

НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА В МЕДИЦИНЕ

РЖЕУССКИЙ С.Э.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №2. – С. 15-24.

SILVER NANOPARTICLES IN MEDICINE

RZHEUSSKY S.E.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(2):15-24.

Резюме.

При написании обзора были обобщены и сопоставлены опубликованные данные по истории применения, механизму действия и эффективности применения в клинической практике наночастиц серебра и препаратов на их основе. Данный металл используют в медицинской практике с древних времен, но статистические данные о его эффективности были получены только в конце XIX века. С тех пор он получил широкое распространение в виде коллоидных растворов, солей, а в последние десятилетия – наночастиц. Особенно ярко проявляется интерес к препаратам серебра в связи с распространением устойчивых к антибиотикам микроорганизмов. Ионы и наночастицы прикрепляются к их клеточной стенке, нарушают ее функционирование, разрушают, проникают в клетку, где связываются с фосфор- и серосодержащими молекулами. Имея такой неспецифический механизм действия, наночастицы серебра обладают широким спектром противомикробной и противогрибковой активности. По данным материалов кохрейновской библиотеки можно сделать вывод о том, что наночастицы серебра имеют клинически доказанную эффективность при применении в хирургии, стоматологии, для изготовления изделий медицинского назначения, применяемых в хирургии и трансплантологии.

Ключевые слова: наночастицы серебра, клиническая эффективность, токсичность.

Abstract.

When writing this review, published data on the history of use, mechanism of action and the effectiveness of application of silver nanoparticles and preparations based on them in clinical practice were summarized and compared. This metal has been used in medical practice since ancient times, but statistical data on its effectiveness were obtained only at the end of the 19th century. Since then, it has become widely spread in the form of colloidal solutions, salts, and, in recent decades, nanoparticles. The interest to silver preparations is especially pronounced in connection with the spread of antibiotic-resistant microorganisms. Ions and nanoparticles attach to their cell wall, disrupt its functioning, destroy it, penetrate into the cell, where they bind to phosphorus and sulfur-containing molecules. Possessing such a non-specific mechanism of action, silver nanoparticles have a wide spectrum of antimicrobial and antifungal activity. According to the materials of the Cochrane Library, it can be concluded that silver nanoparticles possess clinically proven efficacy when used in surgery, dentistry, for manufacturing medical products that are used in surgery or transplantology.

Key words: silver nanoparticles, clinical efficacy, toxicity.

Древнекитайские источники говорят нам о том, что серебро в медицинских целях начало применяться еще за 2500 тысячи лет до нашей эры. Чего здесь было больше, первобытной религии или реальных наблюдений над его эффек-

тивностью, сказать сложно. Однако Кир Великий и Александр Македонский во время своих завоевательных походов хранили воду в серебряных кубках, древние индусы обеззараживали воду, помещая в нее раскаленное серебро, а Гиппократ

рекомендовал серебро для лечения трофических язв [1, 2]. Так или иначе, но первое статистическое доказательство эффективности серебра было получено только в 1881 году, когда немецкий акушер, доктор медицины Креде Карл Зигмунд Франц предложил использовать 1% раствор нитрата серебра для лечения бленнореи у новорожденных. Серебро в форме соли позволило сократить частоту данного заболевания с 10,8%, до 0,2-0,5% [3].

Такие впечатляющие результаты послужили поводом к дальнейшему изучению серебра и его соединений. В конце XIX – начале XX века был разработан целый ряд субстанций и лекарственных препаратов на их основе: колларгол, протаргол, альбаргил, эларгол, силаргель, аргосульфат и др. Некоторые из них с успехом применяются до сих пор [4]. Некоторые специалисты считают, что до открытия антибиотиков именно соли серебра являлись одним из самых широко используемых средств с антимикробной активностью [5].

В 40-х годах XX века в арсенале врачей всего мира появляется пенициллин и интерес к серебру начинает ослабевать [6]. Действительно, кому нужны были токсичные соли серебра, если буквально нескольких уколов пенициллина было достаточно, чтобы справиться почти с любым бактериальным заболеванием. К сожалению, «всесилие» антибиотиков длилось недолго. Проблемы с этой группой лекарственных средств в своей нобелевской речи предсказал еще Александр Флеминг. Он говорил: «Настанут времена, когда любой сможет купить пенициллин в магазине, поэтому есть опасность, что какой-нибудь несведущий человек может легко принять слишком малую дозу и вырастить в себе микроорганизмы под влиянием низких концентраций лекарства, которые будут устойчивы к пенициллину». Слова оказались пророческими, не прошло и полвека, как появилось понятие «антибиотикорезистентность бактерий».

К концу XX века эта проблема приобрела значительный размах, в результате чего активизировались работы по поиску новых или совершенствованию старых антимикробных препаратов. Свое внимание исследователи обратили и на серебро [6, 7].

Нельзя сказать, что с 40-х годов оно было забыто. В медицине все эти годы в виде глазных капель применяли раствор нитрата серебра, довольно широко в офтальмологии и оторинола-

рингологии использовали раствор протаргола, для местного лечения ран применяли мягкие лекарственные формы с сульфадиазином серебра. Однако сейчас особый интерес вызывают не соединения серебра, а нульвалентный металл в виде наночастиц.

Их открытие и изучение стало возможным после того, как в середине XX века был изобретен электронный микроскоп и сами наночастицы удалось увидеть и измерить. Согласно современному определению наночастица – это аморфная или полукристаллическая структура, имеющая хотя бы один характерный размер в диапазоне от 1 до 100 нм [8]. Однако, дело ограничивается не только размерами. При переходе на нанометровый уровень у материалов изменяются физико-химические свойства и/или возникают новые явления, которые невозможно предсказать на основе изучения вещества в виде более крупных частиц [9]. Например, температура плавления наночастиц золота с размером 5 нм составляет 800°C, а наночастиц с размером 2 нм – 300°C. И это при том, что обычно золото плавится при температуре 1065°C [10]. Другой пример – это появление у наночастиц некоторых благородных металлов спектрофотометрической активности, чего лишены как их соли, так и макрообразцы [11, 12].

Интерес к медицинскому применению наночастиц серебра с каждым годом только усиливается. Так, по данным сайта pubmed.gov, количество публикуемых научных работ по данной теме к 2021 году выросло до 2807. Причем тенденция к росту сохраняется, несмотря на пандемию (рис. 1) [13].

Стоит отметить, что в указанной международной базе данных первые публикации, посвященные изучению и медицинскому применению наночастиц серебра, появляются в 1995 году. К этому же году относятся первые публикации в русскоязычных изданиях и даты подачи первых патентов на способы лечения гнойных поражений с помощью первой российской фармацевтической субстанции на основе наночастиц серебра – повиаргола [14, 15].

Существует много способов получения наночастиц. Самым распространенным является химическое восстановление ионов серебра до нульвалентных наночастиц. Этот метод довольно прост, но зачастую при его применении используются токсичные растворители, а для получения частиц с заданными характеристиками требуется очень жесткое соблюдение параметров реакции

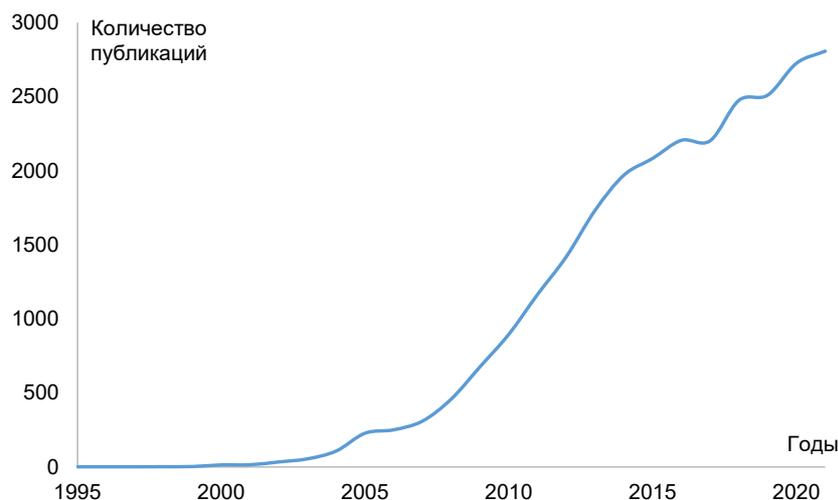


Рисунок 1 – Количество статей, посвященных изучению наночастиц серебра, по данным сайта pubmed.gov.

[16]. Физические методы, такие как механическое измельчение [17], лазерная абляция [18] или конденсация пара [19], являются высокопроизводительными и позволяют получить наночастицы с узким распределением по размерам, однако требуют специфического сложного оборудования и являются энергоемкими [16]. Биологический синтез лишен многих вышеописанных недостатков. С использованием бактерий, грибов, актиномицетов, водорослей или растений получают хорошо растворимые, стабильные наночастицы [20-22]. Однако, как и любой биотехнологический метод, данный способ синтеза довольно дорог.

Изначально считалось, что наночастицы серебра проявляют свою активность только за счет высвобождения ионов, выступая в качестве депо. Современная точка зрения говорит о том, что активность проявляют как ионы, так и сами наночастицы [23-25]. В основе их фармакологической активности лежит то, что серебро является кислотой Льюиса, то есть является акцептором электронной пары [26, 27]. А значит, имеет химическое сродство с фосфором и серосодержащими биомолекулами, которые, в свою очередь, являются основными компонентами клеточной мембраны, белков, ДНК. За счет химических и электростатических сил ионы и наночастицы серебра прикрепляются к клеточной стенке [28]. Это приводит к сжатию цитоплазмы, отслоению мембраны, изменению ее формы [29, 30]. Кроме того, изменяется поверхностный заряд бактерий. Так, например, установлено, что наночастицы способны изменять поверхностный заряд *P. aeruginosa* с $-29,6$ до $-5,4$ mV, а поверхностный

заряд *E. coli* – с $-28,5$ до $-3,5$ mV [31]. Чем сильнее положительный заряд наночастиц, тем сильнее они оказывают свой антимикробный эффект. Изменение заряда мембраны и связывание серебра с транспортными белками или белками дыхательной цепи влияет на ее проницаемость, работу дыхательной цепи, деление клеток, транспорт ионов, выработку энергии [32]. Зачастую при воздействии наночастиц на бактериальную клетку наблюдается утечка клеточного содержимого и неконтролируемый транспорт через цитоплазматическую мембрану [33].

Часть наночастиц и ионов проникает внутрь клетки, связываясь с биомолекулами и клеточными структурами (липиды, белки, ДНК) [24]. Это приводит к остановке или замедлению процессов транскрипции, трансляции, синтеза белка, денатурации рибосом, что ведет к нарушению жизнедеятельности клетки [34, 35]. Серебро снижает синтез и нарушает работу антиоксидантных ферментов, что приводит к накоплению в клетке активных форм кислорода [36].

Дальше наночастицы, ионы и свободные радикалы связываются с ДНК, препятствуя ее репликации и размножению клеток, изнутри разрушают цитоплазматическую мембрану, вызывая в конечном итоге гибель [37].

Механизм действия наночастиц серебра не специфический, поэтому они практически одинаково действуют на грамположительную и грамотрицательную микрофлору. С меньшей активностью, но оказывают подавляющее и фунгицидное действие на микроскопические грибы [38,39]. С этим связана большая популярность наночастиц

серебра. Их используют при производстве косметики, биологически активных добавок к пище, изделий медицинского назначения и так далее. Однако существует ряд сложностей, которые ограничивают применение серебра. Во-первых, для того, чтобы наночастицы смогли выделить ионы или прикрепиться к клеточной стенке микроорганизма, они должны находиться во взвешенном состоянии, т.е. находиться в растворе. Например, в работах Д.В. Тапальского по разработке антибактериальных покрытий для титановых имплантов было показано, что эффективно подавляют рост микроорганизмов и образование биопленок только биодеградируемые покрытия [40, 41]. Такое покрытие постепенно разрушается, высвобождая наночастицы. Схожие выводы в своей работе сделал Yun'an Qing с коллективом [42]. Другой вариант – это нанесение раствора наночастиц на поверхность материала, которому хотят придать антимикробные свойства [43].

Во-вторых, действие наночастиц серебра строго дозозависимо. Их минимальная подавляющая концентрация полностью останавливает рост микроорганизмов. Однако серебро в более низких концентрациях, возможно, слегка замедляет, но не может остановить размножение [38, 39]. В связи с этим странно смотрятся зубные пасты, косметические кремы и другие средства с «коллоидным серебром» или «наночастицами серебра» с неизвестными концентрациями. Особенно это важно в связи с тем, что, по некоторым данным, к действию наночастиц серебра бактерии *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* могут вырабатывать устойчивость путем выработки адгезивного белка флагеллина, который запускает агрегацию наночастиц [44].

В-третьих, активность наночастиц серебра значительно снижается в присутствии гноя или биологических жидкостей. Также снижает их активность биопленка. По информации коллектива под руководством М. Saravanan, концентрация наночастиц серебра, которая убивает планктонную культуру, не вызывает 100% потери жизнеспособности бактерий в биопленке [45].

В-четвертых, серебро может быть токсичным. Точнее, серебро в больших количествах оказывает токсический эффект. Это микроэлемент. Ежедневно с пищей и водой человек потребляет 0,0014-0,08 мг серебра, которое частично выводится из организма, а частично откладывается в железах внутренней секреции, печени, почках, костях [46]. Это очень маленькое количество, ко-

торое никак отрицательно не сказывается на здоровье человека. В случае, если же он подвергается воздействию большого количества серебра, у него может развиваться редкое заболевание аргирия, характеризующееся изменением окраски кожи в серый или синий цвет [47]. Данное заболевание наблюдается у ювелиров с многолетним стажем, или работников химических предприятий, или у пациентов, бесконтрольно употребляющих соединения серебра [47, 48]. И здесь ключевым словом является «бесконтрольно», поскольку многочисленные исследования показали, что при использовании серебросодержащих препаратов с соблюдением рекомендаций врача никаких побочных реакций не наблюдается. Так, Smock, K.J. с коллегами в результате плацебо-контролируемого, простого слепого, перекрестного исследования с контролируемой дозой на 18 добровольцах выяснил, что после перорального приема в течение двух недель не наблюдается усиления активации тромбоцитов [49]. Munger M.A. с коллегами в результате слепого, контролируемого, перекрестного исследования на 60 здоровых добровольцах выяснил, что после приема коммерческих растворов серебра не происходит клинически значимых изменений в метаболических или гематологических показателях, не обнаруживаются морфологические изменения в легких, сердце, органах брюшной полости [50]. В составе другого научного коллектива этот же автор установил, что после 14 дней приема препарата, содержащего наночастицы серебра, этот металл обнаруживается в крови, однако это не вызывает клинически значимых изменений метаболических, гематологических, физических показателей. Также это не сказывается на активности цитохрома P450 [51].

Основное количество опубликованных отчетов о клинических испытаниях средств на основе наночастиц серебра касаются их эффективности. Чаще всего подобные средства применяют с целью лечения ран и ожогов. В результате исследования, в котором принял участие 281 пациент, установлено, что при лечении трофических язв нижних конечностей препарат нанокристаллического серебра оказал более быстрое и полное действие, чем препарат с кадексомером йода [52]. Эффективность препаратов или повязок на основе наночастиц серебра доказана при лечении пролежней, язв, травматических и хирургических ран у пациентов со средним возрастом 80 лет [53], при лечении остаточных ожоговых ран

[54, 55], при заживлении ран после обрезаний [56] и т.д. В исследовании с участием 92 женщин с кесаревым сечением [57] и в исследовании с 34 пациентами с апикальным перидонтитом доказано наличие обезболивающего эффекта [58]. В исследовании 2017 года гель с наночастицами серебра показал такую же эффективность при лечении вульгарных угрей, как и гель с клиндамицином [59].

В стоматологии нанофторид серебра показал свою эффективность для предотвращения образования зубной биопленки [60], а зубные щетки, содержащие серебро, – «многообещающие результаты в качестве альтернативы стандартным стратегиям гигиены полости рта» [61]. Серебряное покрытие доказало свою актуальность при изготовлении наружных дренажных катетеров желудочков [62], эндотрахеальных трубок [63], стоматологических ретейнеров [64].

Однако есть и исследования с отрицательным результатом. Так, Fries С.А. с коллегами показал, что повязка с наночастицами серебра не имеет преимуществ перед простой марлей при лечении ран после хирургических манипуляций [65], а Vermeulen Н. с коллегами не нашел достаточных доказательств преимущества подобных средств для лечения инфицированных хронических ран [66]. Неудачными были исследования венозных катетеров, пропитанных наночастицами серебра. Их использование не оказало значительного влияния на частоту колонизации катетера, возникновение инфекций, связанных с ним, или смерти пациентов в критическом состоянии [67].

Как видно из представленных данных, серебро имеет хорошие перспективы в качестве противомикробного, ранозаживляющего и противовоспалительного агента. Однако это далеко не панацея и подход к его использованию в медицине должен быть взвешенным и продуманным.

Литература

1. Лебедева, Д. Д. Использование наночастиц серебра и золота в стоматологии / Д. Д. Лебедева // Науч. электрон. журн. меридиан. – 2019. – № 14. – С. 102–104. – Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41518913>. – Дата доступа: 31.03.2022.
2. Melaiye, A. Silver and its application as an antimicrobial agent / A. Melaiye, W. J. Youngs // Expert Opin. Ther. Pat. – 2005. – Vol. 15, N 2. – P. 125–130.
3. Сравнительная оценка антимикробной активности наночастиц серебра / Д. О. Подкопаяев [и др.] // Рос. нанотехнологии. – 2013. – Т. 8, № 11/12. – С. 123–126.
4. Ржеусский, С. Э. Экономические аспекты применения и антимикробная активность серебросодержащих лекарственных средств / С. Э. Ржеусский, В. В. Кугач, М. А. Валуева // Вестн. фармации. – 2013. – № 2. – С. 25–30.
5. Antimicrobial silver: uses, toxicity and potential for resistance / K. Mijndonckx [et al.] // Biometals. – 2013 Aug. – Vol. 26, N 4. – P. 609–621.
6. Антибактериальная активность некоторых коллоидных форм наносеребра в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий / О. А. Качанова [и др.] // Современ. проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – С. 215–222.
7. Блажитко, Е. М. О целесообразности введения нанопрепаратов серебра как антибактериальных противовирусных средств в медицинскую практику в Российской Федерации / Е. М. Блажитко // Нанотехнологии и наноматериалы для биологии и медицины : науч.-практ. конф. с междунар. участием, 11–12 окт. 2007 г. : в 2 ч. / СибУПК [и др.]. – Новосибирск, 2007. – Ч. 2. – С. 36–39.
8. Гусев, А. И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии / А. И. Гусев. – Москва : Физматлит, 2005. – 416 с.
9. К вопросу о токсичности наночастиц серебра при пероральном введении коллоидного раствора / Е. Н. Петрицкая [и др.] // Альм. клин. медицины. – 2011, № 25. – С. 9–12.
10. Не так страшен черт, как его малютка // Нанотехнологии. – 2008. – № 3. – С. 9–12.
11. Карпов, С. Оптические эффекты в металлических нанокolloидах / С. Карпов // Фотоника. – 2012. – № 2. – С. 40–51.
12. Ржеусский, С. Э. Валидация спектрофотометрической методики количественного определения наночастиц серебра в водных растворах / С. Э. Ржеусский // Вестн. фармации. – 2019. – № 1. – С. 21–25.
13. PubMed : National Library of Medicine [Electronic resource]. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Silver+nanoparticles>. – Date of access: 31.03.2022.
14. Водорастворимая серебросодержащая бактерицидная композиция и способ ее получения : пат. 2128047 RU : МПК А61К31/79, А61К33/38 / Г. Е. Афиногенов, В. В. Копейкин, Е. Ф. Панарин ; заявитель и патентообладатель Г. Е. Афиногенов. – № 95119636/14 ; заявл. 21.06.95 ; опубл. 27.03.99.
15. Способ лечения гнойных ран : пат. RU 2142279 С1 : МПК А61К 33/38, А61N 7/00 / А. М. Гнетнев, Б. Я. Позднякова, Р. Д. Либерзон ; заявитель и патентообладатель Саратов. науч.-исслед. ин-т травматологии и ортопедии. – № 95109614/14 ; заявл. 07.06.95 ; опубл. 10.12.99.
16. Facile green synthesis of silver nanoparticles using Berberis vulgaris leaf and root aqueous extract and its antibacterial activity / M. Behravan [et al.] // Int. J. Biol. Macromol. – 2019 Mar. – Vol. 124. – P. 148–154.
17. Silver nanoparticles: synthesis, properties, and therapeutic applications / L. Wei [et al.] // Drug Discov. Today. – 2015 May. – Vol. 20, N 5. – P. 595–601.
18. Formation and size control of silver nanoparticles by laser ablation in aqueous solution / F. Mafune [et al.] // J. Phys. Chem. B. – 2000. – Vol. 104, N 39. – P. 9111–9117.
19. Synthesis and applications of silver nanoparticles / К. М. М. Abou El-Nour [et al.] // Arab J. Chem. – 2010. – Vol. 3. – P. 135–140.
20. Biogenic synthesis of silver nanoparticles using Phyllanthus emblica fruit extract and its inhibitory action against the pathogen Acidovorax oryzae strain RS-2 of rice bacterial

- brown strip / M. I. Masum [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2019 Apr. – Vol. 10. – P. 820.
21. Silver nanoparticles: Synthesis, characterization, properties, applications, and therapeutic approaches / X. F. Zhang [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016 Sep. – Vol. 17, N 9. – P. 1534.
 22. Silver nanoparticles: synthesis, properties, and therapeutic applications / L. Wei [et al.] // *Drug Discov. Today.* – 2015 May. – Vol. 20, N 5. – P. 595–601.
 23. An overview of application of silver nanoparticles for biomaterials in dentistry / R. A. Bapat [et al.] // *Mater Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* – 2018 Oct. – Vol. 91. – P. 881–898.
 24. Liao, C. Bactericidal and cytotoxic properties of silver nanoparticles / C. Liao, Y. Li, S. C. Tjong // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019 Jan. – Vol. 20, N 2. – P. 449.
 25. Mechanisms of Silver Nanoparticle Release, Transformation and Toxicity: A Critical Review of Current Knowledge and Recommendations for Future Studies and Applications / B. Reidy [et al.] // *Materials (Basel).* – 2013 Jun. – Vol. 6, N 6. – P. 2295–2350.
 26. Mechanistic Basis of Antimicrobial Actions of Silver Nanoparticles / T. C. Dakal [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2016 Nov. – Vol. 7. – 1831.
 27. Interaction of silver nanoparticles with Escherichia coli and their cell envelope biomolecules / M. A. Ansari [et al.] // *J. Basic Microbiol.* – 2013 Sep. – Vol. 54, N 9. – P. 905–915.
 28. Selective cytotoxicity of green synthesized silver nanoparticles against the MCF-7 tumor cell line and their enhanced antioxidant and antimicrobial properties / S. Khorrami [et al.] // *Int. J. Nanomedicine.* – 2018 Nov. – Vol. 13. – P. 8013–8024.
 29. Synthesis of silver nanoparticles using leaves of Catharanthus roseus Linn. G. Don and their antiplasmodial activities / S. Ponarulselvam [et al.] // *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* – 2012 Jul. – Vol. 2, N 7. – P. 574–580.
 30. Synthesis of silver nanoparticles using Dioscorea bulbifera tuber extract and evaluation of its synergistic potential in combination with antimicrobial agents / S. Ghosh [et al.] // *Int. J. Nanomedicine.* – 2012. – Vol. 7. – P. 483–496.
 31. Ramalingam, B. Antibacterial Effects of Biosynthesized Silver Nanoparticles on Surface Ultrastructure and Nanomechanical Properties of Gram-Negative Bacteria viz. Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa / B. Ramalingam, T. Parandhaman, S. K. Das // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* – 2016 Feb. – Vol. 8, N 7. – P. 4963–4976.
 32. Toxicity Mechanisms in Escherichia coli Vary for Silver Nanoparticles and Differ from Ionic Silver / A. Ivask [et al.] // *ACS Nano.* – 2013 Jan. – Vol. 8, N 1. – P. 374–386.
 33. Rajesh, S. Antibacterial mechanism of biogenic silver nanoparticles of Lactobacillus acidophilus / S. Rajesh, V. Dharanishanthi, A. Vinoth Kanna // *J. Exp. Nanosci.* – 2015. – Vol. 10, N 15. – P. 1143–1152.
 34. Effect of silver nanoparticles on mitogen-activated protein kinases activation: role of reactive oxygen species and implication in DNA damage / A. Rinna [et al.] // *Mutagenesis.* – 2015 Jan. – Vol. 30, N 1. – P. 59–66.
 35. Silver Ions Release from Antibacterial Chitosan Films Containing in Situ Generated Silver Nanoparticles / G. López-Carballo [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2013 Jan. – Vol. 61, N 1. – P. 260–267.
 36. Biofabrication and characterization of silver nanoparticles using aqueous extract of seaweed Enteromorpha compressa and its biomedical properties / V. S. Ramkumar [et al.] // *Biotechnol Rep. (Amst).* – 2017 Feb. – Vol. 14. – P. 1–7.
 37. Tang, S. Antibacterial Activity of Silver Nanoparticles: Structural Effects / S. Tang, J. Zheng // *Adv. Healthc. Mater.* – 2018 Jul. – Vol. 7, N 13. – e1701503.
 38. Therapeutic prospective of plant-induced silver nanoparticles: application as antimicrobial and anticancer agent / K. C. Hembram [et al.] // *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* – 2018. – Vol. 46, suppl. 3. – P. S38–S51.
 39. Ржеусский, С. Э. Изучение антимикробной активности повиаргола / С. Э. Ржеусский, А. Г. Довнар, В. В. Кугач // *Вестн. ВГМУ.* – 2015. – Т. 14, № 6. – С. 120–126.
 40. Биосовместимые композиционные антибактериальные покрытия для защиты имплантатов от микробных биопленок / Д. В. Тапальский [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии.* – 2013. – № 2. – С. 129–134.
 41. Новое антибактериальное покрытие на основе смеси поли-*l*-лактидом / Д. В. Тапальский [и др.] // *Докл. нац. акад. наук Беларуси.* – 2013. – Т. 57, № 4. – С. 89–95.
 42. Potential antibacterial mechanism of silver nanoparticles and the optimization of orthopedic implants by advanced modification technologies / Y. Qing [et al.] // *Int. J. Nanomedicine.* – 2018 Jun. – Vol. 13. – P. 3311–3327.
 43. Создание упаковочных полимерных материалов с антимикробными свойствами / Ю. В. Фролова [и др.] // *Изв. вузов. Приклад. химия и биотехнология.* – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 145–152.
 44. Bacterial resistance to silver nanoparticles and how to overcome it / A. Panáček [et al.] // *Nat. Nanotechnol.* – 2018. – Vol. 13, N 1. – P. 65–71.
 45. Synthesis of silver nanoparticles from Phenerochaete chrysosporium (MTCC-787) and their antibacterial activity against human pathogenic bacteria / M. Saravanan [et al.] // *Microb. Pathog.* – 2018 Apr. – Vol. 117. – P. 68–72.
 46. Исторические аспекты применения соединений серебра (обзор) / И. Сагтори [и др.] // *Докл. таджик. акад. с.-х. наук.* – 2018. – № 1. – С. 62–65.
 47. Jerger, S. E. Argyria [Electronic resource] / S. E. Jerger, U. Parekh. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563123/>. – Date of access: 01.04.2022.
 48. Simon, M. Argyria, an Unexpected Case of Skin Discoloration From Colloidal Silver Salt Ingestion / M. Simon, J. A. Buchanan // *J. Emerg. Med.* – 2020 Aug. – Vol. 59, N 2. – P. e39–e41.
 49. Assessment of orally dosed commercial silver nanoparticles on humanex vivoplatelet aggregation / K. J. Smock [et al.] // *Nanotoxicology.* – 2013 May. – Vol. 8, N 3. – P. 328–333.
 50. In vivo human time-exposure study of orally dosed commercial silver nanoparticles / M. A. Munger [et al.] // *Nanomedicine.* – 2014 Jan. – Vol. 10, N 1. – P. 1–9.
 51. Assessing orally bioavailable commercial silver nanoparticle product on human cytochrome P450 enzyme activity / M. A. Munger [et al.] // *Nanotoxicology.* – 2015 May. – Vol. 9, N 4. – P. 474–481.
 52. A randomized-controlled trial comparing cadexomer iodine and nanocrystalline silver on the healing of leg ulcers / C. N. Miller [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2010 Jul-Aug. – Vol. 18, N 4. – P. 359–367.
 53. Soriano, J. V. Treatment of chronic wounds infected by the application of silver dressings nanocrystalline combined with dressings hydrocellular / J. V. Soriano, A. N. Bonmati // *Rev. Enferm.* – 2010 Oct. – Vol. 33, N 10. – P. 6–14.
 54. Multi-center clinical study of acticoat (nanocrystalline silver

- dressing) for the management of residual burn wounds / X. Li [et al.] // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. – 2006 Feb. – Vol. 22, N 1. – P. 15–18.
55. Comparison of efficacy of silver-nanoparticle gel, nano-silver-foam and collagen dressings in treatment of partial thickness burn wounds / M. Erring [et al.] // Burns. – 2019 Dec. – Vol. 45, N 8. – P. 1888–1894.
 56. Early and late efficacy on wound healing of silver nanoparticles gel (Peonil®) in males underwent circumcision / M. Balzarro [et al.] // J. Urol. – 2019 Oct. – Vol. 18, N 9, suppl. – e3320.
 57. The effect of spray silver nanoparticles (Nivasha) on intensity of cesarean wound pain; A randomized clinical trial / Z. Boroumand [et al.] // Iran. J. Obstet. Gynecol. Infertil. – 2018. – Vol. 21, N 9. – P. 83–92.
 58. Intra-canal medication containing silver nanoparticle versus calcium hydroxide in reducing postoperative pain: A randomized clinical trial [Electronic resource] / F. Z. Abbasy [et al.]. – Mode of access: <https://f1000research.com/articles/7-1949/v1/>. – Date of access: 01.04.2022
 59. Comparative Trial of Silver Nanoparticle Gel and 1% Clindamycin Gel when Use in Combination with 2.5% Benzoyl Peroxide in Patients with Moderate Acne Vulgaris / N. Jurairattanaporn [et al.] // J. Med. Assoc. Thai. – 2017 Jan. – Vol. 100, N 1. – P. 78–85.
 60. AgNPs: The New Allies Against S. Mutans Biofilm - A Pilot Clinical Trial and Microbiological Assay / P. L. L. Freire [et al.] // Braz. Dent. J. – 2017 Jul-Aug. – Vol. 28, N 4. – P. 417–422.
 61. Short-term antibacterial efficacy of a new silver nanoparticle-containing toothbrush / O. Baygin [et al.] // J. Pak. Med. Assoc. – 2017 May. – Vol. 67, N 5. – P. 818–819.
 62. Efficacy of Silver Nanoparticles-Impregnated External Ventricular Drain Catheters in Patients with Acute Occlusive Hydrocephalus / P. Lackner [et al.] // Neurocrit. Care. – 2008. – Vol. 8, N 3. – P. 360–365. 1
 63. Silver-coated endotracheal tubes (ETTs) for prevention of ventilator-associated pneumonia in critically ill people / G. Tokmaji [et al.] // Cochrane. Trusted evidence. Informed decisions. Better health [Electronic resource]. – Mode of access: https://www.cochrane.org/CD009201/EMERG_silver-coated-endotracheal-tubes-etts-prevention-ventilator-associated-pneumonia-critically-ill. – Date of access: 01.04.2022.
 64. Streptococcus mutans counts in patients wearing removable retainers with silver nanoparticles vs those wearing conventional retainers: A randomized clinical trial / N. Farhadian [et al.] // Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop. – 2016 Feb. – Vol. 149, N 2. – P. 155–160.
 65. Prospective randomised controlled trial of nanocrystalline silver dressing versus plain gauze as the initial post-debridement management of military wounds on wound microbiology and healing / C. A. Fries [et al.] // Injury. – 2014 Jul. – Vol. 45, N 7. – P. 1111–1116.
 66. Topical silver for treating infected wounds / H. Vermeulen [et al.] // Cochrane. Trusted evidence. Informed decisions. Better health [Electronic resource]. – Mode of access: https://www.cochrane.org/CD005486/WOUNDS_topical-silver-for-treating-infected-wounds. – Date of access: 01.04.2022.
 67. Comparison of triple-lumen central venous catheters impregnated with silver nanoparticles (AgTive®) vs conventional catheters in intensive care unit patients / M. Antonelli [et al.] // J. Hosp. Infect. – 2012 Oct. – Vol. 82, N 2. – P. 101–107.

Поступила 22.02.2022 г.

Принята в печать 21.04.2022 г.

References

1. Lebedeva DD. Use of silver and gold nanoparticles in dentistry. Nauch Elektron Zhurn Meridian. 2019;(14):102-4. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41518913>. [Accessed 01th Apr 2022]. (In Russ.)
2. Melaiye A, Youngs WJ. Silver and its application as an antimicrobial agent. Expert Opin Ther Pat. 2005;15(2):125-30. doi: 10.1517/13543776.15.2.125
3. Podkopaev DO, Shaburova LN, Balandin GV, Kraineva OV, Labutina NV, Suvorov OA, i dr. Comparative evaluation of the antimicrobial activity of silver nanoparticles. Ros Nanotekhnologii. 2013;8,(11-12):123-6. (In Russ.)
4. Rzhusskii SE, Kugach VV, Valueva MA. Economic aspects of application and antimicrobial activity of silver-containing drugs. Vestn Farmatsii. 2013;(2):25-30. (In Russ.)
5. Mijndonckx K, Leys N, Mahillon J, Silver S, Van Houdt R. Antimicrobial silver: uses, toxicity and potential for resistance. Biometals. 2013 Aug;26(4):609-21. doi: 10.1007/s10534-013-9645-z
6. Kachanova OA, Fedosov SR, Malyshko VV, Basov AA, Arkhipenko MV, Chernobai KN. Antibacterial activity of some colloidal forms of nanosilver against non-fermenting Gram-negative bacteria. Sovremen Problemy Nauki Obrazovaniia. 2014;(2):215-22. (In Russ.)
7. Blagitko EM. On the feasibility of introducing silver nanopreparations as antibacterial antiviral agents in medical practice in the Russian Federation. V: SibUPK, Nac meksik un-t, NGMU, IHTTM SO RAN, NOC «Molekuljar dizajn i jekol bezopas tehnologii» pri NGU, NIJeM, NII KiJeL SO RAMN, i dr. Nanotehnologii i nanomaterialy dlja biologii i mediciny: nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem, 11–12 okt 2007 g: v 2 ch. Novosibirsk, RF; 2007. Ch 2. P. 36-9. (In Russ.)
8. Gusev AI. Nanomaterials, nanostructures, nanotechnology Moscow, RF: Fizmatlit; 2005. 416 p. (In Russ.)
9. Petritckaia EN, Abaeva LF, Rogatkin DA, Litvinova KS, Bobrov MA. On the toxicity of silver nanoparticles during oral administration of colloidal solution. Al'm Klin Meditsiny. 2011;(25):9-12. (In Russ.)
10. The devil is not as frightening as his little one. Nanotehnologii. 2008;(3):9-12. (In Russ.)
11. Karpov S. Optical effects in metallic nanocolloids. Fotonika. 2012;(2):40-51. (In Russ.)
12. Rzhusskii SE. Validation of the spectrophotometric technique for quantitative determination of silver nanoparticles in aqueous solutions. Vestn Farmatsii. 2019;(1):21-5. (In Russ.)
13. PubMed: National Library of Medicine. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Silver+nanoparticles>. [Accessed 01th Apr 2022].
14. Afinogenov GE, Kopeikin VV, Panarin EF; Afinogenov GE, zaiavitel' i patentoobladatel'. Water-soluble silver-containing bactericidal composition and method of its production: pat 2128047RU: MPKA61K31/79, A61K33/38. № 95119636/14; zaiavl 21.06.95; opubl 27.03.99. (In Russ.)
15. Gnetnev AM, Pozdniakova BIA, Liberzon RD; zaiavitel'

- i patentoobladatel' Sarat nauch-issled in-t travmatologii i ortopedii. A way to treat purulent wounds: pat RU 2142279 C1: MPK A61K 33/38, A61N 7/00. № 95109614/14; zajavl 07.06.95; opubl 10.12.99. (In Russ.)
16. Behravan M, Panahi AH, Naghizadeh A, Ziace M, Mahdavi R, Mirzapor A. Facile green synthesis of silver nanoparticles using *Berberis vulgaris* leaf and root aqueous extract and its antibacterial activity. *Int J Biol Macromol*. 2019 Mar;124:148-154. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.11.101
 17. Wei L, Lu J, Xu H, Patel A, Chen Z-S, Chen G. Silver nanoparticles: synthesis, properties, and therapeutic applications. *Drug Discov Today*. 2015 May;20(5):595-601. doi: 10.1016/j.drudis.2014.11.014
 18. Mafuné F, Kohno J, Takeda Y, Kondow T, Sawabe H. Formation and size control of silver nanoparticles by laser ablation in aqueous solution. *J Phys Chem B*. 2000;104(39):9111-7.
 19. Abou El-Nour KMM, Eftaiha A, Al-Warthan A, Ammar RAA. Synthesis and applications of silver nanoparticles. *Arab J Chem*. 2010;3:135-40.
 20. Masum MI, Siddiq MM, Ali KA, Zhang Y, Abdallah Y, Ibrahim E, et al. Biogenic synthesis of silver nanoparticles using *Phyllanthus emblica* fruit extract and its inhibitory action against the pathogen *Acidovorax oryzae* strain RS-2 of rice bacterial brown strip. *Front Microbiol*. 2019 Apr;10:820. doi: 10.3389/fmicb.2019.00820
 21. Zhang XF, Liu ZG, Shen W, Gurunathan S. Silver nanoparticles: Synthesis, characterization, properties, applications, and therapeutic approaches. *Int J Mol Sci*. 2016 Sep;17(9):1534. doi: 10.3390/ijms17091534
 22. Wei L, Lu J, Xu H, Patel A, Chen ZS, Chen G. Silver nanoparticles: synthesis, properties, and therapeutic applications. *Drug Discov Today*. 2015 May;20(5):595-601. doi: 10.1016/j.drudis.2014.11.014
 23. Bapat RA, Chaubal TV, Joshi CP, Bapat PR, Choudhury H, Pandey M, et al. An overview of application of silver nanoparticles for biomaterials in dentistry. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2018 Oct;91:881-898. doi: 10.1016/j.msec.2018.05.069
 24. Liao C, Li Y, Tjong SC. Bactericidal and cytotoxic properties of silver nanoparticles. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan;20(2):449. doi: 10.3390/ijms20020449
 25. Reidy B, Haase A, Luch A, Dawson KA, Lynch I. Mechanisms of Silver Nanoparticle Release, Transformation and Toxicity: A Critical Review of Current Knowledge and Recommendations for Future Studies and Applications. *Materials* (Basel). 2013 Jun;6(6):2295-2350. doi: 10.3390/ma6062295
 26. Dakal TC, Kumar A, Majumdar RS, Yadav V. Mechanistic Basis of Antimicrobial Actions of Silver Nanoparticles. *Front Microbiol*. 2016 Nov;7:1831.
 27. Ansari MA, Khan HM, Khan AA, Ahmad MK, Mahdi AA, Pal R, Cameotra SS. Interaction of silver nanoparticles with *Escherichia coli* and their cell envelope biomolecules. *J Basic Microbiol*. 2014 Sep;54(9):905-15. doi: 10.1002/jobm.201300457
 28. Khorrami S, Zarrabi A, Khaleghi M, Danaei M, Mozafari MR. Selective cytotoxicity of green synthesized silver nanoparticles against the MCF-7 tumor cell line and their enhanced antioxidant and antimicrobial properties. *Int J Nanomedicine*. 2018 Nov;13:8013-8024. doi: 10.2147/IJN.S189295
 29. Ponarulselvam S, Panneerselvam C, Murugan K, Aarthi N, Kalimuthu K, Thangamani S. Synthesis of silver nanoparticles using leaves of *Catharanthus roseus* Linn. G. Don and their antiplasmodial activities. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012 Jul;2(7):574-80. doi: 10.1016/S2221-1691(12)60100-2
 30. Ghosh S, Patil S, Ahire M, Kitture R, Kale S, Pardesi K, et al. Synthesis of silver nanoparticles using *Dioscorea bulbifera* tuber extract and evaluation of its synergistic potential in combination with antimicrobial agents. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:483-96. doi: 10.2147/IJN.S24793
 31. Ramalingam B, Parandhaman T, Das SK. Antibacterial Effects of Biosynthesized Silver Nanoparticles on Surface Ultrastructure and Nanomechanical Properties of Gram-Negative Bacteria viz. *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2016 Feb;8(7):4963-76. doi: 10.1021/acsami.6b00161
 32. Ivask A, Elbadawy A, Kaweeteerawat C, Boren D, Fischer H, Ji Z, et al. Toxicity Mechanisms in *Escherichia coli* Vary for Silver Nanoparticles and Differ from Ionic Silver. *ACS Nano*. 2014 Jan 28;8(1):374-86. doi: 10.1021/nm4044047
 33. Rajesh S, V. Dharanishanthi, Vinoth Kanna A. Antibacterial mechanism of biogenic silver nanoparticles of *Lactobacillus acidophilus*. *J Exp Nanosci*;2015:10(15):1143-52. doi: 10.1080/17458080.2014.985750
 34. Rinna A, Magdolenova Z, Hudecova A, Kruszewski M, Refsnes M, Dusinska M. Effect of silver nanoparticles on mitogen-activated protein kinases activation: role of reactive oxygen species and implication in DNA damage. *Mutagenesis*. 2015 Jan;30(1):59-66. doi: 10.1093/mutage/geo057
 35. López-Carballo G, Higuera L, Gavara R, Hernández-Muñoz P. Silver Ions Release from Antibacterial Chitosan Films Containing in Situ Generated Silver Nanoparticles. *J Agric Food Chem*. 2013 Jan;61(1):260-7. doi: 10.1021/jf304006y
 36. Ramkumar VS, Pugazhendhi A, Gopalakrishnan K, Sivagurunathan P, Saratale GD, Bao Dung TN, et al. Biofabrication and characterization of silver nanoparticles using aqueous extract of seaweed *Enteromorpha compressa* and its biomedical properties. *Biotechnol Rep (Amst)*. 2017 Feb;14:1-7. doi: 10.1016/j.btre.2017.02.001
 37. Tang S, Zheng J. Antibacterial Activity of Silver Nanoparticles: Structural Effects. *Adv Healthc Mater*. 2018 Jul;7(13):e1701503. doi: 10.1002/adhm.201701503
 38. Hembram KC, Kumar R, Kandha L, Parhi PK, Kundu CN, Bindhani BK. Therapeutic prospective of plant-induced silver nanoparticles: application as antimicrobial and anticancer agent. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2018;46(sup3):S38-S51. doi: 10.1080/21691401.2018.1489262
 39. Rzhenskii SE, Dovnar AG, Kugach VV. Study of the antimicrobial activity of uviargol. *Vestn VGMU*. 2015;14(6):120-6. (In Russ.)
 40. Tapalskii DV, Osipov VA, Sukhaia GN, Iarmolenko MA, Rogachev AA, Rogachev AV. Biocompatible composite antibacterial coatings to protect implants from microbial biofilms. *Problemy Zdorov'ia Ekologii*. 2013;(2):129-34. (In Russ.)
 41. Tapalskii DV, Boitcova NIu, Osipov VA, Rogachev AA, Iarmolenko MA, Rogachev AV, i dr. New antibacterial coating based on a mixture of polyurethane and poly-L-lactide. *Dokl Nats Akad Nauk Belarusi*. 2013;57(4):89-95. (In Russ.)
 42. Qing Y, Cheng L, Li R, Liu G, Zhang Y, Tang X, et al. Potential antibacterial mechanism of silver nanoparticles and the optimization of orthopedic implants by advanced modification technologies. *Int J Nanomedicine*. 2018 Jun;13:3311-3327. doi: 10.2147/IJN.S165125
 43. Frolova IuV, Kirsh IA, Beznaeva OV, Pomogova DA,

- Tikhomirov AA. Creation of packaging polymeric materials with antimicrobial properties. *Izv Vuzov Priklad Khimii Biotekhnologii*. 2017;7(3):145-52. (In Russ.)
44. Panáček A, Kvítek L, Směkalová M, Večeřová R, Kolář M, Röderová M, et al. Bacterial resistance to silver nanoparticles and how to overcome it. *Nat Nanotechnol*. 2018;13(1):65-71.
 45. Saravanan M, Arokiyaraj S, Lakshmi T, Pugazhendhi A. Synthesis of silver nanoparticles from *Phenerochaete chrysosporium* (MTCC-787) and their antibacterial activity against human pathogenic bacteria. *Microb Pathog*. 2018 Apr;117:68-72. doi: 10.1016/j.micpath.2018.02.008
 46. Sattori I, Makhmudov KB, Radzhabov U, Radzhabali M, Nazarov F. Historical aspects of the application of silver compounds (review). *Dokl Tadhik Akad S-Kh Nauk*. 2018;(1):62-5. (In Russ.)
 47. Jerger SE, Parekh U. *Argyria*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563123/>. [Accessed 01th Apr 2022].
 48. Simon M, Buchanan JA. *Argyria*, an Unexpected Case of Skin Discoloration From Colloidal Silver Salt Ingestion. *J Emerg Med*. 2020 Aug;59(2):e39-e41. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.05.011
 49. Smock KJ, Schmidt RL, Hadlock G, Stoddard G, Grainger DW, Munger MA. Assessment of orally dosed commercial silver nanoparticles on human ex vivo platelet aggregation. *Nanotoxicology*. 2014 May;8(3):328-33. doi: 10.3109/17435390.2013.788749
 50. Munger MA, Radwanski P, Hadlock GC, Stoddard G, Shaaban A, Falconer J, et al. In vivo human time-exposure study of orally dosed commercial silver nanoparticles. *Nanomedicine*. 2014 Jan;10(1):1-9. doi: 10.1016/j.nano.2013.06.010
 51. Munger MA, Hadlock G, Stoddard G, Slawson MH, Wilkins DG, Cox N, et al. Assessing orally bioavailable commercial silver nanoparticle product on human cytochrome P450 enzyme activity. *Nanotoxicology*. 2015 May;9(4):474-81. doi: 10.3109/17435390.2014.948092
 52. Miller CN, Newall N, Kapp SE, Lewin G, Karimi L, Carville K, et al. A randomized-controlled trial comparing cadexomer iodine and nanocrystalline silver on the healing of leg ulcers. *Wound Repair Regen*. 2010 Jul-Aug;18(4):359-67. doi: 10.1111/j.1524-475X.2010.00603.x
 53. Soriano JV, Bonmati AN. Treatment of chronic wounds infected by the application of silver dressings nanocrystalline combined with dressings hydrocellular. *Rev Enferm*. 2010 Oct;33(10):6-14.
 54. Li X, Huang Y, Peng Y, Liao Z, Zhang G, Liu Q, et al. Multi-center clinical study of acticoat (nanocrystalline silver dressing) for the management of residual burn wounds. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2006 Feb;22(1):15-8.
 55. Erring M, Gaba S, Mohsina S, Tripathy S, Sharma RK. Comparison of efficacy of silver-nanoparticle gel, nano-silver-foam and collagen dressings in treatment of partial thickness burn wounds. *Burns*. 2019 Dec;45(8):1888-1894. doi: 10.1016/j.burns.2019.07.019
 56. Balzarro M, Rubilotta E, Mancini V, Pastore A, Soldano A, Trabacchin N, et al. Early and late efficacy on wound healing of silver nanoparticles gel (Peonil[®]) in males underwent circumcision. *J Urol*. 2019 Oct;18(9 suppl):e3320.
 57. Boroumand Z, Golmakani N, Mazloum SR, Dadgar S, Golmohamadzadeh S. The effect of spray silver nanoparticles (Nivasha) on intensity of cesarean wound pain; A randomized clinical trial. *Iran J Obstet Gynecol Infertil*. 2018;21(9):83-92. doi: 10.22038/ijogi.2018.12138
 58. Abbasy FZ, Salsabyl I, Olfat S, Geraldine A. Intra-canal medication containing silver nanoparticle versus calcium hydroxide in reducing postoperative pain: A randomized clinical trial. Available from: <https://fl000research.com/articles/7-1949/v1/>. [Accessed 01th Apr 2022].
 59. Jurairattanaporn N, Chalermchai T, Ophaswongse S, Udompataikul M. Comparative Trial of Silver Nanoparticle Gel and 1% Clindamycin Gel when Use in Combination with 2.5% Benzoyl Peroxide in Patients with Moderate Acne Vulgaris. *J Med Assoc Thai*. 2017 Jan;100(1):78-85.
 60. Freire PLL, Albuquerque AJR, Sampaio FC, Galembeck A, Flores MAP, Stamford TCM, et al. AgNPs: The New Allies Against *S. Mutans* Biofilm - A Pilot Clinical Trial and Microbiological Assay. *Braz Dent J*. 2017 Jul-Aug;28(4):417-422. doi: 10.1590/0103-6440201600994
 61. Baygin O, Tuzuner T, Yilmaz N, Simge A. Short-term antibacterial efficacy of a new silver nanoparticle-containing toothbrush. *J Pak Med Assoc*. 2017 May;67(5):818-819.
 62. Lackner P, Beer R, Broessner G, Helbok R, Galiano K, Pleifer C, et al. Efficacy of Silver Nanoparticles-Impregnated External Ventricular Drain Catheters in Patients with Acute Occlusive Hydrocephalus. *Neurocrit Care*. 2008;8(3):360-5. doi: 10.1007/s12028-008-9071-1
 63. Tokmaji G, Vermeulen H, Müller MCA, Kwakman PHS, Schultz MJ, Zaat SAJ. Silver-coated endotracheal tubes (ETTs) for prevention of ventilator-associated pneumonia in critically ill people. In: *Cochrane. Trusted evidence. Informed decisions. Better health*. Available from: https://www.cochrane.org/CD009201/EMERG_silver-coated-endotracheal-tubes-ets-prevention-ventilator-associated-pneumonia-critically-ill. [Accessed 01th Apr 2022].
 64. Farhadian N, Mashoof RU, Khanizadeh S, Ghaderi E, Farhadian M, Miresmaeili A. Streptococcus mutans counts in patients wearing removable retainers with silver nanoparticles vs those wearing conventional retainers: A randomized clinical trial. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2016 Feb;149(2):155-60. doi: 10.1016/j.ajodo.2015.07.031
 65. Fries CA, Ayalew Y, Penn-Barwell JG, Porter K, Jeffery SLA, Midwinter MJ. Prospective randomised controlled trial of nanocrystalline silver dressing versus plain gauze as the initial post-debridement management of military wounds on wound microbiology and healing. *Injury*. 2014 Jul;45(7):1111-6. doi: 10.1016/j.injury.2013.12.005
 66. Vermeulen H, van Hattem JM, Storm-Versloot MN, Ubbink DT, Westerbos SJ. Topical silver for treating infected wounds. In: *Cochrane. Trusted evidence. Informed decisions. Better health*. Available from: https://www.cochrane.org/CD005486/WOUNDS_topical-silver-for-treating-infected-wounds. [Accessed 01th Apr 2022].
 67. Antonelli M, De Pascale G, Ranieri VM, Pelaia P, Tufano R, Piazza O, et al. Comparison of triple-lumen central venous catheters impregnated with silver nanoparticles (AgTive[®]) vs conventional catheters in intensive care unit patients. *J Hosp Infect*. 2012 Oct;82(2):101-7. doi: 10.1016/j.jhin.2012.07.010

Submitted 22.02.2022

Accepted 21.04.2022

Сведения об авторах:

Ржеусский С.Э. – к.ф.н., доцент кафедры менеджмента и маркетинга фармации, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Rzheussky S.E. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor of the Chair of Management & Marketing of Pharmacy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет, кафедра менеджмента и маркетинга фармации. E-mail: sirrr@inbox.ru – Ржеусский Сергей Эдуардович.

Correspondence address: *Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Management & Marketing of Pharmacy. E-mail: sirrr@inbox.ru – Sergey E. Rzheussky.*