, хотя и существует огромное разнообразие лекарственных препаратов, которые можно использовать для лечения рака, проблема заключается в уничтожении всех раковых клеток при одновременном снижении побочной токсичности для здоровых клеток. Существует несколько биологических барьеров для эффективной доставки лекарств при раке, такие как почечный, печеночный или иммунный клиренс. Наночастицы, содержащие лекарственные препараты, могут быть разработаны для преодоления этих биологических барьеров, а также для повышения эффективности при одновременном снижении побочных эффектов. Наномедицина открыла новую эру доставки лекарств, улучшив терапевтические индексы активных фармацевтических ингредиентов [13].

Способность наномедицинских препаратов переносить несколько терапевтических агентов может повысить их эффективность. Было обнаружено, что сочетание наночастиц серебра с бортезомибом и доксорубицином проявляют противоопухолевый синергетический эффект при раке яичников. Загрузка нескольких мРНК по отдельности или вместе с другими лекарствами может повысить чувствительность опухоли к лечению. Также было исследовано использование систем, реагирующих на стимулы, с целевыми лигандами. Перспективным подходом является

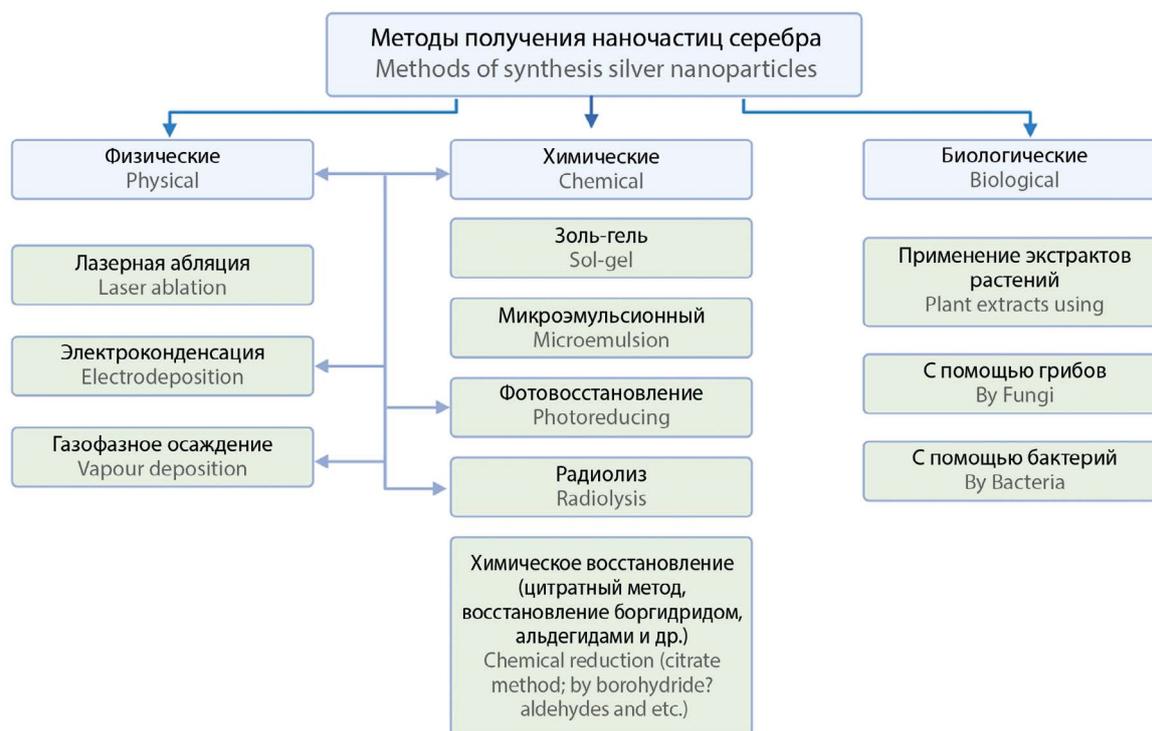


Рисунок 1. Основные методы получения наночастиц серебра

Figure 1. The main methods of synthesis of silver nanoparticles

использование тераностики, сочетающей в себе возможности диагностики и лечения рака. В тераностике можно не только отслеживать высвобождение лекарственного средства, но и визуализировать действие лекарств в опухолевой ткани [14].

Различные виды наночастиц серебра и материалов на их основе могут применяться в противоопухолевой терапии, в качестве цитостатиков или для адресной доставки терапевтических агентов к опухоли.

Наночастицы серебра размером 70 нм, полученные с использованием производного куркумина, проявляли цитотоксические свойства против линии клеток рака шейки матки HeLa в концентрации 5 мкг/л. Кроме того, были проведены эксперименты на мышах с индуцированной опухолью ЕАС. Наночастицы, в концентрации 5 мг/кг, значительно подавляли рост опухоли у животных, не влияя на массу тела. Данное исследование подтверждает высокую перспективность разработанных наночастиц в терапии раковых заболеваний [15].

А. С. Gomathi и др. разработали экологичный способ получения наночастиц серебра с использованием экстракта *Tamarindus indica*. В ходе работы авторы доказали дозозависимое влияние наночастиц на жизнеспособность клеток инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека MCF-7 (ингибирующая полумаксимальная концентрация IC_{50} 20 мкг/мл). Механизмы, участвующие в ингибировании раковых клеток наночастицами серебра, привели

к повреждению ДНК, что еще раз подтверждает тот факт, что AgNP индуцировали апоптоз в клетках рака груди. Также автор показал влияние активных форм кислорода и окислительных процессов, вызванных наночастицами серебра, что и привело к гибели клеток MCF-7. Результаты работы продемонстрировали, что наночастицы серебра, синтезированные с участием *Tamarindus indica*, могут быть потенциальным терапевтическим средством для лечения рака груди человека [16].

D. Acharya и др. получали наночастицы серебра восстановлением раствора нитрата серебра с помощью водного экстракта водорослей *Chaetomorpha linum*. В данном способе водный экстракт водорослей выступает в качестве восстановителя и стабилизирующего агента, что упрощает методику получения и делает ее экологически безопасной и экономически выгодной. Комплексом методов, таких как проточная цитофлуориметрия, анализ митохондриальной дисфункции, анализ экспрессии белков, обработанных наночастицами, была показана высокая цитотоксическая активность [17]. Данная работа демонстрирует возможность применения наночастиц серебра в качестве альтернативного метода лечения опухолевых заболеваний толстой кишки, так как жизнедеятельность клеток HCT-116 подавляется обработкой S-AgNP в концентрации 48,84 и 32,75 мкг/мл в течение периода лечения 24 и 48 часов соответственно. Необходимы дальнейшие исследования для установления биологического механизма по отношению к раковым

клеткам, фармакокинетики и фармакодинамики получаемых частиц в организме человека.

S. M. A. Mousavi и др. для получения наночастиц серебра использовали лизат *Lactobacillus rhamnosus* GG, которой был смешан с раствором нитрата серебра в концентрации 1 мМ. Наночастицы имели сферическую форму и средний размер 50 нм. Авторы показали, что биологически синтезированные AgNP могут индуцировать активные формы кислорода внутри линии клеток колоректального рака (HT-29) и вызывать повреждение клеточных компонентов, что приводит к гибели клеток [18]. Это исследование показало потенциальный подход к синтезу противоопухолевых AgNP с использованием пробиотических бактерий. В перспективе необходимо провести изучение с помощью тестов *in vivo*, чтобы использовать в биомедицинских приложениях.

Антимикробная активность

Наночастицы серебра применяют для придания или усиления антимикробных свойств материалов [19–21]. Антимикробные свойства AgNP проявляются за счет повреждения клеточной мембраны, а также проникновения внутрь клетки (рисунок 2). Ингибируя ферменты дыхательной цепи, AgNP способствуют накоплению АФК, вызывая окислительный стресс и гибель клетки [22, 23]. За счет наличия фосфатных, карбоксильных и аминогрупп отрицательно заряженная клеточная стенка бактерий [24] способствует взаимодействию с положительно заряженными AgNP, что может привести к увлечению проницаемости мембраны, нарушению транспорта ионов, ее повреждению с последующей гибелью клетки. Антибактериальный эффект AgNP более выражен в отношении грамотрицательных, чем грамположительных бактерий, что, возможно, связано с толщиной клеточной

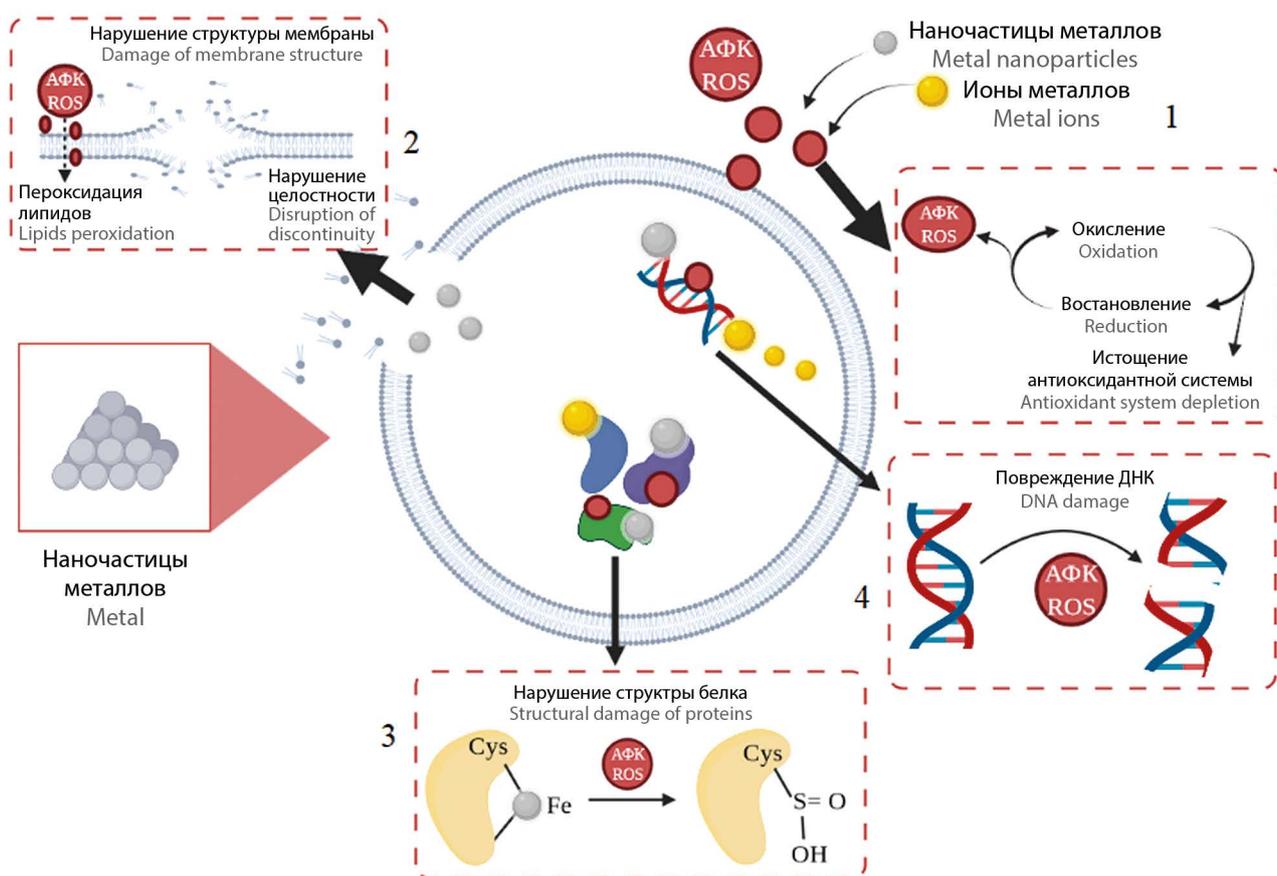


Рисунок 2. Механизм антибактериального действия наночастиц металлов:

1 – образование внеклеточных и внутриклеточных активных форм кислорода (АФК) и повреждение липидов, белков и ДНК окислительным стрессом; 2 – связывание наночастиц с клеточной стенкой и высокие уровни АФК вызывают повреждение клеточной мембраны; 3 – соединяясь с тиоловой группой белка, наночастицы вызывают нарушение их функций; 4 – связываясь напрямую с ДНК, а также за счет АФК наночастицы являются причиной нарушения работы генного аппарата клетки и фрагментации ДНК

Figure 2. Mechanism of antibacterial action of metal nanoparticles:

1 – formation of extracellular and intracellular reactive oxygen species (ROS) and damage to lipids, proteins and DNA by oxidative stress; 2 – Binding of nanoparticles to the cell wall and high levels of ROS cause damage to the cell membrane; 3 – connecting with the thiol group of the protein, nanoparticles cause a impairment of their functions; 4 – binding directly to DNA, as well as due to ROS, nanoparticles cause disruption of the cell gene apparatus and DNA fragmentation

стенки [25]. Согласно другому предположенному механизму: антибактериальный эффект AgNP проявляется за счет проникновения в клетку и повреждения ДНК [25, 26]. Также AgNP попадая внутрь клетки способны связываться с белками, содержащими тиоловую группу, вызывая нарушение в конформации, блокируя активные центры ферментов [27, 28].

Стоматология является перспективной областью применения антибактериального эффекта AgNP. В стоматологии AgNP применяются как в составе композитных материалов, так и непосредственно в лечении, профилактике различных стоматологических проблем [29].

A. Mohan и др. исследовали покрытие гуттаперчи AgNP при пломбировании каналов зуба [30]. Гуттаперчивые штифты на данный момент являются одним из основных материалов для изоляции канала зуба от проникновения различных микроорганизмов. Для усиления антимикробного эффекта при пломбировании канала зуба исследователями были использованы AgNP в концентрации 1 и 2 %. Антимикробную активность исследовали в отношении *Enterococcus faecalis* как патогена, часто встречающегося в ротовой полости и устойчивому ко многим препаратам. Был установлен дозозависимый антибактериальный эффект, количество бактерий снизилось с 30 до 26 КОЕ/мл для образцов, содержащих 1 % серебра, а для образцов гуттаперчи, содержащих серебро в концентрации 2 %, с 28 до 11 КОЕ/мл [31]. Данные результаты показывают перспективы применения покрытия из наночастиц серебра для усиления антибактериальных свойств материалов, используемых при пломбировании канала зуба.

J. Deng и др. изучали модификацию акриловых подкладок под протезы наночастицами серебра для придания им антимикотических свойств и перспективы их применения у лиц, страдающих кандидозом ротовой полости. В качестве предшественника металла применяли 2-этилгексаноат серебра. Полученные наночастицы со средним размером 5 нм, равномерно распределенные по пластинке, образовывались за счет восстановления ионов серебра до наночастиц *in situ* в ходе реакции полимеризации акриловых мономеров, образующимися свободными радикалами. Оценка антимикотической активности продемонстрировала уменьшение количества колоний *Candida albicans* на $75,51 \pm 3,61$ %; $63,38 \pm 1,77$ %; $44,17 \pm 5,65$ % для образцов, содержавших 0,3, 0,2 и 0,1 масс. доли соли серебра, относительно контроля на 14 день исследования (средняя продолжительность применения подкладок) [32]. Таким образом, исследователями были разработаны акриловые подкладки с перспективой применения в клинической стоматологии, содержащие наночастицы серебра, обладающие антимикотическим эффектом в отношении *Candida albicans*, а также поддерживающие этот эффект на протяжении срока применения подкладок для профилактики и лечения кандидоза ротовой полости.

A. S. Takamiya и др. добавляли AgNP размером 5 и 10 нм, полученные классическим методом с применением цитратов, в акриловую смолу для изготовления протезов с целью придания ей антимикотических свойств в отношении *Candida albicans*. В ходе исследования поверхности нанокомпозита было установлено значительное уменьшение КОЕ и прерывистость биопленки, состоящей из *Candida albicans*, при концентрации наночастиц 0,05 и 0,5 % от полимерной массы. Примечательно, что концентрация наночастиц 5 % не показала антимикотических результатов, что связано с изменениями в строении материала. Изучение биосовместимости показало подострое местное воспаление в течение первой недели, которое на 60 день наблюдения не отличалось от контроля [33]. Данное исследование показывает перспективы применения AgNP для изготовления зубных протезов с антимикробными свойствами без изменения их физических свойств.

Важным вопросом при применении в стоматологии материалов содержащих AgNP является их цветовая характеристика. В исследованиях R. Linguan и др. [34] и L. C. Natale и др. [32] было показано изменение цвета конечного материала от желтого до темно-коричневого по мере увеличения концентрации AgNP в стоматологической смоле. Также выявили потемнение и пожелтение смолы с добавлением наночастиц серебра. M. C. Rodrigues и др. предложили в качестве возможного компонента, не влияющего на цвет материала, применение AgNP, покрытых диоксидом кремния. Наночастицы со средним размером около 35 нм получали биологическим методом с применением экстракта зеленого чая, далее путем экстракции удаляли с поверхности наночастицы полифенолы и покрывали их кремнеземом. Размер полученных частиц Ag-SiO₂ составил около 278 нм, цвет которых был более светлым по сравнению с порошком наночастиц серебра. Результаты антимикробного исследования в отношении *Streptococcus mutans*, бактерий способных вызывать кариес, показали значительное снижение метаболической активности (44 %) при концентрации 600 мкг/мл. Оценка цитотоксичности на фибробластах пульпы зуба в диапазоне МИК 100–600 мкг/л продемонстрировала жизнеспособность клеток от 80–98 %, что позволило сделать вывод об отсутствии токсического эффекта у данных частиц [35]. Таким образом, было показано, что композиты, содержащие антибактериальные агенты, такие как AgNP уменьшают образование кариесогенных биопленок и могут найти полезное применение в стоматологических материалах.

При применении AgNP в стоматологии следует учитывать их цитотоксический эффект на клетки организма. Исследователи M. M. Youssef и др. изучали влияние AgNP на пульпу зубов крыс альбиносов. Животные ежедневно в течение 21 дня перорально получали раствор наночастиц серебра размером от 3 до 20 нм в концентрации 10 мг/кг, которые были по-

лучены с применением экстракта кожуры граната. Результаты гистопатологического анализа показали дегенерацию и атрофию одонтобластов, а также фибробластов тканей пульпы. Иммуногистохимический анализ выявил значительное снижение экспрессии факторов роста эндотелия сосудов (VEGF), что неприемлемо для здоровых тканей, однако данное исследование показывает перспективу применения наночастиц для лечения онкологических заболеваний. Выявленная повышенная экспрессия белка каспазы-3 указывает на апоптотические изменения, вызванные наночастицами [36]. Исходя из этих данных, следует учитывать дозозависимые цитотоксические свойства [37, 38] наночастиц серебра при применении их в стоматологии и медицине в целом.

Перспективным направлением применения антибактериальных свойств AgNP является разработка повязочных материалов, пластырей для ускорения заживления, а также предотвращения инфицирования ран [39–41].

V. P. Veeraghavan и др. исследовали нанесение AgNP на хлопчатобумажную ткань для придания ей антимикробных свойств и применения в качестве ранозаживляющего средства. AgNP размером 20–40 нм получали биологическим методом с применением экстракта шлемника бородатого (*Scutellaria barbata*). AgNP наносили на ткань путем ее вымачивания в 1%-м растворе наночастиц. Исследование зон ингибирования роста в отношении *Staphylococcus aureus* (20 мм), *Klebsiella pneumoniae* (23 мм), *Escherichia coli* (22 мм) и *Pseudomonas aeruginosa* (19 мм) показало наличие антибактериальных свойств у ткани покрытой наночастицами серебра. Наночастицы не проявляли цитотоксичности в диапазоне концентраций от 2,5 до 15 мкг/мл. Анализ клеточной миграции методом «царапин» показал значительное уменьшение миграции клеток при обработке наночастицами серебра в концентрации 7,5 мкг/мл по сравнению с 5 мкг/мл [42]. Данные наночастицы могут применяться для придания антибактериального эффекта перевязочным материалам, а также способствуют ранозаживлению.

A. K. Kar исследовали синтез AgNP с помощью полимеров *in situ*, а также добавлении галлата эпигаллокатехина (EGCG) для применения в качестве перевязочных материалов для ран. AgNP размером 6–12 нм получали *in situ* с применением нитрата серебра и аминированной гуаровой камеди, используя ее в качестве восстанавливающего и стабилизирующего агента. Далее во время получения пластыря добавляли EGCG, благодаря наличию у него антиоксидантных, противовоспалительных и антимикробных свойств [43]. Изучение высвобождения AgNP в течение 15 дней показало первоначальный всплеск 2–2,5 частей на миллион в первые сутки и дальнейшее стабильное высвобождение в пределах 3–4 частей на миллион. Выживаемость клеточных линий кератиноцитов кожи мыши (MSC-P5) 75–80 % показывает отсутствие цитотоксических эффектов у данного мате-

риала. Анализ на антибактериальную активность выявил наибольшую эффективность гидрогелей, содержащих AgNP без добавления EGCG, в отношении грамположительных (*B. subtilis*, *S. aureus*) и грамотрицательных (*E. coli*, *P. aeruginosa*) бактерий, добавление EGCG незначительно снижало антибактериальный эффект. Однако добавление EGCG способствовало снижению количества провоспалительного фактора IL-6 и поддержанию базального уровня противовоспалительного цитокина IL-10, что важно для запуска процессов восстановления ткани [44]. Исследователями были получены гидрогели, обладающие антибактериальными свойствами в течение продолжительного периода времени, также способствующие быстрому заживлению раны за счет проявления противовоспалительных эффектов.

Применение наночастиц серебра в лечении вирусных заболеваний

Вирусы представляют собой одну из основных причин смертности и болезней во всем мире. Появление устойчивых вирусных штаммов продолжают замедлять применение эффективных противовирусных методов лечения [45]. Наночастицы серебра используют в качестве противовирусных агентов из-за их ингибирующей активности против множества вирусов, включая определенные штаммы коронавируса [46, 47], гепатита, гриппа, герпеса и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) на разных этапах жизненного цикла [48].

Пандемия синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), вызванная инфекцией вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1), является актуальной проблемой мирового общественного здравоохранения [49]. По последним данным Организации Объединённых Наций по ВИЧ/СПИДу (UNAIDS) общее мировое число людей, живущих с ВИЧ-1 или СПИДОМ, составляет более 38 млн человек [50]. Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) значительно снизила заболеваемость СПИДОМ [51], но имеет ограничения по побочным эффектам [52], частый режим дозирования, ведущий к несоблюдению приема препаратов и возникновению резистентных штаммов. В связи с этим имеются перспективы применения достижений нанотехнологии в лечении данного заболевания [53–55].

R. K. Sharma и др. изучали непосредственное влияние наночастиц серебро-куркумин на латентно инфицированные ВИЧ-1 клетки (ACH-2). Наночастицы размером 45 нм были получены биологическим методом с применением куркумы как восстанавливающего и стабилизирующего агента. Анализ на цитотоксичность продемонстрировал 90 % выживаемость при концентрациях от 20–100 мкл. Было установлено снижение экспрессии гена LTR ВИЧ-1 на 73 % через 48 ч, при этом для наночастиц серебра, полученных восстановлением цитратом, этот показатель составил 14 %. Также было показано снижение экспрессии

гена NF-κB, участвующего в транскрипции воспалительных факторов и сигналов к апоптозу (повышенная экспрессия воспалительных факторов, которая способствует возникновению неврологических и других осложнений при ВИЧ-инфекции [56]), на 79 % для наночастиц серебро-куркумин, для AgNP данный показатель составил 60 % [57]. Таким образом, были получены наночастицы серебра, не оказывающие цитотоксического эффекта, усиленные куркумином и более эффективные в отношении ВИЧ.

Н. Н. Lara и др. установили ингибирующую активность AgNP размером 30–50 нм в концентрации 0,3–5,0 мг/мл против взаимодействия вирусного белка gp120 и трансмембранного гликопротеина CD4, экспрессируемого на иммунных клетках, поражаемых ВИЧ. Наблюдалось снижение взаимодействия на 60 % (50,0 мг/мл) по сравнению с контролем [58].

С. G. Whiteley и др. изучали взаимодействие AgNP с протеазой ВИЧ-1. Наночастицы размером около 2 нм получали путем восстановления боргидридом и стабилизировали цитратом натрия. Было установлено, что AgNP взаимодействуют с тиолатной группой Cys⁹⁵ протеазы ВИЧ, которая расположена на расстоянии 1,05 нм от реактивного COO⁻ активного сайта Asp²⁵ и 1,07 нм от Trp⁶, уменьшая при этом нуклеофильный потенциал COO⁻ и возможно способны ингибировать фермент [59]. Однако последующие исследования С.-Н. Tsai и др. по изучению влияния Ag-NP на протеазу ВИЧ-1 показали, что образование комплекса, AgNP с протеазой, не влияло на работу фермента. Наночастицы размером 0,92–3,48 нм в данном исследовании были получены ранее описанным методом. Помимо изучения влияния на протеазу, рассматривали активность наночастиц в отношении белков, подвергаемых ее воздействию. Для этого были синтезированы пептиды, содержащие последовательность соединения матричного белка p17 – Val-Ser-Gln-Asn-Tyr* и белка вирусного капсида p24 – Pro-Ile-Val-Gln-Asn (* – место расщепления соединения протеазой ВИЧ-1). Исследование продемонстрировало, что комплекс образованный наночастицами серебра с пептидами защищает их от последующего действия протеазы, однако при одновременном воздействии часть пептидов оказывается «разрезанными» [60]. Исходя из этого, возможно применение AgNP для усиления терапевтического эффекта ингибиторов протеазы ВИЧ.

S. D. Kumar и др. изучали влияние AgNP на обратную транскриптазу ВИЧ-1. В ходе исследования AgNP размером 12–28 нм были получены биологическим методом с применением экстракта мангрового дерева *Rhizophora lamarckii* в качестве восстанавливающего и стабилизирующего агента. Был установлен дозозависимый эффект ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ-1 *in vitro*, IC₅₀ составило 0,4 мкг/мл [61]. Следовательно, имеет место применение AgNP в качестве ингибитора обратной транскриптазы при лечении ВИЧ, а также имеется перспек-

тива в лечении гепатитов, к которым относится возбудитель гепатита В.

Влияние AgNP на вирус гепатита В (HBV) было изучено Лэй Лу и др., которые сообщили, что AgNP размером от 10 до 50 нм проявляют противовирусную активность без клеточной токсичности. Кроме того, AgNP подавляют выработку РНК HBV и внеклеточных вирионов *in vitro* [62].

Еще одно применение наночастиц серебра, разработанных в противовирусных целях, касается лечения гриппа. Было опубликовано большое количество исследований, по результатам которых AgNP проявляют ингибирующую активность против вируса H1N1, а также вируса H3N2. Система доставки препарата амантадин, используемого для лечения и профилактики гриппа, была сформирована в наномасштабе вместе с наночастицами серебра, которые синтезированы с использованием аскорбиновой кислоты [63]. С использованием аналогичного метода была разработана совместная доставка AgNP с препаратом занамивир для снижения устойчивости вируса H1N1 [64]. Сообщалось, что занамивир и амантадин самоорганизуются на поверхности AgNP, проявляя более высокий ингибирующий потенциал нейраминидазы и активности гемагглютинаина, по сравнению с использованием при лечении только противовирусного препарата. По исследованиям Д. Сян и др. AgNP оказывают положительное влияние на предотвращение инфицирования вирусом гриппа H3N2 как *in vitro*, так и *in vivo*, и демонстрируют, что AgNP могут использоваться в качестве потенциальных терапевтических средств для подавления вспышек гриппа. Вирусы гриппа H3N2, обработанные AgNP, были проанализированы с помощью просвечивающей электронной микроскопии, и обнаружено, что они взаимодействуют друг с другом, что приводит к разрушению морфологических вирусных структур в зависимости от времени в диапазоне от 30 минут до 2 часов. Кроме того, интраназальное введение AgNP мышам значительно увеличивало выживаемость после заражения вирусом гриппа H3N2 [65].

В таблице 1 приведены данные по применению AgNP в качестве противовирусного средства.

Композитные материалы наночастиц серебра, применяемые в биомедицинских целях

С развитием нанотехнологий серебро используется в сочетании с другими материалами, которые усиливают свойства друг друга, особенно в биомедицинской области [73–76].

Используя преимущества серебра в сочетании с рядом других веществ, AgNP применяется в области медицины в качестве перевязочных материалов, способствующих заживлению ран, так и для адресной доставки лекарства. Например, А. Nameed и др. получали нанокомпозиты серебра и золота, стабилизи-

Таблица 1. Наночастицы серебра, используемые в противовирусной терапии

Table 1. Silver nanoparticles that are used in antiviral therapy

Вирус Virus	Механизм действия Mechanism of action	Размер наночастиц, нм; метод получения Size of NP, nm Synthesis methods of NP	Форма наночастиц Shape of NP	Ссылка Reference
1	2	3	4	5
Респираторно-синцитиальный вирус человека Human respiratory syncytial virus	Прикрепление AgNP к поверхностному гликопротеину RSV-F вируса Adhesion of AgNP to the surface glycoprotein RSV-F of the virus	8–12; применялись готовые наночастицы 8–12; ready NP	Сферическая Spherical	[66]
Вирус герпеса 2 типа Herpes virus type 2	Прикрепление AgNP к поверхностным гликопротеинам gB, gD и gH-gL вируса Adhesion of AgNP to the surface glycoprotein gB, gD и gH-gL of the virus	13, 33, 46; получены цитратным методом с добавлением дубильной кислоты 13, 33, 46; obtained by the citrate method with the addition of tannic acid	Сферическая Spherical	[67]
Вирус полиомиелита Poliovirus	Взаимодействие с вирусными частицами, препятствуя их связыванию с рецепторами клеток Interaction with viral particles, preventing them from binding to cell receptors	4–9; получены электрохимическим методом с применением цитрата 4-9; obtained by electrochemical method using citrate	Сферическая Spherical	[68]
Аденовирус типа 3 Adenovirus type 3	Взаимодействие с оболочкой и ДНК вируса Interaction with the shell and the DNA of the virus	11,4; получены восстановлением дубильной кислоты 11.4; obtained by reduction with tannic acid	Сферическая Spherical	[69]
Вирус денге Denge virus	Исследование показало значительное снижение титра вируса, механизм не изучен The study showed a significant decrease in the titer of the virus, the mechanism has not been studied	100; синтезированы с применением <i>Moringa oleifera</i> 100; synthesized with <i>Moringa oleifera</i>	Сферическая Spherical	[70]
Коронавирус SARS-CoV-2 Coronavirus SARS-CoV-2	Возможный механизм внеклеточного действия за счет разрыва дисульфидных связей на спайковом белке вируса и рецепторах ангиотензинпревращающего фермента 2 клетки [71]; внутриклеточные механизмы нуждаются в дополнительном изучении Possible mechanism of extracellular action due to the rupture of disulfide bonds on the spike protein of the virus and receptors of the angiotensin-converting enzyme 2 of the cell [71]; intracellular mechanisms need further study	2–15; применялись готовые наночастицы 2–15; finished nanoparticles were used	Сферическая Spherical	[72]

рованные цефуроксимом (антибиотиком). Композиционные материалы показали различную активность ингибирования ферментов бактерий *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Salmonella typhi* [77]. Данные композитные наночастицы проявляют антибактериальные свойства против широкого спектра бактерий, что может быть актуально для обработки поверхностей, различных медицинских изделий и поверхностей.

Х. Jiang и др. получали биметаллические наночастицы Au-Ag экологически безопасным и простым, микробиологическим путем, используя кишечную палочку *E. coli*. В ходе исследования было установлено наличие антибактериального эффекта у получа-

емых композитов в отношении *E. coli* и *Staphylococcus aureus*, а также возможность их применения для колориметрического обнаружения перекиси водорода без использования пероксидазы. [78]. Разработанный композитный материал показывает широкий спектр биологической активности, и показывает возможность применения данного материала в медицинской практике.

P. Dallas и др. разработали композитный материал, который представлял из себя пленки Ti/TiO₂, покрытые наночастицами серебра. Авторы продемонстрировали простой способ модификации поверхности Ti/TiO₂ наночастицами серебра. Методами рентгеноструктурно анализа и атомно-силовой микроскопии

было доказано, что через 24 часа спонтанная адсорбция AgNP с блокировкой цитратом приводит к образованию островков трехмерных наночастиц, однородно распределенных на поверхности Ti/TiO₂. Была установлена антибактериальная активность, по отношению к *P. aeruginosa* [79, 80]. Данную разработку можно использовать для модификации поверхностей имплантатов из различных металлов, например титана без необходимости в дорогостоящем оборудовании или сложных процедурах.

B. S. Necula и др. показали успешный метод анодного формирования для получения нанокompозитных материалов MgO-Ag. Данный материал имеет высокую пористость и толщину около 7 мкм. Магниево-серебряные сплавы имеют высокий потенциал в качестве металлических биоматериалов для медицинских устройств из-за их низкого модуля Юнга по сравнению с титаном и кобальт-хромовыми сплавами. Пористые покрытия могут обеспечить расширенную биофункциональность магниевых изделий за счет границы раздела ткань – имплантат, а наночастицы серебра формируют рельеф поверхности и обеспечивают антибактериальные свойства [81]. Все это делает данный материал перспективным для использования в биомедицинских целях, позволяет сочетать различные композиции, а также получать импланты заданных параметров в широком диапазоне.

D. Lee и др. исследовали дентальные барьерные мембраны, применяемые в стоматологии для укрепления подвижных зубов при пародонтологических лоскутных операциях, состоящие из композита наночастицы серебро-хитозан и полиуретана. Нановолоконные мембраны получали путем смешивания композита и полиуретана методом электроформования. Было установлено, что мембраны не проявляют цитотоксического эффекта в процентном содержании серебра до 0,034 %, а также проявляют дозозависимый антибактериальный эффект в отношении *Porphyromonas gingivalis*, являющихся причиной возникновения воспалительных процессов в период лечения. Зоны ингибирования роста *Porphyromonas gingivalis* для образцов, содержащих 0,01, 0,024 и 0,034 %, составили 10,70 ± 0,23 мм, 11,84 ± 0,32 мм и 12,85 ± 0,13 мм соответственно, что показывает возможность применения низких концентраций серебра для достижения эффективных результатов. Включение AgNP в дентальные барьерные мембраны обеспечивало эффективное применение данных мембран для процессов восстановления и формирования кости в стоматологических операциях [82].

Одним из популярных композитных материалов на основе наночастиц являются нанообъекты серебра, поверхность которых модифицирована различными соединениями, в основном полимерными [83].

Ju. M. Galdorogro и др. получали наночастицы серебра с помощью экстракта Падуба парагвайского (*Ilex paraguariensis*), который использовался в

качестве восстанавливающего и стабилизирующего агента, а также образовывал на поверхности полифенольный слой. Средний размер композитных наночастиц составлял 70 нм, что было доказано методом динамического рассеяния света и электронной микроскопией, а также ИК-спектроскопией. Показана антибактериальная активность в отношении в отношении *P. aeruginosa*, *S. epidermidis* и *C. albicans*. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) для различных микроорганизмов составила 50 г/мл для *P. aeruginosa* и 125 г/мл для *S. epidermidis* и *C. albicans*. Также установлена антиоксидантная активность в относительно низкой концентрации. Кроме того, наночастицы в концентрации до 60 мкг/мл показывают отсутствие цитотоксических эффектов, что демонстрирует их биосовместимость. Все эти свойства делают данный композитный материал уникальным материалом для тканевой инженерии [84].

Еще одним материалом, применяемым в биомедицинских целях, являются гидрогели, включающие в свою структуру наночастицы серебра. Наночастицы серебра могут включаться в гели различных полимеров, таких как каррагинаны, альгинаты, крахмал, поливиниловый спирт и др. Примером таких систем является наночастицы серебра, включенные в гидрогель гуаровой камеди. Гуаровая камедь является полисахаридом, содержащим остатки галактозы. Композитный материал был получен путем обработки ультразвуком смеси тетрабората натрия, нитрата серебра, поливинилового спирта и гуаровой камеди. В ходе работы были установлены антибактериальные свойства полученных наночастиц против грамотрицательных бактерий, например *E. Coli* [85]. Гидрогелевые композиты PVA-GG-AgNPs показали отличные механические и антибактериальные свойства, что делает данный материал перспективным для применения в различных биологических системах.

M. S. Rubina и др. разработали композитный материал, который включал в себя коллаген-хитозановую матрицу, наночастицы серебра и ибупрофен. Таким образом, коллаген-хитозановый каркас был модифицирован нестероидным противовоспалительным препаратом ибупрофеном и наночастицами серебра. Авторы подробно изучили механизмы высвобождения лекарств и рассмотрели кинетику высвобождения ибупрофена в раствор [86]. Разработанные композитные материалы могут применяться в качестве повязок с контролируемой доставкой лекарств с антимикробными свойствами для облегчения боли и предотвращения инфекции во время лечения ран и порезов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе было проведено исследование по изучению основных направлений применения наночастиц серебра в биомедицинских целях.

Было показано, что AgNP могут быть использованы в противоопухолевой терапии для доставки лекарственных средств, а также возможность их применения в качестве цитостатических препаратов. Кроме того, в данной работе сообщается об исследованиях, которые доказывают эффективное применение наночастиц серебра в терапии опухолевых заболеваний.

Наночастицы серебра обладают ярко-выраженными антибактериальными свойствами и на основе этого могут применяться для усиления или придания антибактериальных свойств различным материалам. Актуальным является использование AgNP в области стоматологии в качестве добавки к пломбирочным материалам, а также к дентальным мембранам.

В настоящее время вирусные заболевания являются одной из главных проблем человечества. AgNP успешно используются в качестве противовирусных агентов.

Высокая значимость исследований, посвященных применению наночастиц серебра в медицинских целях, доказывает перспективу использования в медицинской практике новых нанообъектов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Abadeer N. S., Murphy C. J. Recent Progress in Cancer Thermal Therapy Using Gold Nanoparticles. *Journal of Physical Chemistry C*. 2016;120(9):4691–4716. DOI: 10.1021/acs.jpcc.5b11232.
- Daraee H., Eatemadi A., Abbasi E., Aval S.F., Kouhi M., Akbarzadeh A. Application of gold nanoparticles in biomedical and drug delivery. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2016;44(1):410–422. DOI: 10.3109/21691401.2014.955107.
- Malekzadeh M., Halali M. Production of silver nanoparticles by electromagnetic levitation gas condensation. *Chemical Engineering Journal*. 2011;168(1):441–445. DOI: 10.1016/j.cej.2010.12.081.
- Tsuji T., Iryo K., Watanabe N., Tsuji M. Preparation of silver nanoparticles by laser ablation in solution: Influence of laser wavelength on particle size. *Applied Surface Science*. 2002;202(1–2):80–85. DOI: 10.1016/S0169-4332(02)00936-4.
- Dong X., Ji X., Wu H., Zhao L., Li J., Yang W. Shape control of silver nanoparticles by stepwise citrate reduction. *The Journal of Physical Chemistry C*. 2009;113(16):6573–6576. DOI: 10.1021/jp900775b.
- Ahlatw D. S., Kumari R., Rachna, Yadav I. Synthesis and characterization of sol-gel prepared silver nanoparticles. *International Journal of Nanoscience*. 2014;13(1). DOI: 10.1142/S0219581X14500045.
- Van Dong P., Ha C. H., Binh L. T., Kasbohm J. Chemical synthesis and antibacterial activity of novel-shaped silver nanoparticles. *International Nano Letters*. 2012;2(1):1–9. DOI: 10.1186/2228-5326-2-9.
- Nourafkan E., Alamdari A. Study of effective parameters in silver nanoparticle synthesis through method of reverse microemulsion. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. 2014;20(5):3639–3645. DOI: 10.1016/j.jiec.2013.12.059.
- Feroze N., Arshad B., Younas M., Afridi M. I., Saqib S., Ayaz A. Fungal mediated synthesis of silver nanoparticles and evaluation of antibacterial activity. *Microscopy Research and Technique*. 2020;83(1):72–80. DOI: 10.1002/jemt.23390.
- Singh R., Shedbalkar U.U., Wadhvani S. A., Chopade B. A. Bacteriogenic silver nanoparticles: synthesis, mechanism, and applications. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2015;99(11):4579–4593. DOI: 10.1007/s00253-015-6622-1.
- Manikandan R., Manikandan B., Raman T., Arunagirinathan K., Prabhu N.M., Basu M. J., Perumal M., Palanisamy S., Munusamy A. Biosynthesis of silver nanoparticles using ethanolic petals extract of *Rosa indica* and characterization of its antibacterial, anticancer and anti-inflammatory activities. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2015;138:120–129. DOI: 10.1016/j.saa.2014.10.043.
- Sanli O., Dobruch J., Knowles M. A., Burger M., Alemozaffar M., Nielsen M. E., Lotan Y. Bladder cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3. DOI: 10.1038/nrdp.2017.22.
- Tran S., DeGiovanni P.-J., Piel B., Rai P. Cancer nanomedicine: a review of recent success in drug delivery. *Clinical and Translational Medicine*. 2017;6(1):44. DOI: 10.1186/s40169-017-0175-0.
- Wang L., Shi C., Wright F. A., Guo D., Wang X., Wang D., Wojcikiewicz R. J. H., Luo J. Multifunctional telodendrimer nanocarriers restore synergy of bortezomib and doxorubicin in ovarian cancer treatment. *Cancer Research*. 2017;77(12):3293–3305. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3119.
- Murugesan K., Koroth J., Srinivasan P. P., Singh A., Mukundan S., Karki S. S., Choudhary B., Gupta C. M. Effects of green synthesised silver nanoparticles (ST06-AgNPs) using curcumin derivative (ST06) on human cervical cancer cells (HeLa) in vitro and EAC tumor bearing mice models. *International Journal of Nanomedicine*. 2019;14:5257–5270. DOI: 10.2147/IJN.S202404.
- Gomathi A. C., Rajarathinam S. R. X., Sadiq A. M., Rajeshkumar S. Anticancer activity of silver nanoparticles synthesized using aqueous fruit shell extract of *Tamarindus indica* on MCF-7 human breast cancer cell line. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020;55:101376. DOI: 10.1016/j.jddst.2019.101376.
- Acharya D., Satapathy S., Somu P., Parida U. K., Mishra G. Apoptotic Effect and Anticancer Activity of Biosynthesized Silver Nanoparticles from Marine Algae *Chaetomorpha linum* Extract Against Human Colon Cancer Cell HCT-116. *Biological Trace Element Research*. 2021;199(5):1812–1822. DOI: 10.1007/s12011-020-02304-7.
- Aziz Mousavi S. M. A., Mirhosseini S. A., Panahi M. R. Sh., Hosseini H. M. Characterization of Biosynthesized Silver Nanoparticles Using *Lactobacillus rhamnosus* GG and its In Vitro Assessment Against Colorectal Cancer Cells. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. 2020;12(2):740–746. DOI: 10.1007/s12602-019-09530-z.
- Ali S., Perveen S., Ali M., Jiao T., Sharma A. S., Hassan H., Devaraj S., Li H., Chen Q. Bioinspired morphology-controlled silver nanoparticles for antimicrobial application. *Materials Science and Engineering: C*. 2020;108:110421. DOI: 10.1016/j.msec.2019.110421.
- He H., Cai R., Wang Y., Tao G., Guo P., Zuo H., Chen L., Liu X., Zhao P., Xia Q. Preparation and characterization of silk sericin/PVA blend film with silver nanoparticles for potential antimicrobial application. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2017;104:457–464. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.06.009.
- Kalaivani R., Maruthupandy M., Muneeswaran T., Beevi A. H., Anand M., Ramakritinan C. M., Kumaraguru A. K. Synthesis of chitosan mediated silver nanoparticles (Ag NPs) for potential antimicrobial applications. *Frontiers in Laboratory Medicine*. 2018;2(1):30–35. DOI: 10.1016/j.flm.2018.04.002.
- Liao S., Zhang Y., Pan X., Zhu F., Jiang C., Liu Q., Cheng Z., Dai G., Wu G., Wang L., Chen L. Antibacterial activity and mechanism of silver nanoparticles against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Nanomedicine*. 2019;14:1469–1487. DOI: 10.2147/IJN.S191340.
- Qayyum S., Oves M., Khan A. U. Obliteration of bacterial growth and biofilm through ROS generation by facilely synthesized green silver nanoparticles. *PLOS ONE*. 2017;12(8):e0181363. DOI: 10.1371/journal.pone.0181363.
- Hajipour M. J., Fromm K. M., Ashkarran A. A., de Aberasturi D. J., de Larramendi I. R., Rojo T., Serpooshan V., Parak W. J., Mahmoudi M. Antibacterial properties of the nanoparticles. *Trends in Biotechnology*. 2012;30(10):499–511. DOI: 10.1016/j.tibtech.2012.06.004.
- Wu Yu., Yang Ya., Zhang Z., Wang Z., Zhao Ya., Sun L. A facile method to prepare size-tunable silver nanoparticles and its antibacterial mechanism. *Advanced Powder Technology*. 2018;29(2):407–415. DOI: 10.1016/j.apt.2017.11.028.
- Abbas W. S., Atwan Z. W., Abdulhussein Z. R., Mahdi M. A. Preparation of silver nanoparticles as antibacterial agents through DNA damage. *Materials Technology*. 2019;34(14):867–879. DOI: 10.1080/10667857.2019.1639005.
- Jiang H. S., Zhang Y., Lu Z. W., Lebrun R., Gontero B., Li W. Interaction between Silver Nanoparticles and Two Dehydrogenases: Role of Thiol Groups. *Small*. 2019;15(27):1900860. DOI: 10.1002/smll.201900860.

28. Godoy-Gallardo M., Eckhard U., Delgado L.M., de Roo Puentente Y.J.D., Hoyos-Nogués M., Gil F.J., Perez R.A. Antibacterial approaches in tissue engineering using metal ions and nanoparticles: From mechanisms to applications. *Bioactive Materials*. 2021;6(12):4470–4490. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.04.033.
29. Yin I.X., Zhang J., Zhao I.S., Mei M.L., Li Q., Chu C.H. The Antibacterial Mechanism of Silver Nanoparticles and Its Application in Dentistry. *International Journal of Nanomedicine*. 2020;15:2555–2562. DOI: 10.2147/IJN.S246764.
30. Friedman C.M., Sandrik J.L., Heuer M.A., Rapp G.W. Composition and Mechanical Properties of Gutta-Percha Endodontic Points. *Journal of Dental Research*. 1975;54(5):921–925. DOI: 10.1177/00220345750540052901.
31. Mohan A., Dipallini S., Lata S., Mohanty S., Pradhan P.K., Patel P., Makkar H., Verma S.K. Oxidative stress induced antimicrobial efficacy of chitosan and silver nanoparticles coated Gutta-percha for endodontic applications. *Materials Today Chemistry*. 2020;17:100299. DOI: 10.1016/j.mtchem.2020.100299.
32. Deng J., Ren L., Pan Ya., Gao H., Meng X. Antifungal property of acrylic denture soft liner containing silver nanoparticles synthesized in situ. *Journal of Dentistry*. 2021;106:103589. DOI: 10.1016/j.jdent.2021.103589.
33. Takamiya A.S., Monteiro D.R., Gorup L.F., Silva E.A., de Camargo E.R., Gomes-Filho J.E., de Oliveira S.H.P., Barbosa D.B. Biocompatible silver nanoparticles incorporated in acrylic resin for dental application inhibit *Candida albicans* biofilm. *Materials Science and Engineering: C*. 2021;118:111341. DOI: 10.1016/j.msec.2020.111341.
34. Natale L.C., Alania Y., Rodrigues M.C., Simões A., de Souza D.N., de Lima E., Arana-Chavez V.E., Hewer T.L.R., Hiers R., Esteban-Florez F.L., Brito G.E.S., Khajotia S., Braga R.R. Synthesis and characterization of silver phosphate/calcium phosphate mixed particles capable of silver nanoparticle formation by photoreduction. *Materials Science and Engineering: C*. 2017;76:464–471. DOI: 10.1016/j.msec.2017.03.102.
35. Rodrigues M.C., Rolim W.R., Viana M.M., Souza T.R., Gonçalves F., Tanaka C.J., Bueno-Silva B., Seabra A.B. Biogenic synthesis and antimicrobial activity of silica-coated silver nanoparticles for esthetic dental applications. *Journal of Dentistry*. 2020;96:103327. DOI: 10.1016/j.jdent.2020.103327.
36. Youssef M.M., El-Mansy M.N., El-Borady O.M., Hegazy E.M. Impact of biosynthesized silver nanoparticles cytotoxicity on dental pulp of albino rats (histological and immunohistochemical study). *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 2021;11(3):386–392. DOI: 10.1016/j.jobocr.2021.04.002.
37. AshaRani P.V., Mun G.L.K., Hande M.P., Valiyaveetil S. Cytotoxicity and Genotoxicity of Silver Nanoparticles in Human Cells. *ACS Nano*. 2009;3(2):279–290. DOI: 10.1021/nn800596w.
38. Zhang T., Wang L., Chen Q., Chen C. Cytotoxic potential of silver nanoparticles. *Yonsei Medical Journal*. 2014;55(2):283–291. DOI: 10.3349/ymj.2014.55.2.283.
39. Rigo C., Ferroni L., Tocco I., Roman M., Munivra I., Gardin C., Cairns W.R.L., Vindigni V., Azzena B., Barbante C., Zavan B. Active silver nanoparticles for wound healing. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;14(3):4817–4840. DOI: 10.3390/ijms14034817.
40. Diniz F.R., Maia R.C.A.P., Andrade L.R., Andrade L.N., Chaud M.V., da Silva C.F., Corrêa C.B., de Albuquerque Junior R.L.C., da Costa L.P., Shin S.R., Hassan Sh., Sanchez-Lopez E., Souto E.B., Severino P. Silver nanoparticles-composing alginate/gelatine hydrogel improves wound healing in vivo. *Nanomaterials*. 2020;10(2):390. DOI: 10.3390/nano10020390.
41. Chen K., Wang F., Liu S., Wu X., Xu L., Zhang D. In situ reduction of silver nanoparticles by sodium alginate to obtain silver-loaded composite wound dressing with enhanced mechanical and antimicrobial property. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020;148:501–509. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.01.156.
42. Veeraghavan V.P., Periadurai N.D., Karunakaran T., Hussain S., Surapaneni K.M., Jiao X. Green synthesis of silver nanoparticles from aqueous extract of *Scutellaria barbata* and coating on the cotton fabric for antimicrobial applications and wound healing activity in fibroblast cells (L929). *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2021;28(7):3633–3640. DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.05.007.
43. Henning S.M., Niu Ya., Liu Y., Lee N.H., Hara Yu., Thames G.D., Minutti R.R., Carpenter C.L., Wang H., Heber D. Bioavailability and antioxidant effect of epigallocatechin gallate administered in purified form versus as green tea extract in healthy individuals. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2005;16(10):610–616. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2005.03.003.
44. Kar A.K., Singh A., Dhiman N., Purohit M.P., Jagdale P., Kamthan M., Singh D., Kumar M., Ghosh D., Patnaik S. Polymer-Assisted In Situ Synthesis of Silver Nanoparticles with Epigallocatechin Gallate (EGCG) Impregnated Wound Patch Potentiate Controlled Inflammatory Responses for Brisk Wound Healing. *International Journal of Nanomedicine*. 2019;14:9837–9854. DOI: 10.2147/IJN.S228462.
45. Galdiero S., Falanga A., Vitiello M., Cantisani M., Marra V., Galdiero M. Silver Nanoparticles as Potential Antiviral Agents. *Molecules*. 2011;16(10):8894–8918. DOI: 10.3390/molecules16108894.
46. Zachar O. Formulations for COVID-19 Early Stage Treatment via Silver Nanoparticles Inhalation Delivery at Home and Hospital. *ScienceOpen*. 2020:1–14. DOI: 10.14293/S2199-1006.1.SOR-.PPHBJEO.v1.
47. Siadati S.A., Afzali M., Sayadi M. Could silver nanoparticles control the 2019-nCoV virus?; An urgent glance to the past. *Chemical Review and Letters*. 2020;3:9–11. DOI: 10.22034/crl.2020.224649.1044.
48. Wei L., Lu J., Xu H., Patel A., Chen Z.-S., Chen G. Silver nanoparticles: synthesis, properties, and therapeutic applications. *Drug Discovery Today*. 2015;20(5):595–601. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.11.014.
49. AIDS. United Nations. Available at: <https://www.un.org/en/global-issues/aids>. Accessed: 04.06.2021.
50. Global HIV & AIDS statistics – Fact sheet. UNAIDS. Available at: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. Accessed: 04.06.2021.
51. Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV-1 infection. *Lancet*. 2000;355(9210):1158–1159. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02069-9.
52. Burgoyne R.W., Tan D.H.S. Prolongation and quality of life for HIV-infected adults treated with highly active antiretroviral therapy (HAART): a balancing act. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008;61(3):469–473. DOI: 10.1093/jac/dkm499.
53. Parboosing R., Maguire G.E.M., Govender P., Kruger H.G. Nanotechnology and the treatment of HIV infection. *Viruses*. 2012;4(4):488–520. DOI: 10.3390/v4040488.
54. Liu Y., Chen Ch. Role of nanotechnology in HIV/AIDS vaccine development. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016;103:76–89. DOI: 10.1016/j.addr.2016.02.010.
55. Garrido C., Simpson C.A., Dahl N.P., Bresee J., Whitehead D.C., Lindsey E.A., Harris T.L., Smith C.A., Carter C.J., Feldheim D.L., Melander C., Margolis D.M. Gold nanoparticles to improve HIV drug delivery. *Future Medicinal Chemistry*. 2015;7(9):1097–1107. DOI: 10.4155/fmc.15.57.
56. Shah A., Gangwani M.R., Chaudhari N.S., Glazyrin A., Bhat H.K., Kumar A. Neurotoxicity in the Post-HAART Era: Caution for the Antiretroviral Therapeutics. *Neurotoxicity Research*. 2016;30(4):677–697. DOI: 10.1007/s12640-016-9646-0.
57. Sharma R.K., Cwiklinski K., Aalinkeel R., Reynolds J.L., Sykes D.E., Quay E., Oh J., Mahajan S.D., Schwartz S.A. Immunomodulatory activities of curcumin-stabilized silver nanoparticles: Efficacy as an antiretroviral therapeutic. *Immunological Investigations*. 2017;46(8):833–846. DOI: 10.1080/08820139.2017.1371908.
58. Lara H.H., Ayala-Nuñez N.V., Ixtepan-Turrent L., Rodríguez-Padilla C. Mode of antiviral action of silver nanoparticles against HIV-1. *Journal of Nanobiotechnology*. 2010;8(1):1–10. DOI: 10.1186/1477-3155-8-1.
59. Shing C.-Y., Whiteley C.G., Lee D.-J. HIV protease: Multiple fold inhibition by silver nanoparticles-Spectrofluorimetric, thermodynamic and kinetic analysis. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. 2014;45(4):1140–1148.
60. Tsai C.-H., Whiteley C.G., Lee D.-J. Interactions between HIV-1 protease, silver nanoparticles, and specific peptides. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. 2019;103:20–32. DOI: 10.1016/j.jtice.2019.07.019.

61. Kumar S. D., Singaravelu G., Ajithkumar S., Murugan K., Nicoletti M., Benelli G. Mangrove-Mediated Green Synthesis of Silver Nanoparticles with High HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitory Potential. *Journal of Cluster Science*. 2017;28(1):359–367. DOI: 10.1007/s10876-016-1100-1.
62. Lu L., Sun R. W.-Y., Chen R., Hui C.-K., Ho C.-M., Luk J. M., Lau G. K. K., Che C.-M. Silver nanoparticles inhibit hepatitis B virus replication. *Antiviral Therapy*. 2008;13:253–262.
63. Li Y., Lin Z., Zhao M., Guo M., Xu T., Wang Ch., Xia H., Zhu B. Reversal of H1N1 influenza virus-induced apoptosis by silver nanoparticles functionalized with amantadine. *RSC Advances*. 2016;6(92):89679–89686. DOI: 10.1039/c6ra18493f.
64. Lin Z., Li Y., Guo M., Xu T., Wang Ch., Zhao M., Wang H., Chen T., Zhu B. The inhibition of H1N1 influenza virus-induced apoptosis by silver nanoparticles functionalized with zanamivir. *RSC Advances*. 2017;7(2):742–750. DOI: 10.1039/C6RA25010F.
65. Xiang D., Zheng Ya., Duan W., Li X., Yin J., Shigdar S., O'Connor M. L., Marappan M., Zhao X., Miao Y., Xiang B., Zheng C. Inhibition of A/Human/Hubei/3/2005 (H3N2) influenza virus infection by silver nanoparticles in vitro and in vivo. *International Journal of Nanomedicine*. 2013;8:4103–4114. DOI: 10.2147/IJN.S53622.
66. Morris D., Ansar M., Speshock J., Ivanciuc T., Qu Y., Casola A., Garofalo R. Antiviral and immunomodulatory activity of silver nanoparticles in experimental RSV infection. *Viruses*. 2019;11(8):732. DOI: 10.3390/v11080732.
67. Orlowski P., Tomaszewska E., Gniadek M., Baska P., Nowakowska J., Sokolowska J., Nowak Z., Donten M., Celichowski G., Grobelny J., Krzyzowska M. Tannic Acid Modified Silver Nanoparticles Show Antiviral Activity in Herpes Simplex Virus Type 2 Infection. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e104113. DOI: 10.1371/journal.pone.0104113.
68. Huy T. Q., Thanh N. T. H., Thuy N. T., Chung P. V., Hung P. N., Le A.-T., Hanh N. T. H. Cytotoxicity and antiviral activity of electrochemical – synthesized silver nanoparticles against poliovirus. *Journal of Virological Methods*. 2017;241:52–57. DOI: 10.1016/j.jviromet.2016.12.015.
69. Chen N., Zheng Y., Yin J., Li X., Zheng C. Inhibitory effects of silver nanoparticles against adenovirus type 3 in vitro. *Journal of Virological Methods*. 2013;193(2):470–477. DOI: 10.1016/j.jviromet.2013.07.020
70. Sujitha V., Murugan K., Paulpandi M., Panneerselvam C., Suresh U., Roni M., Nicoletti M., Higuchi A., Madhiyazhagan P., Subramaniam J., Dinesh D., Vadivalagan C., Chandramohan B., Alarfaj A. A., Munusamy M. A., Barnard D. R., Benelli G. Green-synthesized silver nanoparticles as a novel control tool against dengue virus (DEN-2) and its primary vector *Aedes aegypti*. *Parasitology Research*. 2015;114(9):3315–3325. DOI: 10.1007/s00436-015-4556-2.
71. Hati S., Bhattacharyya S. Impact of Thiol–Disulfide Balance on the Binding of Covid-19 Spike Protein with Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor. *ACS Omega*. 2020;5(26):16292–16298. DOI: 10.1021/acsomega.0c02125.
72. Jeremiah S. S., Miyakawa K., Morita T., Yamaoka Yu., Ryo A. Potent antiviral effect of silver nanoparticles on SARS-CoV-2. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020;533(1):195–200. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.09.018.
73. Ravindran A., Chandran P., Khan S. S. Biofunctionalized silver nanoparticles: Advances and prospects. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2013;105:342–352. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2012.07.036.
74. Mohammadi R., Eidi E., Ghavami M., Kassaee M. Z. Chitosan synergistically enhanced by successive Fe₃O₄ and silver nanoparticles as a novel green catalyst in one-pot, three-component synthesis of tetrahydrobenzo[a]xanthene-11-ones. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. 2014;393:309–316. DOI: 10.1016/j.molcata.2014.06.005.
75. Cai Yu., Tan F., Qiao X., Wang W., Chen J., Qiu X. Room-temperature synthesis of silica supported silver nanoparticles in basic ethanol solution and their antibacterial activity. *RSC Advances*. 2016;6(22):18407–18412. DOI: 10.1039/c5ra27053g.
76. Al-Masoodi A. H. H., Nazarudin N. F. F. B., Nakajima H., Tunmee S., Goh B. T., Majid W. H. B. A. Controlled growth of silver nanoparticles on indium tin oxide substrates by plasma-assisted hot-filament evaporation: Physical properties, composition, and electronic structure. *Thin Solid Films*. 2020;693:137686. DOI: 10.1016/j.tsf.2019.137686.
77. Hameed A., Fatima S., Rahman F.U., Yoon T.-H., Azam A., Khan S., Khan A., Islam N.U. Synergistic enzyme inhibition effect of cefuroxime by conjugation with gold and silver. *New Journal of Chemistry*. 2014;38(4):1641. DOI: 10.1039/c3nj00974b.
78. Jiang X., Fan X., Xu W., Zhang R., Wu G. Biosynthesis of Bimetallic Au–Ag Nanoparticles Using *Escherichia coli* and its Biomedical Applications. *ACS Biomaterials Science and Engineering*. 2020;6(1):680–689. DOI: 10.1021/acsbomaterials.9b01297.
79. Dallas P., Tucek J., Jancik D., Kolar M., Panacek A., Zboril R. Magnetically Controllable Silver Nanocomposite with Multifunctional Phosphotriazine Matrix and High Antimicrobial Activity. *Advanced Functional Materials*. 2010;20(14):2347–2354. DOI: 10.1002/adfm.200902370.
80. Flores C. Y., Diaz C., Rubert A., Benítez G. A., Moreno M. S., Fernández Lorenzo de Mele M. A., Salvarezza R. C., Schilardi P. L., Vericat C. Spontaneous adsorption of silver nanoparticles on Ti/TiO₂ surfaces. Antibacterial effect on *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2010;350(2):402–408. DOI: 10.1016/j.jcis.2010.06.052.
81. Necula B. S., Fratila-Apachitei L. E., Berkani A., Apachitei I., Duszczuk J. Enrichment of anodic MgO layers with Ag nanoparticles for biomedical applications. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2009;20(1):339–345. DOI: 10.1007/s10856-008-3589-9.
82. Lee D., Lee S. J., Moon J.-H., Kim J. H., Heo D. N., Bang J. B., Lim H.-N., Preparation of antibacterial chitosan membranes containing silver nanoparticles for dental barrier membrane applications. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. 2018;66:196–202. DOI: 10.1016/j.jiec.2018.05.030.
83. Bhatia D., Mittal A., Malik D. K. Antimicrobial activity of PVP coated silver nanoparticles synthesized by *Lysinibacillus varians*. *3 Biotech*. 2016;6(2):1–8. DOI: 10.1007/s13205-016-0514-7.
84. Galdopórpóra J. M., Ibar A., Tuttolomondo M. V., Desimone M. F. Dual-effect core-shell polyphenol coated silver nanoparticles for tissue engineering. *Nano-Structures & Nano-Objects*. 2021;26:100716. DOI: 10.1016/j.nanoso.2021.100716.
85. Deka R., Sarma S., Patar P., Gogoi P., Sarmah J. K. Highly stable silver nanoparticles containing guar gum modified dual network hydrogel for catalytic and biomedical applications. *Carbohydrate Polymers*. 2020;248:116786. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.116786.
86. Rubina M. S., Said-Galiev E. E., Naumkin A. V., Shulenina A. V., Belyakova O. A., Vasil'kov A. Yu. Preparation and characterization of biomedical collagen–chitosan scaffolds with entrapped ibuprofen and silver nanoparticles. *Polymer Engineering and Science*. 2019;59(12):2479–2487. DOI: 10.1002/pen.25122.