

ОЦЕНКА МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ

**У БЕРЕМЕННЫХ МЫШЕЙ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ПРИЕМЕ
КОММЕРЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НАНОСЕРЕБРА**

Гапон М. Н. ¹,

Иванова Е. А. ¹,

Твердохлебова Т. И. ^{1,2},

Кантария А. В. ³,

Тагиров З. Т. ²,

Логинов И. А. ²,

Гапон Э. А. ^{1,2}

¹ ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия.

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия.

³ ГБУ РО «Патолого-анатомическое бюро», г. Ростов-на-Дону, Россия.

**BIOMEDICAL PARAMETERS ASSESSED IN PREGNANT MICE
RECEIVING ORAL COMMERCIAL NANOSILVER PREPARATIONS**

Gapon M. N. ^a,

Ivanova E. A. ^a,

Tverdokhlebova T. I. ^{a, b},

Kantaria A. V. ^c,

Tagirov Z. T. ^b,

Loginov I. A. ^b,

Gapon E. A. ^{a, b}

^a Federal Budgetary Institution “Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology” of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don.

^b Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don.

^c GBU RO "Pathological and Anatomical Bureau", Rostov-on-Don.

Резюме

Целью работы являлось определение безопасности перорального использования коммерческих препаратов коллоидного наносеребра в период беременности путем изучения некоторых медико-биологических параметров - состояния микробиоты и местной неспецифической резистентности толстой кишки; течения и исхода беременности; морфологии жизненно важных органов - почек, печени, мозга мышей, принимавших эти препараты и у их потомства. В работе использованы микробиологические, биохимические, гистологические методы исследования. Эмпирически выбранные коммерческие препараты коллоидного наносеребра («Аджента», «Витаргол») и рекомендованные для внутреннего применения людям были использованы в эксперименте *in vivo* путем 30-дневного выпаивания беременных мышей в терапевтической дозе. В результате отмечено восстановление баланса в микробиоме толстой кишки животных за счет снижения численности возбудителей: энтеробактерий, стафилококков и кандид. В копрофилтрах обеих групп мышей, принимавших как «Адженту», так и «Витаргол» состояние местной неспецифической резистентности свидетельствовало о несостоятельности местной антирадикальной защиты. Если после терапии «Аджентой» отмечался дисбаланс в работе антиоксидантных ферментов, когда активность супероксиддисмутазы в 1,5 раза превышала контрольный уровень, а активность каталазы в 2 раза была ниже его, способствуя увеличению содержания продукта пероксидации - малонового диальдегида в 2,6 раза, то после терапии «Витарголом» активности супероксиддисмутазы и каталазы составляли всего лишь 43% и 25%, а количество малонового диальдегида достигало максимально высокого уровня - 431%. Микроскопическое исследование всех биоптатов органов экспериментальных мышей из групп, принимавших коммерческие препараты коллоидного наносеребра «Аджента» и «Витаргол», каких-либо принципиальных отличий не обнаружило. При этом у всех животных присутствуют морфологические

изменения в тканях: зернистая дистрофия гепатоцитов, нефроцитов проксимальных и дистальных канальцев, в препаратах печени перинуклеарно имеется просветление цитоплазмы в отдельных группах печеночных клеток. Во всех препаратах мозга - умеренно выраженный периваскулярно-перипеллюлярный отек, полнокровие сосудов, дистрофия нейронов. Однако при гистологическом исследовании печени молодежи, выросшей на грудном молоке самок, также принимавших в терапевтических дозах «Витаргол», каких-либо отрицательных изменений обнаружено не было.

Несмотря на то, что процессы вынашивания беременности и деторождения у мышей протекали нормально, результаты исследования свидетельствуют о недостаточной безопасности выбранных препаратов для перорального использования при беременности.

Ключевые слова: коллоидное наносеребро, микробиота толстой кишки мышей, копрофилтраты, местная неспецифическая резистентность, беременность, морфологические изменения тканей.

Abstract

The aim of the work was to determine the safety of oral commercial colloidal nanosilver preparations during mouse pregnancy by assessing microbiota and local colonic nonspecific resistance; pregnancy course and outcome; morphology of vital organs - kidneys, liver, brain in pregnant mice and paired offspring. Microbiological, biochemical, and histological research methods were used in the work. Empirically selected commercial colloidal nanosilver preparations ("Ajenta", "Vitargol") recommended for internal use in humans at a therapeutic dose were used in an in vivo experiment by 30-day watering of pregnant mice. As a result, the large intestine microbiome balance was restored due to decreased in number of pathogens: enterobacteria, Staphylococcus and candida. In the coprofiltrates of both groups of mice receiving both "Adjenta" and "Vitargol", the state of local nonspecific resistance showed impaired local antiradical protection. If after Adjenta therapy there was an imbalance in antioxidant enzyme system, when the activity of superoxide dismutase was 1,5 times higher than control level, and catalase activity was 2 times lower contributing to higher level of peroxidation product - malondialdehyde by 2,6 times, then after Vitargol therapy activity of superoxide dismutase and catalase was only 43% and 25%, and the amount of malondialdehyde peaked reaching 431%. Microscopic examination of all organ biopsies from mice receiving commercial colloidal nanosilver preparations "Ajenta" and "Vitargol" revealed no fundamental differences. At the same time, morphological changes in tissues were found in all animals: granular dystrophy of hepatocytes, nephrocytes of the proximal and distal tubules, perinuclearly in liver preparations there is a cytoplasm enlightenment in some liver cell types. In all brain samples, there is moderate perivascular-pericellular edema, vascular fullness, neuron dystrophy. However, breast-fed mouse pup liver histological examination from paired female mice after oral Vitargol intake revealed no negative changes.

Despite the fact that the processes of gestation and childbirth in mice proceeded normally, the results of the study indicate insufficient safety of the selected drugs for oral use during pregnancy.

Key words: colloidal nanosilver, mouse colon microbiota, coprofiltrates, local nonspecific resistance, pregnancy, morphological changes in tissues.

1 **1 Введение**

Проблема борьбы с антибиотико-устойчивыми штаммами возбудителей инфекционных заболеваний продолжает оставаться актуальной для медицины [1, 5]. Среди новейших разработок современных ученых на первое место выходит направление нанотехнологии, занимающейся синтезом наночастиц, имеющих размер менее 100 нм, что позволяет им проникать через микроскопические поры и уничтожать бактерии [9, 12, 16, 17]. В настоящее время использование препаратов наносеребра считается очень перспективным в связи с отсутствием устойчивых к нему форм микробов, грибов и вирусов [22]. Поэтому широко рассматривается возможность терапевтического применения наночастиц серебра [7]. Большинство препаратов коллоидного наносеребра используют в медицине и в косметологии путем наружного применения [19]. Значительно реже нанокolloид серебра используется перорально для лечения инфекций желудочно-кишечного тракта [11]. При создании таких препаратов прежде всего учитывается их безопасность, однако исследования, проведенные в последнее десятилетие, показывают различные результаты [2]. Так в работе Shahare В (2013) установлено, что при пероральном воздействии наносеребра на слизистую тонкой кишки мышей уничтожаются микроворсинки энтероцитов, что способствует уменьшению площади всасывания питательных веществ и приводит к потере массы животных [25]. При вдыхании наносеребра крысами отмечено его распределение по всему организму и отложение в низких концентрациях в сердце, почках, селезенке, печени, мозге [26]. В исследованиях Gromadszka-Ostrowska J с соавторами выявлено, что накопление наносеребра влияет на функционирование репродуктивной системы, проявляя цитотоксический эффект, повреждая клетки в результате реакций свободных радикалов [22, 24]. Однако при контакте клеток с наночастицами более 500 нм инициируется иммунный ответ в виде фагоцитоза/пиноцитоза, поэтому для антибактериальных целей обычно используют наносеребро диаметром 50 нм

[27]. Установлено, что антибактериальные свойства серебра обусловлены контактом ионов с органическими жидкостями, а наибольшая их реакциогенность наступает при взаимодействии с соединениями серы с образованием ионов серебра, которые проникают в бактериальные клетки и приводят к их гибели [18, 23]. Наносеребро имеет доказанную значимость, тем не менее основные проблемы его использования связаны с его токсичностью, представляющей высокий риск для здоровья человека, зависящей от формы, количества и размера применяемых частиц [19].

Особый интерес представляет использование наносеребра для санации воспалительных процессов различной локализации и этиологии у беременных, что обусловлено ограниченным спектром препаратов, используемых в этом состоянии. Однако среди множества исследований, проводимых по нанотоксикологии, лишь немногие касаются оценки влияния наносеребра на репродуктивную функцию с использованием самок животных, что делает данное исследование актуальным [21, 24].

В связи с этим **целью** работы стало определение безопасности использования коммерческих препаратов коллоидного наносеребра при беременности путем оценки состояния микробиоты и местной неспецифической резистентности толстой кишки мышей, морфологии жизненно важных органов мышей, выпаиваемых препаратами наносеребра во время беременности, течения и исхода беременности. В связи с этим ставились следующие **задачи**:

- 2 1. Провести бактериологические, биохимические исследования
- 3 фекалий экспериментальных животных до и после использования препаратов
- 4 коллоидного наносеребра.
- 5 2. Оценить достижение эффективности проводимых мероприятий по
- 6 нормализации численности УМП и уровня МДА.
- 7 3. Оценить нормальность течения и исход беременности у мышей.

8 4. Провести после родов гистологическое исследование органов для
9 оценки возможного влияния наносеребра на мозг, печень, почки самок и
10 печень приплода после вскармливания молоком матери, принимавшей
11 препарат серебра во время беременности.

12 2 Материалы и методы

13 Для исследования из аптечной сети эмпирически были выбраны
14 коммерческие препараты коллоидного наносеребра «Аджента» и «Витаргол»,
15 рекомендованные к внутреннему применению людям, но противопоказанные
16 при беременности в связи с отсутствием экспериментальных данных.

17 Эксперимент был проведен дважды, в апреле 2023 и 2024 гг.
18 Материалом для исследования служило содержимое толстой кишки 36 белых
19 беспородных беременных мышей весом 20-24 г. Самки были взяты в
20 эксперимент на 4-5 день беременности.

21 Мышей рандомизировали на группы по 6 особей в каждой: группа К -
22 животные, не принимавшие препараты серебра, группа 1 - мыши,
23 принимавшие водный раствор коммерческого препарата коллоидного серебра
24 «Аджента» AgA (30 ppm - 300 мг/л), группа 2 - мыши, принимавшие водный
25 раствор коммерческого препарата коллоидного серебра «Витаргол» AgB (30
26 ppm - 300 мг/л). В скобках указана исходная концентрация серебра до его
27 разведения.

28 Разведение препаратов серебра осуществляли питьевой бутилированной
29 водой, которой поили контрольных и экспериментальных животных.
30 Приготовление растворов серебра проводили в соответствии с инструкцией по
31 применению препаратов, добавляя к 1000 мл воды 50 мл раствора «Адженты»,
32 а к 900 мл воды 1,5 мл (3 капли) раствора «Витаргола». На протяжении 30
33 суток мышей выпаивали в дозе, пересчитанной на вес животного, по 0,1 мл (2
34 капли) 2 раза в сутки.

35 Работа с животными проводилась в соответствии с Директивой
36 2010/63/ЕС международной Конвенции об охране животных, используемых в

37 научных целях, а также согласно ГОСТ 33215-2014 «Руководство по
38 содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования
39 помещений и организации процедур», на основании Протокола Локального
40 этического комитета при Ростовском научно-исследовательском институте
41 микробиологии и паразитологии от 2023 года.

42 В ходе эксперимента животным боль не причинялась. Изъятие органов
43 для гистологического исследования проводилось у минимального количества
44 особей (по 3 из каждой исследуемой группы) после их усыпления эфиром.
45 Органы были фиксированы в 15% растворе формалина.

46 В работе использованы бактериологические и биохимические методы
47 исследования содержимого толстой кишки.

48 Исследования микрофлоры содержимого толстой кишки осуществляли
49 микробиологическими методами [4, 15] в соответствии с Приказом Минздрава
50 СССР № 535 от 22.04.1985 «Об унификации микробиологических методов
51 исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях
52 лечебно-профилактических учреждений», ОСТ 91500.11.0004-2003, утв.
53 Приказом Минздрава РФ от 09.06.2003г. №231 и методическими
54 рекомендациям 2007 года.

55 Определение активностей антиоксидантных ферментов
56 супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы и количества продукта перекисного
57 окисления липидов (ПОЛ) малонового диальдегида (МДА) определяли в
58 копрофилтратях спектрометрически по стандартным биохимическим
59 методикам [3, 8, 13, 14].

60 Гистологическое исследование органов родивших самок и их детей
61 осуществляли путем микроскопии срезов биоптатов (почек, печени, мозга),
62 окрашенных гематоксилин-эозином.

63 Статистическая обработка данных проводилась с применением
64 программного обеспечения «Statistica 10,0 for Windows XP».

65 **3 Результаты**

66 Результаты бактериологического исследования микробиоты толстой
 67 кишки экспериментальных животных свидетельствуют об одинаковом
 68 микробном пейзаже, присутствующем как у интактных животных, так и у
 69 мышей до использования препаратов серебра. В связи с этим, их данные были
 70 объединены и представлены в колонке «до санации» в таблице 1. Среди
 71 представителей нормальной микрофлоры присутствовали *Lactobacillus* в
 72 количестве $Lg\ 7,3 \pm 0,3$ КОЕ/г, *Bifidobacterium* - $Lg\ 8,4 \pm 0,4$ КОЕ/г, *E.coli* с
 73 нормальной ферментативной активностью - $Lg\ 8,2 \pm 0,4$ КОЕ/г и *Enterococcus*
 74 *faecalis* - $Lg\ 7,0 \pm 0,3$ КОЕ/г. Среди условно-патогенной микрофлоры
 75 присутствовали: *Proteus mirabilis* $Lg\ 2,0 \pm 0,1$ КОЕ/г, условно-патогенные
 76 энтеробактерии (*Citrobacter freundii*, *Hafnia alvei*) $Lg\ 5,3 \pm 0,2$ КОЕ/г,
 77 коагулазоотрицательные стафилококки $Lg\ 6,1 \pm 0,3$ КОЕ/г, дрожжеподобные
 78 грибы *p.Candida* $6,0 \pm 0,2$ КОЕ/г, клостридии отсутствовали (таблица 1).

79 Изменение количества типичных эшерихий во второй группе произошло
 80 через 7 дней употребления коллоидного серебра, при этом в первой группе их
 81 количество снизилось на один порядок относительно контроля, достигая
 82 своего минимального уровня $Lg\ 5,6 \pm 0,2$ КОЕ/г к 30 суткам, тогда как во второй
 83 группе численность эшерихий достоверно уменьшилась относительно
 84 контроля в 2 раза - до $Lg\ 4,0 \pm 0,2$ КОЕ/г с последующим увеличением
 85 количества на один порядок к последним суткам исследования.

86 На протяжении 7 дней приёма обоих препаратов коллоидного серебра
 87 содержание бифидобактерий оставалось стабильным и соответствовало
 88 контрольным значениям, на 23 сутки уровень бифидобактерий увеличился до
 89 $Lg\ 10,0 \pm 0,5$ КОЕ/г и удерживался до окончания исследования.

90 Уровень лактобактерий в обеих экспериментальных группах в течение 7
 91 суток сохранялся стабильным, соответствуя контрольным значениям. С 14
 92 суток приёма препаратов содержание лактобактерий увеличивалось на один
 93 порядок, оставаясь таким до конца наблюдения.

94 Характерным для всех животных явилось одинаковое действие
95 наносеребра на численность протей. Так на 22 сутки приема препаратов
96 уровень протей сравнялся с контрольным - $Lg 2,0 \pm 0,1$ КОЕ/г, исчезая на 23
97 сутки и вновь появляясь к 30 суткам, несмотря на непрерывный приём
98 препаратов.

99 Численность коагулазоотрицательных стафилококков во всех
100 исследуемых группах на протяжении всего срока исследования оставалась
101 неизменной, соответствующей контрольному уровню.

102 На 23 сутки использования наносеребра в составе микробиоты мышей 1
103 и 2 групп не выявлялись условно-патогенные энтеробактерии - гафнии и
104 цитробактеры, присутствующие в группе контроля.

105 В результате месячного приёма разными группами животных
106 коллоидного серебра (AgA и AgB) в рекомендованной дозе численность
107 кандид в содержимом кишечника снизилась на 1 порядок - с $Lg 6,0$ до $Lg 5,0$
108 КОЕ/г фекалий, при этом не достигнув нормального уровня ($\leq Lg 4,0$).

109 **Действие препаратов наносеребра на беременность и на развитие**
110 **приплода у мышей**

111 На протяжении всей беременности внешний вид и поведение
112 экспериментальных животных не отличалось от контрольных особей.

113 Периодическое взвешивание беременных самок свидетельствовало о
114 регулярной прибавке веса во всех группах, принимавших разные препараты
115 наносеребра (таблица 2).

116 На 21-23 день у каждой самки родилось по 8 детенышей.

117 Внешний вид и поведение приплода в экспериментальных группах не
118 отличались от приплода в контрольной группе. Все детеныши самостоятельно
119 питались материнским молоком, набирали вес (с 1,4 г до 16 г) и были активны.
120 На 7 сутки после рождения у мышат отлипли уши, на 11 сутки появилась
121 шерсть, на 13 сутки открылись глаза. В трехнедельном возрасте потомство
122 перешло к самостоятельному питанию.

123 **Действие препаратов наносеребра на местную антиоксидантную защиту**
124 **и на процессы пероксидации**

125 Исследование состояния местной неспецифической резистентности в
126 толстой кишке у беременных мышей, принимавших перорально препараты
127 наносеребра, выявило различие в активности сопряженных антиоксидантных
128 ферментов (СОД и каталазы) в сравниваемых группах мышей.

129 Средние показатели активности антиоксидантных ферментов СОД и
130 каталазы, а также среднее содержание МДА в копрофильтратах беременных
131 мышей, принимавших препараты наносеребра, представлены на рисунке 1.

132 Определение активности антиоксидантных ферментов СОД и каталазы
133 в копрофильтратах самок мышей, принимавших перорально терапевтические
134 дозы коллоидного наносеребра - AgA, AgB на протяжении 30 дней, выявило
135 снижение уровня всех показателей относительно контроля за исключением
136 активности ферментов в группе животных, получавших коллоидное серебро
137 AgA, у которых активность СОД достоверно превышала контрольные
138 значения в 1,4 раза ($p < 0,05$). При использовании AgB отмечались максимально
139 низкая активность антиоксидантных ферментов и высокий уровень продукта
140 перекисного окисления липидов – МДА (Рис. 1).

141 Оценка состояния местной неспецифической резистентности в
142 копрофильтратах после терапии «Аджентой» с достоверностью ($p < 0,05$)
143 выявила дисбаланс в работе антиоксидантных ферментов, когда активность
144 супероксиддисмутазы на 46% превышала контрольный уровень, а активность
145 каталазы была ниже контрольной на 50%, что способствовало увеличению
146 содержания продукта пероксидации - малонового диальдегида на 164%. После
147 терапии «Витарголом» количество МДА достигало большего уровня, как
148 относительно контроля, так и относительно сравниваемой группы, составляя
149 431%. При этом активности СОД и каталазы составляли всего лишь 43% и
150 25%, что свидетельствует о несостоятельности местной антирадикальной
151 защиты.

152 **Гистологическое исследование органов экспериментальных животных**

153 Морфологические изменения в органах экспериментальных животных
154 после приёма препаратов коллоидного серебра визуализированы на рисунках
155 (В) и (С) 2–5, для сравнения рядом с ними представлены контрольные
156 изображения (А).

157 Микроскопическое описание рисунка 2 (В): в коре умеренно
158 выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отек, умеренно
159 выраженное кровенаполнение сосудов, дистрофические изменения нейронов.

160 Микроскопическое описание рисунка 2 (С): в препарате представлен
161 мозжечок — умеренно выраженный периваскулярный и перицеллюлярный
162 отек, умеренное кровенаполнение сосудов, дистрофия нейронов.

163 Микроскопическое описание рисунка 3 (В): полнокровие, дольковое
164 строение, ядра округлой формы контурируются четко во всех полях зрения,
165 цитоплазма зернистая, в печеночных дольках умеренно выраженная
166 дисконкомплексация гепатоцитов.

167 Микроскопическое описание рисунка 3 (С): перинуклеарно отмечается
168 просветление цитоплазмы в отдельных группах, ядра округлой формы
169 контурируются четко во всех полях зрения, цитоплазма зернистая.

170 Микроскопическое описание рисунка 4 (В): венозное полнокровие
171 межканальцевых вен, капилляров почечных клубочков, цитоплазма
172 нефроцитов дистальных и проксимальных канальцев зернистая.

173 Микроскопическое описание рисунка 4 (С): венозное полнокровие, в
174 интерстиции мелкоочаговые свежие кровоизлияния, дистальные и
175 проксимальные канальцы — без особенностей, ядра нефроцитов округлой
176 формы контурируются четко во всех полях зрения, цитоплазма зернистая.

177 Микроскопическое описание рисунка 5 (В) и (С): полнокровие
178 центральных вен и гемокапилляров, дольковое строение сохранено, балочное
179 расположение в дольках просматривается, умеренно выраженная их
180 дисконкомплексация, ядра гепатоцитов округлой формы, цитоплазма зернистая.

181 **4 Обсуждение**

182 Микробиологическое исследование содержимого толстой кишки
183 беременных самок, выпаиваемых препаратами «Аджента» и «Витаргол»,
184 выявило идентичность изменений показателей в ходе эксперимента
185 результатам аналогичного исследования, проводимого на самцах в 2022 году.
186 Зафиксировано восстановление микробного баланса с элиминацией условно-
187 патогенных возбудителей, исчезновение протей и возобновление его
188 первоначальной численности после перорального приема обоих препаратов
189 наносеребра. Сравнение противокандидозного эффекта препаратов
190 коллоидного серебра в модели *in vivo* выявило их незначительное действие при
191 пероральном использовании, позволяющее лишь уменьшить численность
192 кандид, что может быть обусловлено связыванием частиц серебра с
193 микроэлементами макроорганизма, которое могло способствовать снижению
194 дозы воздействия, являющейся достаточной для бактерий и недостаточной для
195 дрожжеподобных грибов.

196 Результаты нашего биохимического исследования копрофильтратов
197 свидетельствуют об угнетении антиоксидантной защиты при активации
198 процессов пероксидации, что непосредственно связано с присутствием
199 свободнорадикальных процессов. Полученные нами данные согласуются с
200 результатами исследований, выявивших активацию процессов, приводящих к
201 окислительному стрессу в эукариотических клетках в присутствии
202 наносеребра [10]. Сведение о том, что наносеребро при высоких дозах (0,1
203 мг/см³ Ag) является индуктором окислительного стресса в клеточных
204 культурах и в организмах гидробионтов присутствует в опубликованных
205 работах [20]. В работе по токсикологической оценке коллоидного наносеребра
206 Гмошинский И.В. с соавторами в 2015 году определяли содержание
207 малонового диальдегида в плазме крови, а активность ферментов
208 антиоксидантной защиты - в эритроцитах [6]. Результаты их исследования
209 свидетельствовали об активации ключевых ферментов системы детоксикации

210 ксенобиотиков, указывающей на ее функциональное перенапряжение,
211 обусловленное повышенными дозами серебра [6]. В нашем случае
212 несостоятельность местной неспецифической резистентности не может быть
213 связана с дозой, так как количества обоих препаратов коллоидного
214 наносеребра не превышали терапевтических значений. Возможно, такой
215 эффект обусловлен сильной антибактериальной активностью препаратов, в
216 результате чего увеличивалась концентрация H_2O_2 и погибших клеток
217 бактерий, что в свою очередь могло вызвать усиление процессов
218 пероксидации и интоксикации с возрастанием нагрузки на детоксикационные
219 органы макроорганизма.

220 В результате проведенного гистологического анализа печени, почек и
221 мозга самок, принимавших во время беременности препараты наносеребра,
222 выявлены некоторые морфологические изменения в тканях. При
223 микроскопическом исследовании всех биоптатов органов экспериментальных
224 мышей из групп, принимавших коммерческие препараты коллоидного
225 наносеребра «Аджента» и «Витаргол», каких-либо принципиальных отличий
226 не обнаружено. У всех животных присутствует зернистая дистрофия
227 гепатоцитов, нефроцитов проксимальных и дистальных канальцев, в
228 препаратах печени перинуклеарно имеется просветление цитоплазмы в
229 отдельных группах печеночных клеток. Во всех препаратах мозга - умеренно
230 выраженный периваскулярно-перичеселлюлярный отек, полнокровие сосудов,
231 дистрофия нейронов.

232 Однако при гистологическом исследовании печени молодежи, выросшей
233 на грудном молоке самок, также принимавших в терапевтических дозах
234 «Витаргол», каких-либо отрицательных изменений обнаружено не было.

235 Ни один из препаратов коллоидного наносеребра отрицательного
236 действия на течение и исход беременности у мышей не оказал.

237 5 Заключение

238 Таким образом, в эксперименте зафиксировано позитивное действие
239 обоих препаратов «Аджента» и «Витаргол» по восстановлению микробного
240 баланса в кишечном микробиоме беременных мышей с элиминацией условно-
241 патогенных возбудителей и негативное действие на состояние местной
242 неспецифической резистентности в толстой кишке животных. Полученные
243 данные о высоком количестве МДА в копрофилтратых мышей после
244 внутреннего использования препаратов свидетельствуют о токсическом
245 действии наночастиц серебра, в основе которого лежит интенсификация
246 процессов перекисного окисления липидов, увеличивающая проницаемость
247 клеточных мембран. Возможно, этот факт подтверждают результаты
248 послеродового гистологического исследования жизненно важных органов
249 самок (мозг, печень, почки), установившего в них патоморфологические
250 изменения после перорального приема препаратов. Несмотря на это,
251 отрицательного воздействия наносеребра через материнское молоко на печень
252 молоди не выявлено. Процесс беременности протекал нормально и имел
253 благополучный исход.

254 Несмотря на существование положительных фактов, зафиксированных
255 в эксперименте по пероральному использованию препаратов «Аджента» и
256 «Витаргол» при беременности, сделать однозначный вывод невозможно.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Состояние микробиоты толстой кишки беременных мышей до (К) и после 30-ти дневного перорального использования препаратов коллоидного наносеребра

Table 1. Colon microbiota in pregnant mice before (K) and 30 days after oral colloidal nanosilver preparation intake

Микроорганизмы Microorganisms	Среднее количество микроорганизмов LgКОЕ/г разных группах мышей Average number of microorganisms LgКОЕ/g		
	До санации to therapy	После санации after to therapy	
	К n=12	1 группа AgA n=12	2 группа AgB n=12
Бифидобактерии <i>Bifidobacteria</i>	8,4±0,4	10,0±0,5* p<0,05 p<0,1	10,0±0,5* p<0,05 p<0,1
Лактобактерии <i>Lactobacteria</i>	7,3±0,3	8,2±0,1* p<0,05 p<0,1	8,2±0,1* p<0,05 p<0,1
<i>E.coli</i> с НФА <i>E.coli</i> NFA	8,2±0,4	5,6±0,2* ** p<0,05 p<0,05	5,0±0,2* ** p<0,05 p<0,05
Энтерококки <i>Enterococcus</i>	7,0±0,3	7,0±0,1 p<0,1 p<0,1	7,0±0,1 p<0,1 p<0,1
<i>p. Proteus mirabilis</i>	2,0±0,1	2,0±0,1 p<0,1 p<0,1	2,0±0,1 p<0,1 p<0,1

<i>p. Hafnia alvei</i>	5,3±0,2	0* p<0,05 p<0,1	0* p<0,05 p<0,1
<i>p. Citrobacter freundli</i>	5,3±0,2	0* p<0,05 p<0,1	0* p<0,05 p<0,1
Стафилококки коагулазоотрицательные <i>Staphylococci</i> <i>coagulase-negative</i>	6,1±0,2	6,0±0,2 p<0,1 p<0,1	6,0±0,2 p<0,1 p<0,1
<i>p. Clostridium</i>	0	0	0
Дрожжеподобные грибы <i>Yeast-like fungi</i> <i>p. Candida</i>	6,0±0,2	5,2±0,2* p<0,05 p<0,1	5,0±0,2* p<0,05 p<0,1

Примечание - НФА (нормальная ферментативная активность); * - достоверность отличий изучаемого показателя в группах 1 и 2 от группы К, p<0,05;

** - достоверность отличий изучаемого показателя в группах сравнения (1 и 2), p<0,05.

Note - NFA (normal enzymatic activity); * - significant differences between groups 1 and 2 from group K, p<0.05; ** - significant difference in comparison groups (1 and 2), p<0.05.

Таблица 2. Динамика изменения веса у беременных самок и их приплода в ходе эксперимента.

Table 2. Body weight dynamics in pregnant female mice and paired offspring during the experiment.

Группы мышей Groups of mice		Средний вес (г) в группе (t, недели) Average weight (g) in the group (t, weeks)			
		t ₁	t ₂	t ₃	t ₄
Беременные самки Pregnant females	К n=12	32,2±1,1	34,8±1,5	36,1±1,6	22,2±0,9
	Аджента Adjenta n=12	31,8±1,2	34,2±1,4	35,9±1,5	20,5±0,8
	Витаргол Vitargol n=12	32,3±1,1	34,3±1,4	36,0±1,6	22,3±0,9
Приплод Offspring	К n=96	1,5±0,2	11,5±0,4	16,3±0,7	-
	Аджента Adjenta n=96	1,4±0,3	10,8±0,5	16,0±0,7	-
	Витаргол Vitargol n=96	1,5±0,2	10,8±0,5	16,1±0,7	-

РИСУНКИ

Рисунок 1. Средние показатели активности СОД, каталазы и содержания МДА в копрофильтратах мышей, получавших разные препараты наносеребра (%)

Figure 1. Coprofiltrate average activity levels for SOD, catalase and MDA level in mice treated with different nanosilver preparations (%)

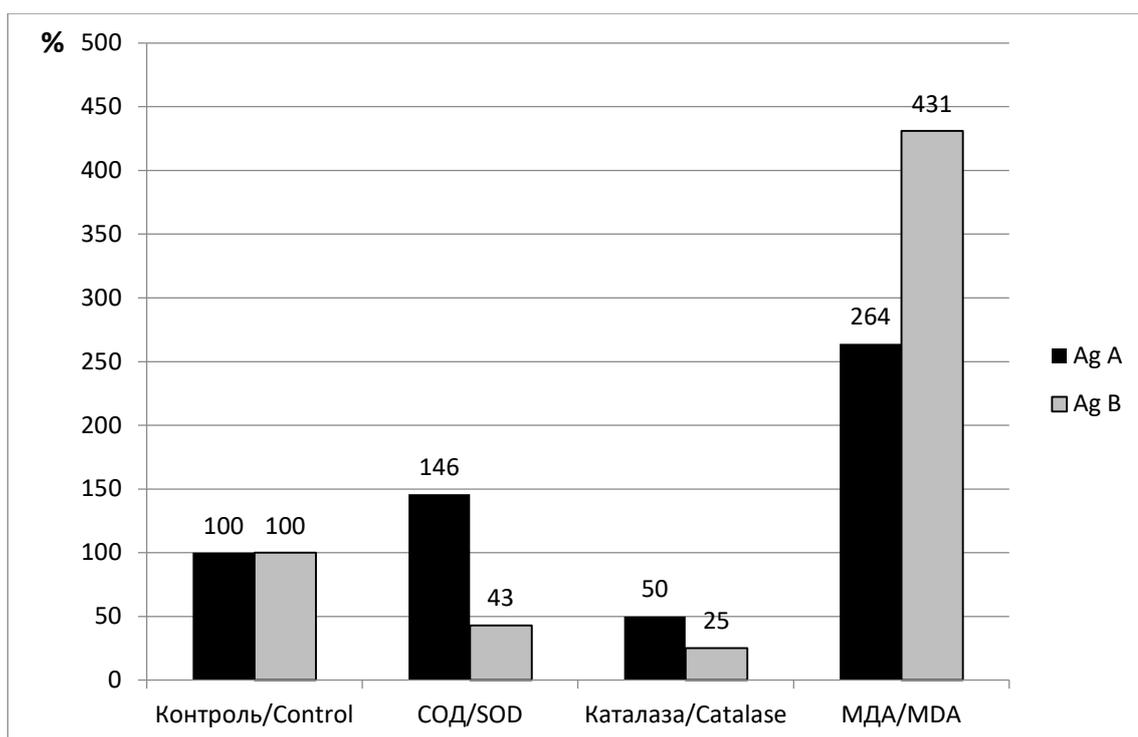


Рисунок 2. «Мозг» самок мышей до (А) и после приема препаратов «Витаргол» (В) и «Аджента» (С)

LEICA DFC 295 (Ок.НС Plan 10 x/20 Об. HI-Plan 10x /0,25)

Figure 2. Brain histology in female mice before (a) and after «Vitargol» (B) and «Adzhenta» (C) intake

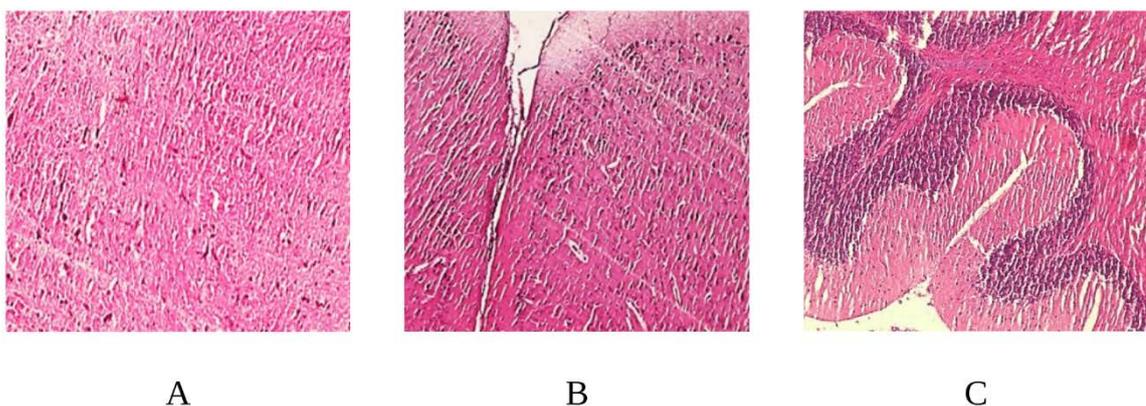


Рисунок 3. «Печень» самок мышей до (А) и после приема препаратов «Витаргол» (В) и «Аджента» (С)

LEICA DFC 295 (Ок.НС Plan 10 x/20 Об. HI-Plan 10x /0,25)

Figure 3. Liver histology in female mice before (a) and after «Vitargol» (B) and «Adzhenta» (C) intake

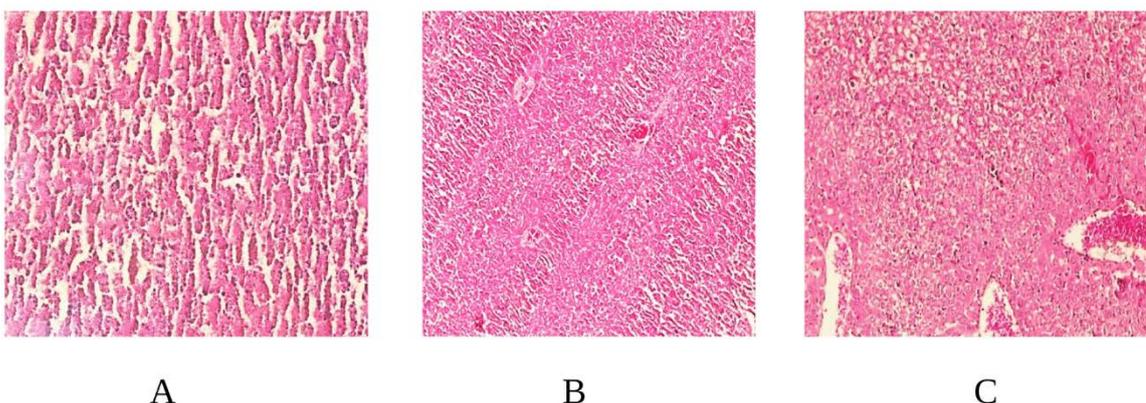


Рисунок 4. «Почка» самок мышей до (А) и после приема препаратов «Витаргол» (В) и «Аджента» (С)

LEICA DFC 295 (Ок.НС Plan 10 x/20 Об. HI-Plan 10x /0,25)

Figure 4. Kidney histology in female mice before (a) and after «Vitargol» (B) and «Adzhenta» (C) intake

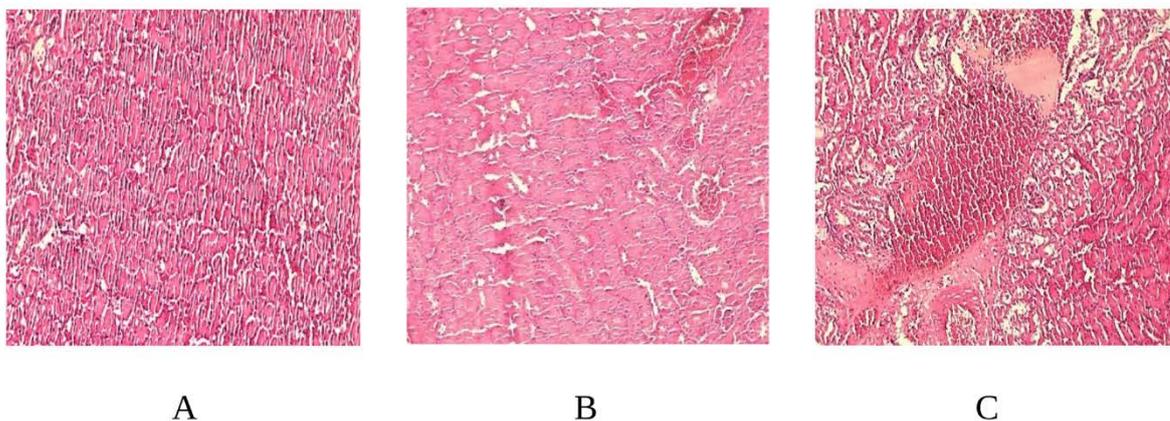
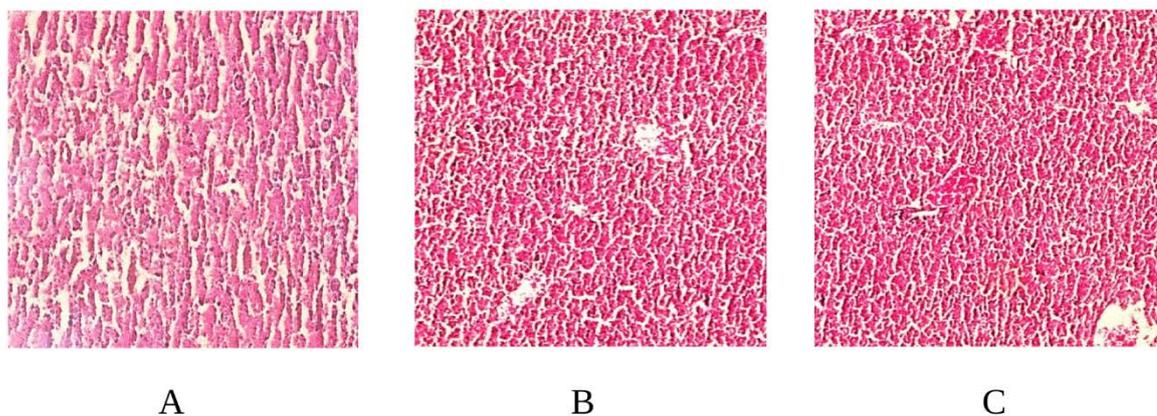


Рисунок 5. «Печень» молодежи мышей до (А) и после приема препаратов «Витаргол» (В) и «Аджента» (С)

LEICA DFC 295 (Ок.НС Plan 10 x/20 Об. HI-Plan 10x /0,25)

Figure 5. Liver histology in female in mouse offspring before (a) and after «Vitargol» (B) and «Adzhenta» (C) intake



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Гапон Марина Николаевна - кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии водных объектов и микробной экологии человека Федерального бюджетного учреждения науки «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека;

адрес: 344113, г. Ростов-на-Дону, ул. Добровольского, 18/22, кв.133;

телефон: 8(909)436-41-17;

e-mail: marina.gapon@mail.ru

Gapon Marina Nikolaevna - Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher of Laboratory of Microbiology of Water Bodies and Human Microbial Ecology Federal Budgetary Institution of Science "Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare;

address: 344113, Rostov-on-Don, st. Dobrovolskogo, 18/22, apt. 133;

telephone: 8(909)436-41-17;

e-mail: marina.gapon@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Иванова Елена Александровна, младший научный сотрудник лаборатории микробиологии водных объектов и микробной экологии человека Федерального бюджетного учреждения науки «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека;

адрес: 344003, г. Ростов-на-Дону, пер. Газетный, д. 119;

телефон: 8(918)506-82-25;

e-mail: lenushka345@mail.ru

Е.А. Ivanova – junior researcher at the Laboratory of Microbiology of Water Bodies and Human Microbial Ecology of the Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology of Rospotrebnadzor

Твердохлебова Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, директор Федерального бюджетного учреждения науки «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; **доцент** кафедры эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;

адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29;

e-mail: rostovniimp@rniimp.ru

Т.И. Tverdokhlebova – Doctor of Medical Sciences, Director of the Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology of Rospotrebnadzor; Associate Professor, Department of Epidemiology, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia

Кантария Автандил Велодиевич, врач-патологоанатом, заведующий лабораторией ГБУ РО «Патолого-анатомическое бюро», г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170А;

телефон: 8(989)533-00-20

A.V. Kantaria – pathologist-anatomist, head of the laboratory of the State Budgetary Institution of the Russian Federation “Pathological Anatomical Bureau”

Тагиров Загир Тагирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29;
телефон: 8(918)557-08-47;
e-mail: zagir62@mail.ru

Z.T. Tagirov - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of Russia

Логинов Игорь Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29;
телефон: 8(903)401-13-32;
e-mail: loginow-ia@yandex.ru

I.A. Loginov - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of Russia

Гапон Эдуард Андреевич, врач-эпидемиолог Федерального бюджетного учреждения науки «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 344003, г. Ростов-на-Дону, пер. Газетный, д. 119; ординатор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; телефон: 8(989)713-14-47; e-mail: gapon.edik@yandex.ru

E.A. Gapon – epidemiologist at the Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology of Rospotrebnadzor; resident at the Rostov State Medical University of the Russian Ministry of Health

Блок 3. Метаданные статьи

ОЦЕНКА МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ

У БЕРЕМЕННЫХ МЫШЕЙ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ПРИЕМЕ
КОММЕРЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НАНОСЕРЕБРА

ASSESSMENT OF BIOMEDICAL PARAMETERS IN PREGNANT MICE
DURING ORAL USE OF COMMERCIAL NANOSILVER PREPARATIONS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

НАНОСЕРЕБРО ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ МЫШЕЙ

NANOSILVER IN PREGNANCY IN MICE

Ключевые слова: коллоидное наносеребро, микробиота толстой кишки мышей, копрофилтраты, местная неспецифическая резистентность, беременность, морфологические изменения тканей.

Keywords: colloidal nanosilver, mouse colon microbiota, coprofiltrates, local nonspecific resistance, pregnancy, morphological changes in tissues.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 11,

количество таблиц – 2,

количество рисунков – 5.

30.05.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском языке	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1	Абрамов Ю.Е., Орлова О.А., Акимкин В.Г. Меры профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в родовспомогательных учреждениях в отечественной и международной практике // Эпидемиология и Инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2021. №1.	Abramov Yu.E., Orlova O.A., Akimkin V.G. Measures for the prevention of infections associated with the provision of medical care in maternity institutions in domestic and international practice // <i>Epidemiology and Infectious Diseases. Current issues. 2021. No. 1.</i>	DOI: https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2021.11.1.71-6
2	Ажмулдинов Е.А., Кизаев М.А., Титов М.Г., Соболева Н.В., Бабичева И.А. Частицы серебра:	Azhmuldinov E.A., Kizaev M.A., Titov M.G., Soboleva N.V., Babicheva I.A. Silver particles: characteristics and application in	DOI: 10.33632/1998-698X.2020-1-14-22

	характеристика и применение в животноводстве // Ветеринарный врач. 2020. №1. С. 14-22.	animal husbandry // Veterinary doctor. 2020. No. 1. pp. 14-22.	
3	Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. 1988. №1.	Andreeva L.I., Kozhemyakin L.A., Kishkun A.A. Modification of the method for determining lipid peroxides in the test with thiobarbituric acid // Lab. case. 1988. No. 1.	В наст время журнал переименован в Клиническая лабораторная диагностика, данных старого журнала не существует
4	Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Методические рекомендации. «Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника». М.: ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, 2007. 72 с.	Bondarenko V.M., Likhoded V.G. Guidelines. "Bacteriological diagnosis of intestinal dysbiosis." М.: GU NIEM im. N.F. Gamaleyi RAMS, 2007. 72 p.	URL: https://meganorm.ru/Data2/1/4293755/4293755981.htm
5	Благонравов А.С. и др. Проблема обеспечения безопасности новорожденных и родильниц в	Blagonravov A.S. and others. The problem of ensuring the safety of newborns and postpartum women in institutions of Nizhny	DOI: https://doi.org/10.17816/EID40445

	учреждениях Нижнего Новгорода и Нижегородской области // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010. Т. 15, №5. С. 9-15.	Novgorod and the Nizhny Novgorod region // <i>Epidemiology and infectious diseases</i> . 2010. vol. 15, No. 5. pp. 9-15.	URL: https://rjeid.com/1560-9529/article/view/40445
6	Гмошинский И.В., Шипелин В.А., Ворожко И.В., Сенцова Т.Б., Сото С.Х., Авреньева Л.И., Гусева Г.В., Кравченко Л.В., Хотимченко С.А., Тутельян В.А. Токсикологическая оценка наноразмерного коллоидного серебра, стабилизированного поливинилпирролидоном. III. Энзимологические, биохимические маркеры, состояние системы антиоксидантной защиты // Вопросы питания. Т. 85, №2, 2016. С.14-23.	Gmoshinsky I.V., Shipelin V.A., Vorozhko I.V., Sentsova T.B., Soto S.Kh., Avrenyeva L.I., Guseva G.V., Kravchenko L.V., Khotimchenko S. .A., Tutelyan V.A. Toxicological evaluation of nano-sized colloidal silver stabilized with polyvinylpyrrolidone. III. Enzymological, biochemical markers, state of the antioxidant defense system // <i>Nutrition issues</i> . vol. 85, No. 2, 2016, pp. 14-23.	URL: https://www.voprosy-pitaniya.ru/ru/jarticles_diet/436.html?SSr=050134d76306ffffff-f27c_07e8021b060608-753

7	Карпищенко С.А., Шумилова Н.А. Перспективы применения препаратов на основе серебра при ринитах // РМЖ. 2018. Т. 10, №2 С. 92-96.	Karpishchenko S.A., Shumilova N.A. Prospects for the use of silver-based drugs for rhinitis // RMZh. 2018, vol.10, No. 2 pp. 92-96.	URL: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Perspektivy_primeneniya_preparatov_na_osnove_serebra_pri_rinitah/?utm_source=yandex.ru&utm_medium=organic&utm_campaign=yandex.ru&utm_referrer=yandex.ru#
8	Королюк, М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лаб. дело. 1988. № 1. С.16 - 19.	Koroliuk, M.A. Method for determination of catalase activity / M.A. Koroliuk, L.I. Ivanova, I.G. Mayorova, V.E. Tokarev // Lab. case 1988, No. 1, pp.16 - 19.	В наст время журнал переименован в Клиническая лабораторная диагностика, данных старого журнала не существует
9	Мосин О.В. Уникальные свойства серебра. Ионное и коллоидное серебро. / от 06.07.2008.	Mosin O.V. Unique properties of silver. Ionic and colloidal silver. / from 07/06/2008. Electronic resource. URL: http://www.SciTecLibrary.ru	URL: http://www.SciTecLibrary.ru

	Электронный ресурс. URL: http://www.SciTecLibrary.ru		
10	Наквасина М.А., Мачнева Ю.Р., Хотина В.А., Попова Д.А., Артюхов В.Г. Структурно-функциональные модификации эритроцитов человека и их компонентов в условиях воздействия наночастиц серебра. Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармация, 2018, № 4, С. 115-121.	<i>Nakvasina M.A., Machneva Yu.R., Khotina V.A., Popova D.A., Artyukhov V.G. Structural and functional modifications of human erythrocytes and their components under exposure to silver nanoparticles. VSU Bulletin, series: chemistry, biology, pharmacy, 2018, No. 4, pp. 115-121.</i>	URL: http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/hembio/2018/04/2018-04-13.pdf
11	Петрицкая Е.Н., Абаева Л.Ф., Рогаткин Д.А., Литвинова К.С., Бобров М.А. К вопросу о токсичности наночастиц серебра при пероральном введении коллоидного	<i>Petritskaya E.N., Abaeva L.F., Rogatkin D.A., Litvinova K.S., Bobrov M.A. On the issue of the toxicity of silver nanoparticles during oral administration of a colloidal solution // Almanac of Clinical Medicine. 2011, No. 25, pp. 9-12.</i>	URL: http://www.medphyslab.com/images/publications/stat_nano_02_r.pdf

	раствора // Альманах клинической медицины. 2011. №25. С. 9-12.		
12	Петрицкая Е.Н., Рогаткин Д.А., Русанова Е.В. Сравнительная характеристика антибактериального действия препаратов серебра и наносеребра in vitro // Альманах клинической медицины. 2016. Т.44. №2. С. 221-226.	Petritskaya E.N., Rogatkin D.A., Rusanova E.V. Comparative characteristics of the antibacterial action of silver and nanosilver preparations in vitro // Almanac of Clinical Medicine. 2016, vol. 44, No. 2, pp. 221-226.	URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnaya-harakteristika-antibakterialnogo-deystviya-preparatov-serebra-i-nanoserebra-in-vitro/viewer
13	Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использования его для измерения активности супероксиддисмутазы // Вопр. мед. Химии. 1999. Т. 45, №3. С. 14–15.	Sirota T.V. A new approach to the study of the process of autoxidation of adrenaline and its use to measure the activity of superoxide dismutase // Issues. honey. Chemistry. 1999, vol. 45, No. 3, pp. 14–15.	URL: http://pbmc.ibmc.msk.ru/ru/article-ru/PBMC-1999-45-3-263/

14	Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. С. 66-68.	Steel I.D., Garishvili T.G. Method for determining malondialdehyde using thiobarbituric acid // Modern methods in biochemistry. M.: Medicine, 1977, pp. 66-68.	В наст. время данные отсутствуют
15	Суворов А.Н., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. С-Пб: ИнформМед, 2013. 269 с.	Suvorov A.N., Tkachenko E.I., Uspensky Yu.P. Intestinal dysbiosis. Guidelines for diagnosis and treatment. S-Pb: InformMed, 2013, 269 p.	Книга https://knigogid.ru/books/12089 9-disbioz-kishechnika-rukovodstvo-po-diagnostike-i-lecheniyu-2-e-izdanie-ispravlennoe-i-dopolnennoe
16	Abou El-Nour K.M., Eftaiha A., Al-Warthan A., Ammar R.A. Synthesis and applications of silver nanoparticles. Arab. J. Chem. 2010, No 3, pp.135-140.	Abou El-Nour K.M., Eftaiha A., Al-Warthan A., Ammar R.A. Synthesis and applications of silver nanoparticles. Arab. J. Chem. 2010, No 3, pp.135-140.	DOI: 6 10.1016/j.arabjc.2020.04.008.

17	Ahmad A., Mukherjee P., Senapati S., Mandal D., Khan M.I., Kumar R., Murali S. Extracellular biosynthesis of silver nanoparticles using the fungus <i>Fusarium oxysporum</i> <i>Colloids and Surfaces B: Biointerfaces</i> , 2003, vol. 28, No 4, pp. 313-318.	Ahmad A., Mukherjee P., Senapati S., Mandal D., Khan M.I., Kumar R., Murali S. Extracellular biosynthesis of silver nanoparticles using the fungus <i>Fusarium oxysporum</i> <i>Colloids and Surfaces B: Biointerfaces</i> , 2003, vol. 28, No 4, pp. 313-318.	URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927776502001741?via%3Dihub
18	Chernousova S., Epple M. Silver as antibacterial agent: ion, nanoparticle, and metal. <i>Ang. Chem. Int. Ed. Engl</i> , 2013, vol. 52, № 6, pp. 1636–1653.	Chernousova S., Epple M. Silver as antibacterial agent: ion, nanoparticle, and metal. <i>Ang. Chem. Int. Ed. Engl</i> , 2013, vol. 52, № 6, pp. 1636–1653.	DOI: 10.1002/anie.201205923.
19	Dos Santos C.A., Seckler M.M., Ingle A.P., Gupta I., Galdiero S., Galdiero M., Gade A., Rai M. Silver nanoparticles: therapeutical uses, toxicity, and safety issues. <i>J. Pharm. Sci</i> , 2014, vol. 103, pp. 1931–1944.	Dos Santos CA, Seckler MM, Ingle AP, Gupta I, Galdiero S, Galdiero M, Gade A, Rai M. Silver nanoparticles: therapeutic uses, toxicity, and safety issues. <i>J. Pharm. Sci</i> , 2014 , vol. 103, pp. 101-1 1931–1944.	DOI: 10.1002/jps.24001.

20	El-Rafie H.M., Hamed M.A. Antioxidant and anti-inflammatory activities of silver nanoparticles biosynthesized from aqueous leaves extracts of four Terminalia species. Adv. Nat. Sci. Nanosci. Nanotechnol., 2014, vol. 5, № 3, pp. 35-37.	El-Rafie H.M., Hamed M.A. Antioxidant and anti-inflammatory activities of silver nanoparticles biosynthesized from aqueous leaves extracts of four Terminalia species. Adv. Nat. Sci. Nanosci. Nanotechnol., 5 (2014), pp. 35-37.	DOI: 10.1088/2043-6262/5/3/035008 https://www.researchgate.net/publication/264710080_Antioxidant_and_anti-inflammatory_activities_of_silver_nanoparticles_biosynthesized_from_aqueous_leaves_extract_of_four_Terminalia_species
21	Gromadszka-Ostrovwska J., Dziendzikowska K., Lankoff A.A., Dobrzynska M., Instanes C., Brunborg G., Gajowik A., Radzikowska J., Wojewodzka M., Kruszewski M. Silver nanoparticles effects on epididymal sperm in rats. Toxicol Lett. 2012, vol. 214, № 3, pp. 251-258.	Gromadszka-Ostrovwska J., Dziendzikowska K., Lankoff AA, Dobrzynska M, Instanes C, Brunborg G, Gajowik A, Radzikowska J, Wojewodzka M, Kruszewski M (2012) Silver nanoparticles effects on epididymal sperm in rats. Toxicol Lett 214(3): 251-258.	DOI: 10.1016/j.toxlet.2012.08.028 URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378427412012842?via%3Dihub

22	Qayyum S., Khan A.U. Nanoparticles vs. biofilms: a battle against another paradigm of antibiotic resistance. MedChemComm, 2016, vol. 7, № 8, pp. 1479–1498.	Qayyum S., Khan A.U. Nanoparticles vs. biofilms: a battle against another paradigm of antibiotic resistance. MedChemComm, 2016, vol. 7, no. 8, pp. 1479–1498.	DOI: 10.1039/C6MD00124F
23	Rai M., Yadav A., Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. Biotechnol Adv., 2009, ol. 27, № 1, pp. 76-83.	Rai M., Yadav A., Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. Biotechnol Adv., 2009, ol. 27, № 1, pp. 76-83.	DOI: 10.1016/j.biotechadv.2008.09.002 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0734975008000918?via%3Dihub
24	Roh J.Y., Park Y.K., Park K., Choi J. Ecotoxicological investigation of CeO ₂ and TiO ₂ nanoparticles on the soil nematode <i>Caenorhabditis elegans</i> using gene expression, growth, fertility, and survival as endpoints. Environ Toxicol	Roh JY, Park YK, Park K, Choi J (2010) Ecotoxicological investigation of CeO ₂ and TiO ₂ nanoparticles on the soil nematode <i>Caenorhabditis elegans</i> using gene expression, growth, fertility, and	DOI: 10.1016/j.etap.2009.12.003

	Pharmacol 2010, vol. 29, № 2, pp. 167-172.	survival as endpoints. Environ Toxicol Pharmacol 29(2):167-172.	
25	Shahare B., Yashpal M., Singh G. Toxic effects of repeated oralexposure of silver nanoparticles on small intestine mucosa of mice. Toxicol Mech Methods 2013. vol. 23. № 3. pp.161-167.	Shahare B, Yashpal M, Singh G (2013) Toxic effects of repeated oralexposure of silver nanoparticles on small intestine mucosa of mice. Toxicol Mech Methods 23(3):161-167.	DOI: 10.3109/15376516.2013.764950.
26	Takenaka S., Kaerg E., Roth C., Schulz H., Ziesenis A., Heinzmann U., Schramel P., Heyder J. Pulmonary and systemic distribution of inhaled ultrafine silver particles in rats. Environ Health Perspect 2001. vol.109, Issue suppl 4, pp. 547-551.	Takenaka S., Kaerg E., Roth C., Schulz H., Ziesenis A., Heinzmann U., Schramel P., Heyder J. Pulmonary and systemic distribution of inhaled ultrafine silver particles in rats. Environ Health Perspect 2001. vol.109, Issue suppl 4, pp. 547-551.	DOI: 10.1289/ehp.01109s4547. https://ehp.niehs.nih.gov/doi/epdf/10.1289/ehp.01109s4547
27	Zhao F, Zhao Y, Liu Y et al Cellular uptake, intracellular trafficking, and	Zhao F, Zhao Y, Liu Y et al Cellular uptake, intracellular trafficking, and cytotoxicity of	DOI: 10.1002/sml.201100001

	cytotoxicity of nanomaterials. Nano-Micro Small. 2011. vol. 7, № 10, pp. 1322-1337.	nanomaterials. Nano-Micro Small. 2011. vol. 7, № 10, pp. 1322-1337.	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sml.201100001
--	---	---	---