

СИНТЕЗ НАНОЧАСТИЦ КОЛЛОИДНОГО СЕРЕБРА И СТАБИЛИЗАЦИЯ ИХ НЕСКОЛЬКИМИ СПОСОБАМИ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Королев Д. В.^{1,2}, Шумило М. В.³, Истомина М. С.^{1,3},
Шульмейстер Г. А.¹, Горшков А. Н.⁴, Крутиков А. Н.^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени академика
И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский
государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им.
В. И. Ульянова (Ленина)», Санкт-Петербург, Россия

⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-
исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Истомина Мария Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Пархоменко, д. 15, лит. Б,
Санкт-Петербург, Россия, 194156.
E-mail: istomina_ms@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 14.01.2020
и принята к печати 25.03.2020.

Резюме

Актуальность. Повышение антибактериального эффекта лекарственных препаратов за счет применения коллоидного раствора наночастиц серебра отражается во многих исследованиях. Создание различных форм препаратов для наружного применения с медленным высвобождением действующего вещества и антибактериальной активностью является актуальным и перспективным средством для применения в лечении поверхностных ран и повреждений. **Цель.** Синтез и стабилизация квазисферических наночастиц серебра для применения в лекарственных формах наружного применения. **Материалы и методы.** Для синтеза коллоидного серебра использовался цитратный метод. Лекарственные формы наружного применения готовились несколькими методами: реакция с альбумином, липосомальная форма, загущение аэросилом и инкорпорирование в микросферы. **Результаты.** Продемонстрировано несколько способов возможного приготовления готовых лекарственных форм на основе наночастиц коллоидного серебра: реакция с альбумином, липосомальная форма, загущение аэросилом и инкорпорирование в микросферы. **Заключение.** Дальнейшее исследование как антимикробной активности, так и цитотоксичности позволит выявить лекарственные формы с оптимальным соотношением эффективность/безопасность.

Ключевые слова: лекарственные формы наружного применения, наночастицы серебра.

Для цитирования: Королев Д.В., Шумило М.В., Истомина М.С. и др. Синтез наночастиц коллоидного серебра и стабилизация их несколькими способами для использования в лекарственных формах наружного применения. Трансляционная медицина. 2020;7(2): 42–51. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-2-42-51.

SYNTHESIS OF COLLOIDAL SILVER NANOPARTICLES AND THEIR STABILIZATION IN SEVERAL WAYS FOR EXTERNAL APPLICATIONS

Korolev D. V.^{1,2}, Shumilo M. V.³, Istomina M. S.^{1,3}, Shulmeijster G. A.³, Gorshkov A. N.⁴, Krutikov A. N.^{1,2}

Corresponding author:

Istomina Maria S.,
Almazov National Medical Research Centre,
Parkhomenko str. 15-B, Saint Petersburg,
Russia, 194156.
E-mail: istomina_ms@almazovcentre.ru

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

³Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI", Saint Petersburg, Russia

⁴Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia

Received 14 January 2020; accepted
25 March 2020.

Abstract

Background. Today, many studies reflect an increase in the antibacterial effect of drugs through the use of a colloidal solution of silver nanoparticles. Creation of the various forms of drugs for an external use with a slow-release active component and antibacterial activity is relevant and promising for use in the treatment of superficial wounds and injuries. **Objective.** Synthesis and stabilization of quasispherical silver nanoparticles for external applications. **Design and methods.** The citrate method was used for the synthesis of colloidal silver. Dosage forms of external use were prepared by several methods: reaction with albumin, liposomal form, thickening with Aerosil and incorporation into microspheres. **Results.** Several methods of possible preparation of finished dosage forms based on colloidal silver nanoparticles have been demonstrated: reaction with albumin, liposomal form, thickening with Aerosil and incorporation into microspheres. **Conclusion.** Further investigation of both antimicrobial activity and cytotoxicity will reveal dosage forms with optimal efficiency/safety ratio.

Key words: drug for external application, silver nanoparticles.

For citation: Korolev DV, Shumilo MV, Istomina MS et al., Synthesis of colloidal silver nanoparticles and their stabilization in several ways for external applications. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020;7(2): 42–51. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-2-42-51.

Введение

Быстрое развитие у микроорганизмов резистентности к антибиотикам диктует необходимость разработки новых антибактериальных/антисептических лекарственных препаратов. Одним из направлений является использование препаратов серебра, прежде всего в форме коллоидного раствора наночастиц.

В настоящее время препараты на основе AgNP (наночастиц серебра) переживают второе рождение. В связи с этим появилось множество исследований, связанных с антибактериальной активностью коллоидного серебра и сравнением с антисептиками и антибиотиками, а также попытками повысить антибактериальную активность путем комбинации антисептика/антибиотика с препаратом серебра [1, 2].

Исследование было проведено для изучения антибактериальных свойств наночастиц коллоидного серебра и эвгенола, отдельно и в комбинации, на *Staphylococcus aureus* и *Salmonella Typhimurium* и их взаимодействиях с пищевыми компонентами (жир, белок и углеводы) [1]. Антимикробная активность как эвгенола, так и AgNP зависела от среды, в которой проводился эксперимент, и комбинация обоих антимикробных агентов усиливала антимикробный эффект.

В другом исследовании с целью изучения комбинаторных вариантов, которые могли бы повысить бактерицидную эффективность линезолида против грамотрицательных бактерий, оценивали степень комбинации наносеребра и линезолида [2]. Результаты показали, что наносеребро может не только препятствовать работе эффлюксных на-

сосов, удаляющих антибиотик из бактериальной клетки, но и одновременно изменять целостность мембраны и, таким образом, увеличивать цитоплазматическую концентрацию линезолида до эффективного уровня.

Все большее применение находят наночастицы серебра в качестве противомикробных препаратов в лечении ран и язв — выпускаются мази и кремы («Аргосульфан», «Дермазин»), нанесения на перевязочный материал («Atrauman Ag», «Aquacel Ag+Extra») [3], серебро активно используется в стоматологии [4], инженерии костной ткани [5], в составе химических агентов для очистки сточных вод [6], консервантов для косметики [7], препаратов против микробов, связанных с пищевыми и сельскохозяйственными патогенами [8, 9], в пищевых упаковках [10], нанокатализаторах [11] и даже как консерванты для белых вин [12].

Так, были исследованы свойства разработанного перевязочного материала с хорошей биосовместимостью, пористой структурой и антибактериальной активностью в отношении устойчивых к лекарствам бактерий [3]. Получены изделия на основе мембраны, модифицированной биомиметическим полидопаминовым покрытием с AgNP. Анализ противобактериальной активности показал хорошую активность в отношении бактерий *P. aeruginosa*, *E.coli*, *S. aureus* и MRSA, в то время как тестирование ССК8, SEM-наблюдения и оценка апоптоза показали, что они не обладали измеримой цитотоксичностью по отношению к клеткам млекопитающих. С помощью модели мышинной раны, инфицированной бактериями (MRSA или *P. aeruginosa*), было обнаружено, что мембраны TPU/AgNP могут предотвращать бактериальные инфекции *in vivo* и способствовать заживлению ран через ускорение процесса эпителизации.

В исследовании, где оценивались антибактериальные свойства и высвобождение ионов в ортодонтических скобках, покрытых наносеребром, по сравнению с обычными скобками, покрытая наносеребром ортодонтическая скобка способствовала ингибированию *S.mutans* на 30-й день и уменьшению кариеса на гладких поверхностях [4]. Количество наносеребра в образцах слюны и сыворотки было значительно выше в основной группе на 7-й день.

В другой работе была предпринята попытка выявить присутствие серебра в мышцах и органах цыплят-бройлеров, которым было дано коллоидное серебро [9]. Результаты показывают, что мясо цыплят-бройлеров содержит серебро в количествах, безопасных для человека.

В еще одной работе водные экстракты, полученные из побочных продуктов виноделия (виноградных косточек и стеблей), отдельно или в сочетании с AgNP, использовались для белой винификации [12]. Антимикробный эффект экстрактов был аналогичен эффекту диоксида серы и более эффективен в отношении молочнокислых и уксусных бактерий в тех винах, к которым добавлялось коллоидное серебро.

Большое место среди современных публикаций занимает синтез коллоидного серебра методами так называемой «зеленой» химии [6, 8, 10, 11, 13, 14]. Это связано с тем, что сам по себе синтез коллоидного серебра весьма непривлекателен к условиям и реагентам.

Был разработан биологический метод синтеза AgNP с использованием экстракта листьев *Bryophyllum pinnatum* [8]. Полученные AgNP оказались эффективными против пищевых (*Escherichia coli*-MTCC-443) и сельскохозяйственных (*Bacillus megaterium*-MTCC-2412) патогенов. Для разработки новых наноформованных инсектицидов и противомикробных препаратов были синтезированы AgNP с использованием экстракта листьев *Bauhinia acuminata* [10]. Полученные AgNP проявили противомикробную и инсектицидную активность, что может быть использовано в пищевых упаковках.

AgNP были синтезированы фотохимическим синтезом с использованием прямого солнечного света и экстракта вешенки (*Pleurotus citrinopileatus*) [13]. Бактерицидный эффект синтезированных AgNP был изучен в отношении патогенных бактерий *Escherichia coli*. Минимальная ингибирующая концентрация составила 25 ppm. AgNP были также синтезированы с использованием зеленого подхода с применением водно-спиртовых экстрактов *Malva sylvestris* из нитрата серебра [14]. Антибактериальную активность синтезированных наночастиц изучали на *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes* с использованием анализа диффузии диска, минимальных ингибирующих концентраций и минимальных бактерицидных концентраций. Наилучшая антибактериальная активность была зарегистрирована для AgNP, полученных при использовании 96 %-го этанольного экстракта.

Стабильные коллоидные наночастицы серебра были синтезированы с использованием водного экстракта *Caulerpa serrulata* (зеленые морские водоросли) в качестве эффективного восстанавливающего и стабилизирующего агента [6]. Синтезированные AgNP показали высокую каталитическую восстановительную активность красителя конго красного (CR) из водных растворов. Также

AgNP проявляли антибактериальную активность при более низких концентрациях в отношении *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella sp.*, *Salmonella typhi* и *Escherichia coli* и могут быть хорошим альтернативным терапевтическим средством.

AgNP могут быть синтезированы с использованием экстракта плодов *Terminalia bellirica* и микроволнового излучения [11]. Эти AgNP показали заметную каталитическую активность в восстановлении 4-нитрофенола до 4-аминофенола в присутствии NaBH_4 . Синтезированные AgNP показали потенциальную антибактериальную и антибиопленочную активность против бактериальных патогенов, таких как *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*.

В последние годы были опубликованы работы, посвященные получению готовых лекарственных форм различными методами, при которых наночастицы серебра встраивались в глобулы, сферы или мембраны [5, 15, 16]. Это обусловлено стремлением снизить возможные цитотоксические эффекты AgNP на кератиноциты и фибробласты [17].

Коллоидные растворы наночастиц серебра были стабилизированы лецитином, и влияние концентраций лецитина на стабильность синтезированных наночастиц серебра оценивали при температуре от 25 до 80 °C [15]. Результаты показали, что повышение температуры вызывает различные изменения размера стабилизированных и нестабилизированных наночастиц серебра. Размер стабилизированных наночастиц серебра уменьшился с 38 до 36 нм при повышении температуры, что подтвердило их хорошую стабильность.

В другой работе AgNP были встроены в чувствительный к температуре и pH микрогель на основе поли-(N-изопропилакриламида) и хитозана (PNCS) [16]. В результате чего была получена «умная» текстильная ткань с возможностью контроля за влажностью и антимикробным действием. Была оценена антимикробная активность в отношении бактерий *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Независимо от способа встраивания, присутствие наночастиц серебра приводило к ухудшению активности влаги в исследуемом микрогеле. Микрогель PNCS оказался подходящим носителем антимикробных агентов, обеспечивая эффективное контролируемое высвобождение серебра, вызванное изменениями температуры и pH среды.

Биосорбируемые пористые структурированные микросферы изготавливали из амфифильного блок-сополимера, состоящего из блоков поли(1-лактида) и поли(этилгликоля) [5]. После покрытия поверхности полидопамином, микрос-

феры загружали наносеребром методом восстановления нитрата серебра. Оценка препарата *in vivo* проводилась путем погружения микросфер в инфицированные дефекты черепа крысы. Первичные результаты показали, что микросферы угнетали инфекцию, способствуя регенерации кости.

В настоящей работе была предпринята попытка синтеза квазисферических AgNP и стабилизации их несколькими способами для применения в лекарственных формах наружного применения.

Материалы и методы

Синтез коллоидного серебра

Смесь 6,25 мл воды, 1,25 мл цитрата натрия (1 % масс.), 1,25 мл нитрата серебра (1 % масс.) и 50 мкл йодида калия (300 мкМ) готовили при перемешивании и комнатной температуре и выдерживали в течение 5 минут. Эту смесь заливали 237,5 мл кипящей воды, которая включала 250 мкл аскорбиновой кислоты (0,1 М) при перемешивании. Цвет раствора менялся на желтый, затем на слегка оранжевый, что указывало на образование наночастиц. Затем коллоидный раствор кипятили в течение 15 минут. После охлаждения наночастицы серебра хранили в емкости из темного стекла в темном месте при температуре 4 °C.

Изучение физико-химических свойств AgNP

Снимки просвечивающей электронной микроскопии (ТЕМ) получали на приборе JEM-2010 (JEOL, Tokyo, Japan).

Спектры поглощения коллоидных растворов получали при помощи спектрофотометра Unicо 2802s (Usino Sys, США).

Исследование распределения липосом по размерам проводили на лазерном дифракционном анализаторе размера частиц Mastersizer 3000 (лазерный гранулометр).

Приготовление лекарственных форм

Смесь с альбумином

Для применения в медицинских целях используют изотонические растворы препаратов, в частности физиологический раствор (0,5 % NaCl). Коллоидный раствор наночастиц серебра в физиологическом растворе (ФР) не обладает седиментационной и химической стойкостью, поэтому наночастицы модифицировали альбумином человеческого (Baxter AG).

Коллоидный раствор AgNP объемом 5 мл смешивали с 1 мл 20 % водного раствора альбумина и перемешивали в течение 2 часов при скорости 300 мин⁻¹ на орбитальном шейкере LS-220 (LOIP, Россия).

Синтез липосомальной формы

Еще одним способом защиты наночастиц серебра от нежелательных воздействий является инкапсуляция их в липосомы. Также это способствует эффекту пролонгации.

Существуют различные методики получения липосом и их модифицирования с целью получения уникальных характеристик.

Наиболее известные из методик, применяемых для получения липосом, используемых в качестве носителей лекарственных средств: метод высокого давления, звуковой, конвекционный методы, метод растворения и удаления детергента, метод испарения с обращением фаз и другие [18].

Классическим и часто применяемым методом синтеза липосом является метод гидратации тонкой пленки, который состоит из включения антиоксиданта в липосомальную оболочку, в результате чего образуются многослойные везикулы. Получение однослойных липосом происходит путем обработки ультразвуком (звуковой метод) или пропусканием через фильтр экструдера (метод высокого давления). Этим методом получают так называемые «большие» липосомы.

Для синтеза липосом навеску соевого лецитина 75 мг растворяли в 15 мл хлороформа, добавляли 10 мкл α -токоферола ацетат и перемещали в круглодонную колбу на 1000 мл. Растворитель упаривали на ротационном испарителе RE-5000 (Rotary Evaporator, Китай) при откачке вакуумным насосом N810 (LABOPORT, Китай) без нагревания до образования тонкой пленки. Тонкую липидную пленку досушивали при температуре водяной бани

35 ± 5 °С до состояния прозрачности.

Далее гидратировали высушенную пленку раствором коллоидного серебра. Процесс гидратации продолжали до полного смывания липидной пленки со стенок колбы.

После гидратации липосомальную форму переносили в полипропиленовую пробирку и обрабатывали ультразвуком на диспергаторе УЗГ13–0,1/22 (НИИ ТВЧ, Россия) с частотой 20 кГц в течение 25–30 минут для получения однослойных липосом.

Загущение аэросилом

Часто в производстве мазей и гелей в качестве загустителя используют аэросил [19].

Для получения мази в коллоидный раствор AgNP добавлялся аэросил А-200 (Degussa AG), и каждый раз контролировался краевой угол смачивания капли полученной мази. При достижении краевого угла смачивания равного 90° мазь считалась готовой. Краевой угол смачивания контролировался при помощи установки, показанной на рисунке 1.

Инкорпорирование в микросферы

«Сфера-спектр»

Еще одним методом получения лекарственной формы может служить упаковка в микросферы. В работе использовались микросферы, насыщаемые полимерные, широкого спектра применения, для внутрисосудистых вмешательств в рентгенохирургии «Сфера-Спектр» ТУ 9398-001-44359038-2016. Микросферы набухают в растворах с увеличением размера и постоянно контактируют с внутренней средой организма.

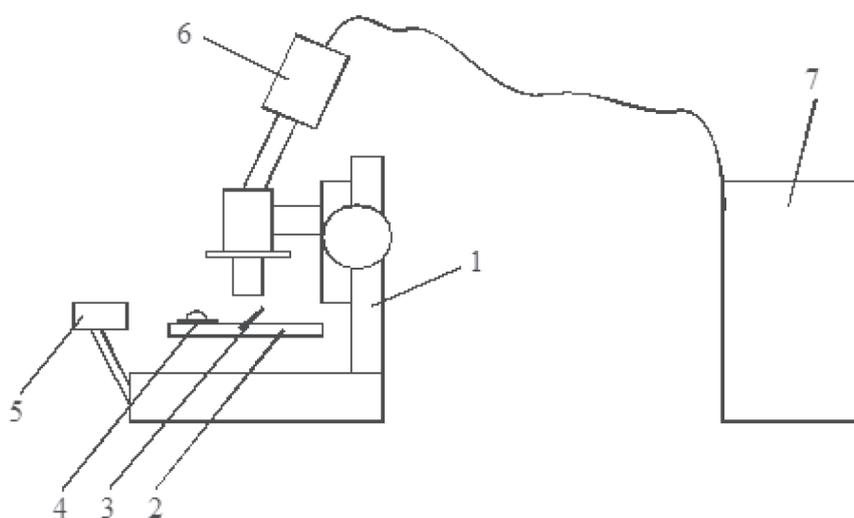


Рис. 1. Установка для получения проекции капли:

1 — микроскоп МБС-1 (ЛМО, Россия); 2 — предметный столик микроскопа; 3 — металлическое зеркало, расположенное под углом 45° к столику; 4 — предметное стекло с каплями; 5 — осевой осветитель; 6 — видеокамера; 7 — персональный компьютер

Результаты и их обсуждение

Физико-химические характеристики наночастиц и коллоидного раствора

Полученный концентрат раствора наночастиц пропускали через центрифужные фильтры Vivaspin 6 с размером пор 1000000 кДа и 0,2 мкм (Sartorius, Germany) с материалом мембраны ПЭС.

Через мембранные фильтры 1000000 кДа и 0,2 мкм проходит 100 % наночастиц. При этом кол-

лоидный раствор абсолютно устойчив во времени и не меняет своих свойств.

Как видно на рисунке 2, коллоидный раствор содержит сферические частицы серебра размером около 40 нанометров. Частицы абсолютно электроплотные, поэтому их структуру выявить не представляется возможным.

На рисунке 3 видно, что полосы поглощения, соответствующие плазмонному эффекту (макси-

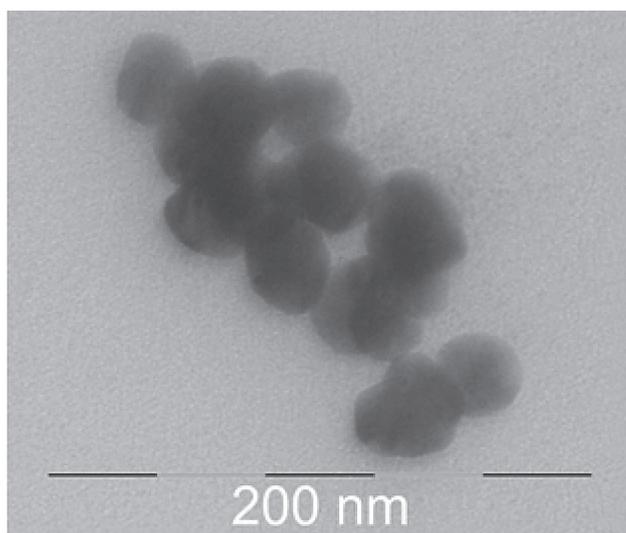


Рис. 2. Микрофотография наночастиц серебра

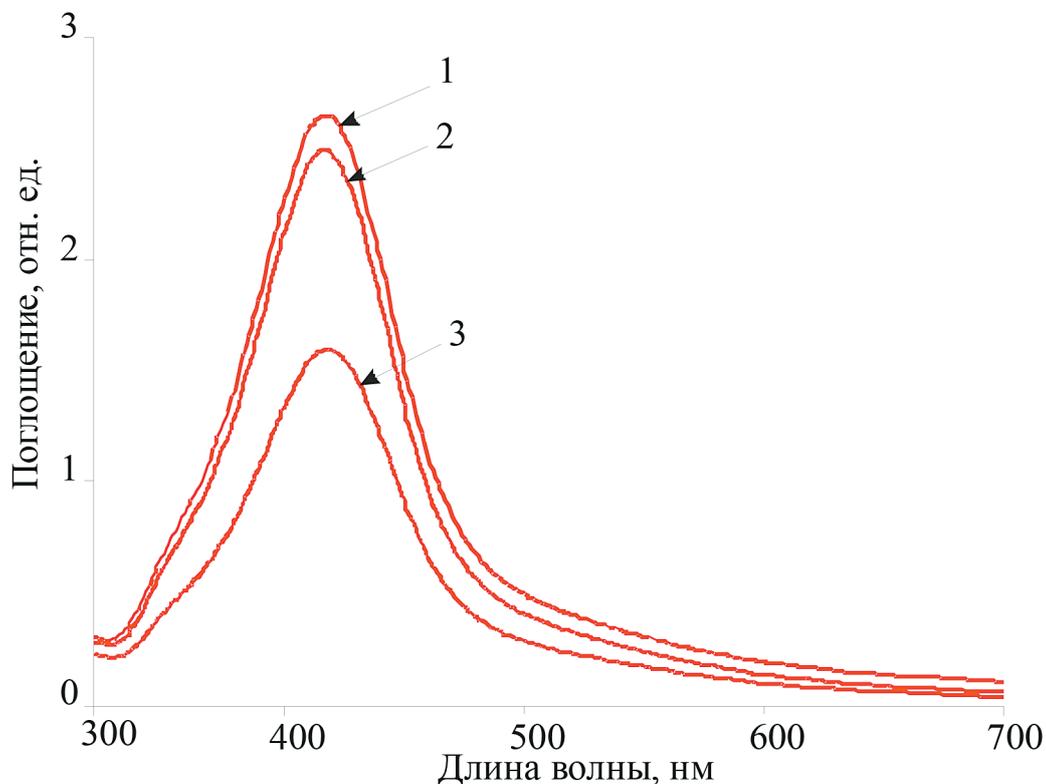


Рис. 3. Спектры поглощения суспензии наночастиц серебра:

1 — исходная суспензия; 2 — суспензия, пропущенная через фильтр 200 нм; 3 — суспензия, пропущенная через фильтр 1000000 кДа

мум 434 нм), коррелируют с приведенным в литературе [20].

Приготовление формы с альбумином предполагало, что проходило химическое связывание альбумина с поверхностью наночастиц, что в дальнейшем способствовало химической и физической устойчивости коллоидного раствора при добавлении 0,9 % NaCl. Такой раствор хранился не менее 6 месяцев в таре из темного стекла.

Липосомы, нагруженные AgNP, имели средний размер 1 мкм (рис. 4). Их сферическая структура и однослойность были подтверждены при помощи светового микроскопа (рис. 5). Такая форма имеет

срок хранения не менее 6 месяцев даже в прозрачной таре.

Рисунок 6 иллюстрирует динамику загущения коллоидного раствора наночастиц серебра аэросилом. На рисунке 6, а показана капля дистиллированной воды, а на рисунке 6, б — капля коллоидного раствора AgNP. Как видно, они имеют приблизительно одинаковый краевой угол смачивания, а значит практически одинаковую вязкость. При постепенном добавлении аэросила (рис. 6, в–з) краевой угол постепенно увеличивается и становится равным 90° при содержании аэросила в композиции равном 10 % масс.

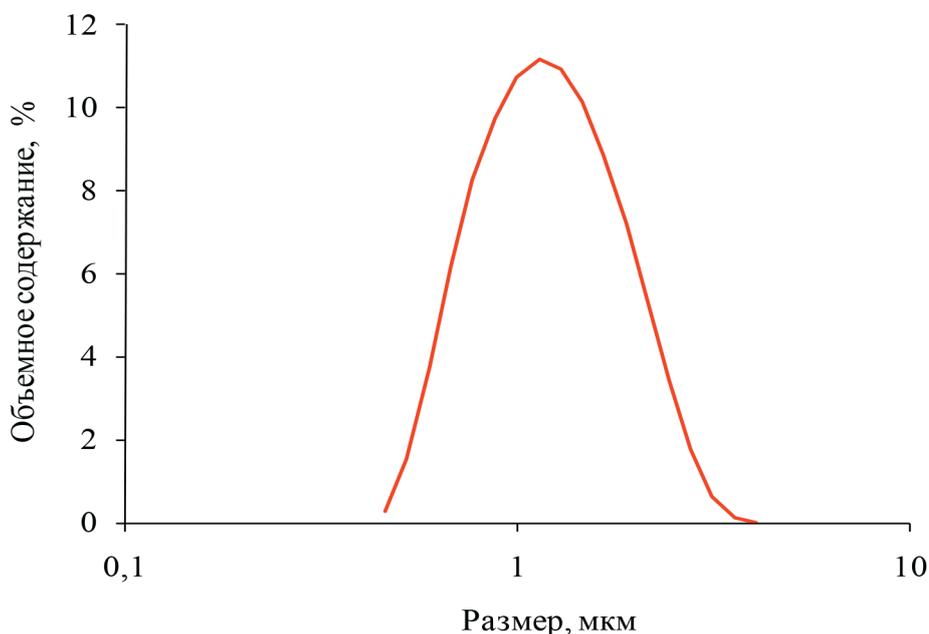


Рис. 4. Распределение липосом по размерам

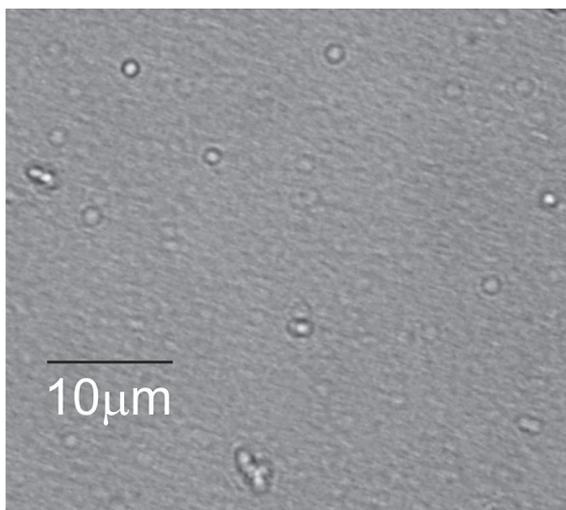


Рис. 5. Микрофотография липосом

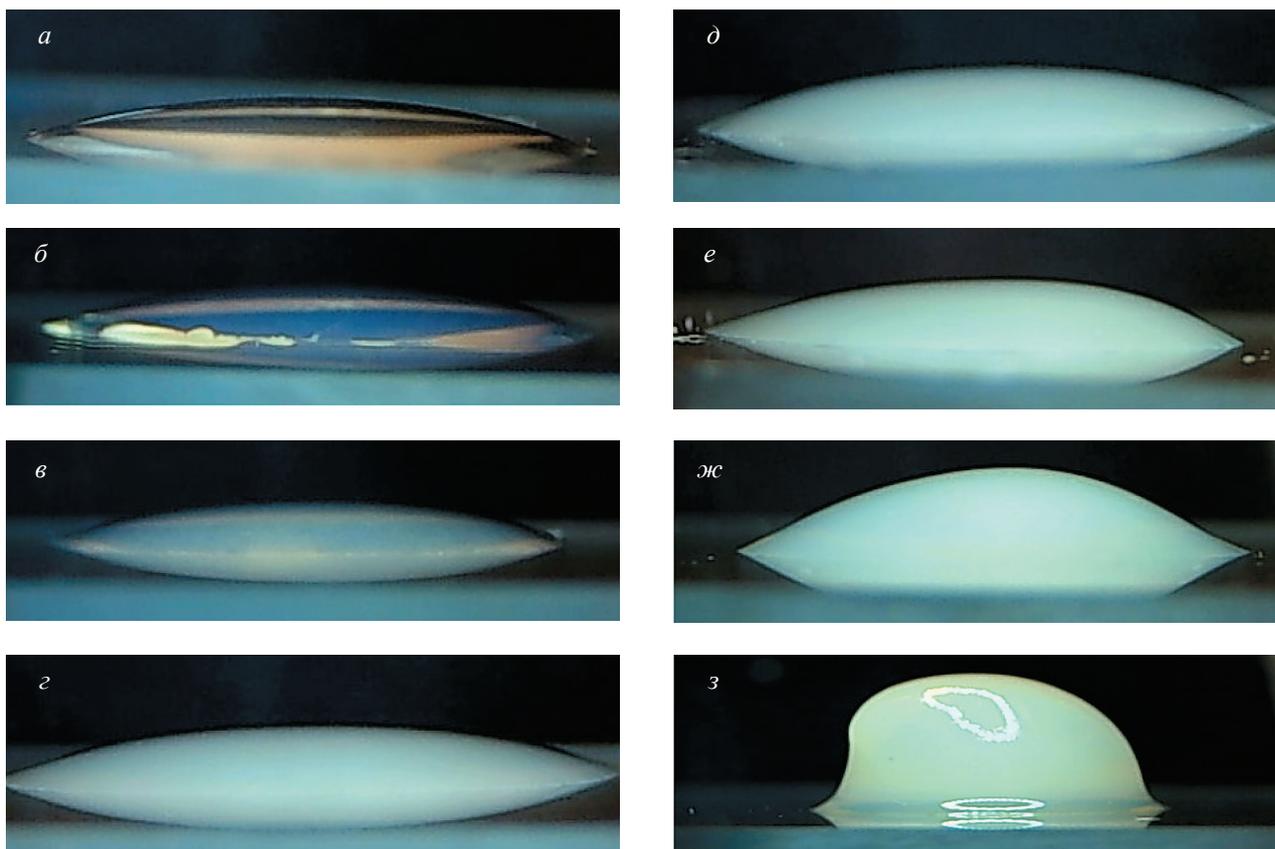


Рис. 6. Загущение коллоидного серебра аэросилом

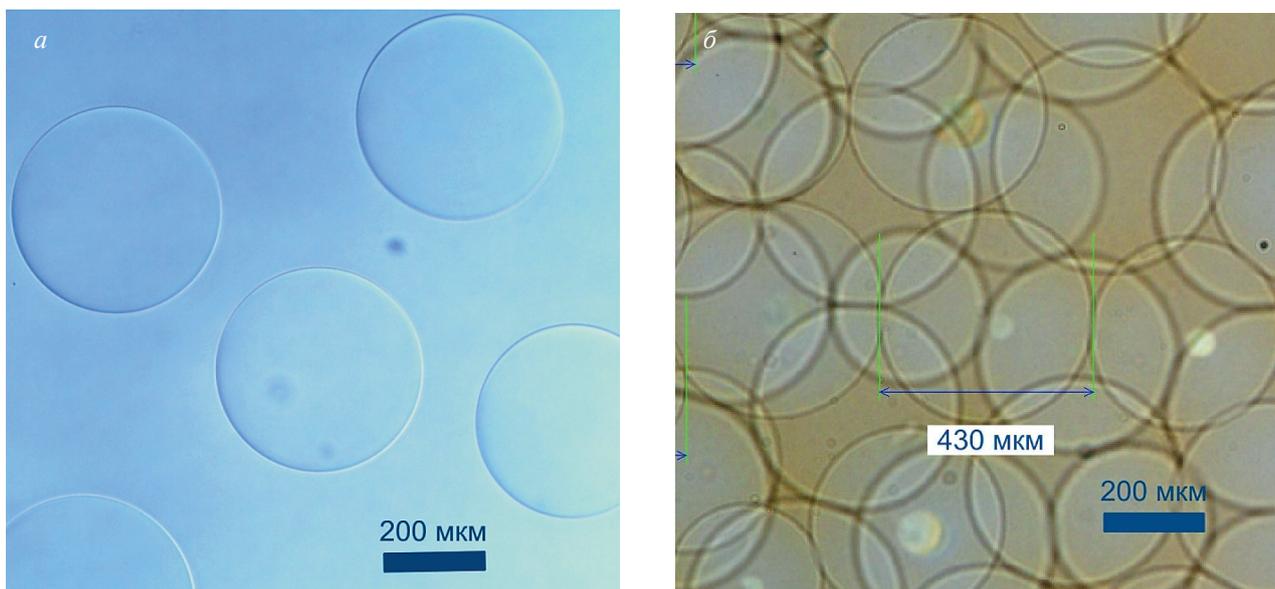


Рис. 7. Микросферы «Сфера-спектр»:

а — наполненные физиологическим раствором; б — наполненные суспензией коллоидного серебра

Для инкорпорирования коллоидного раствора в микросферы «Сфера-Спектр» во флакон, содержащий 25 мг микросфер размером 35–40 нм, добавляли 10 мл коллоидного раствора AgNP. При этом микросферы набухали, инкорпорировав наночастицы, и получался вязкий гель.

На рисунке 7 показаны микросферы, набухшие в физиологическом растворе (а) и в коллоидном растворе наночастиц серебра (б). По цвету сфер видно, что AgNP действительно инкорпорировались в микросферы, что позволило приготовить вязкую лекарственную форму, устойчивую во времени.

Заключение

В статье продемонстрировано несколько способов возможного приготовления готовых лекарственных форм на основе наночастиц коллоидного серебра: реакция с альбумином, липосомальная форма, загущение аэросилом и инкорпорирование в микросферы. Дальнейшее исследование как антимикробной активности, так и цитотоксичности позволит выявить лекарственные формы с оптимальным соотношением эффективность/безопасность.

Работа выполнена с применением оборудования ресурсного центра «Инновационные технологии композитных наноматериалов» Санкт-Петербургского государственного университета.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Dehkordi NH, Tajik H, Moradi M, et al. Antibacterial interactions of colloid nanosilver with eugenol and food ingredients. *J Food Prot.* 2019; 82(10):1783–1792.
2. Anuj SA, Gajera HP, Hirpara DG, Golakiya BA. Bacterial membrane destabilization with cationic particles of nano-silver to combat efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Life Sci.* 2019; 230:178–187.
3. Liu M, Liu T, Chen X, et al. Nano-silver-incorporated biomimetic polydopamine coating on a thermoplastic polyurethane porous nanocomposite as an efficient antibacterial wound dressing. *J Nanobiotechnology.* 2018; 16(1):89.
4. Metin-Gürsoy G, Taner L, Akca G. Nanosilver coated orthodontic brackets: in vivo antibacterial properties and ion release. *Eur J Orthod.* 2017; 39(1):9–16.
5. Wei P, Yuan Z, Cai Q, et al. Bioresorbable microspheres with surface-loaded nanosilver and apatite as dual-functional injectable cell carriers for bone regeneration. *Macromol Rapid Commun.* 2018; 39(20): e1800062.
6. Aboelfetoh EF, El-Shenody RA, Ghobara MM. Eco-friendly synthesis of silver nanoparticles using green algae (*Caulerpa serrulata*): reaction optimization, catalytic and antibacterial activities. *Environ Monit Assess.* 2017; 189(7):349.
7. Salvioni L, Galbiati E, Collico V, et al. Negatively charged silver nanoparticles with potent antibacterial activity and reduced toxicity for pharmaceutical preparations. *Int J Nanomedicine.* 2017; 12:2517–2530.
8. Tareq FK, Fayzunnisa M, Kabir MS. Antimicrobial activity of plant-median synthesized silver nanoparticles against food and agricultural pathogens. *Microb Pathog.* 2017; 109:228–232.
9. Sergeevna AS, Anatolevich SO, Nurchallaeva SG, et al. Silver in the meat and organs of broiler chickens in case of using colloidal silver as an alternative to antibiotics. *Biometals.* 2018; 31(6):975–980.
10. Alharbi NS, Govindarajan M, Kadaikunnan S, et al. Nanosilver crystals capped with *Bauhinia acuminata*

phytochemicals as new antimicrobials and mosquito larvicides. *J Trace Elem Med Biol.* 2018; 50:146–153.

11. Patil S, Chaudhari G, Paradeshi J, et al. Instant green synthesis of silver-based herbo-metallic colloidal nanosuspension in *Terminalia bellirica* fruit aqueous extract for catalytic and antibacterial applications. *3 Biotech.* 2017; 7(1):36.

12. Marchante L, Loarce L, Izquierdo-Cañas PM, et al. Natural extracts from grape seed and stem by-products in combination with colloidal silver as alternative preservatives to SO₂ for white wines: Effects on chemical composition and sensorial properties. *Food Res Int.* 2019; 125:108594.

13. Bhardwaj AK, Shukla A, Maurya S, et al. Direct sunlight enabled photo-biochemical synthesis of silver nanoparticles and their Bactericidal Efficacy: Photon energy as key for size and distribution control. *J Photochem Photobiol B.* 2018; 188:42–49.

14. Esfanddarani HM, Kajani AA, Bordbar AK. Green synthesis of silver nanoparticles using flower extract of *Malva sylvestris* and investigation of their antibacterial activity. *IET Nanobiotechnology.* 2017; 12(4):412–416.

15. Barani H, Montazer M, Braun HG, Dutschk V. Stability of colloidal silver nanoparticles trapped in lipid bilayer: effect of lecithin concentration and applied temperature. *IET Nanobiotechnol.* 2014; 8(4):282–289.

16. Štular D, Jerman I, Naglič I, et al. Embedment of silver into temperature- and pH-responsive microgel for the development of smart textiles with simultaneous moisture management and controlled antimicrobial activities. *Carbohydr Polym.* 2017; 159:161–170.

17. Poon VK, Burd A. In vitro cytotoxicity of silver: implication for clinical wound care. *Burns*, 2004, 30(2): 140–147.

18. Novikova AA, Kezimana P, Stanishevskij YM. Methods of obtaining liposomes, used as drug delivery system (review). *Drug development and registration=Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv.* 2017; 2(19):134–138. In Russian. [Новикова А.А., Кезимана П., Станишевский Я.М. Методы получения липосом, используемых в качестве носителей лекарственных средств (Обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017; 2(19):134–138.]

19. Semkina OA, Dzhavahyan MA, Levchuk TA, et al. Auxiliary substances used in technology of soft medicinal forms: ointments, gels, liniments, and creams). *Chemical-Pharmaceutical journal=Himiko-farmaceuticheskij zhurnal.* 2005, 39(9):45–48. In Russian. [Семкина О.А., Джавахян М.А., Левчук Т.А., и соавт. Вспомогательные вещества, используемые в технологии мягких лекарственных форм (мазей, гелей, линиментов, кремов). Химико-фармацевтический журнал. 2005; 39(9):45–48].

20. Khatami M, Noor FG, Ahmadi S, Aflatoonian M. Biosynthesis of Ag nanoparticles using *Salicornia bigelovii* and its antibacterial activity. *Electronic physician.* 2018; 10(4):6733–6740.

Информация об авторах:

Королев Дмитрий Владимирович, к.т.н., ведущий научный сотрудник НИЛ нанотехнологий, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; младший научный сотрудник ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Шумило Михаил Викторович, студент СПбГЭТУ «ЛЭТИ»;

Истомина Мария Сергеевна, аспирант СПбГЭТУ «ЛЭТИ»; младший научный сотрудник НИЛ нанотехнологий, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шульмейстер Галина Анатольевна, младший научный сотрудник НИЛ нанотехнологий, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Горшков Андрей Николаевич, к.б.н., заведующий лабораторией внутриклеточного сигналинга и транспорта ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России;

Крутиков Александр Николаевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник НИО инфилтративных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information:

Korolev Dmitry V., PhD, Head of the Research Laboratory of Nanotechnologies, Almazov National Medical Research Centre; Junior Researcher of the Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Shumilo Mikhail V., Student of Saint Petersburg Electrotechnical University “LETI”;

Istomina Maria S., PhD Student of Saint Petersburg Electrotechnical University “LETI”; Junior Research Assistant of the Research Laboratory of Nanotechnologies, Almazov National Medical Research Centre;

Shulmeyster Galina A., Junior Research Assistant of the Research Laboratory of Nanotechnologies, Almazov National Medical Research Centre;

Gorshkov Andrey N., PhD, Head of the Laboratory of Intracellular Signaling and Transport, Smorodintsev Research Institute of Influenza;

Krutikov Aleksandr N., PhD, Leading Researcher of the Research Department of Infiltrative Heart Diseases of Almazov National Medical Research Centre, the Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.