

УДК 615.916, 620.3

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ СЕРЕБРА С БИОЛОГИЧЕСКИМИ ОБЪЕКТАМИ

© 2022 г. А. А. Анциферова<sup>1,2,\*</sup>, П. К. Кашкаров<sup>1,3</sup>, М. В. Ковальчук<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, Россия

<sup>2</sup>Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет),  
Долгопрудный, Россия

<sup>3</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

\*E-mail: antsiferova\_aa@nrcki.ru

Поступила в редакцию 17.09.2021 г.

После доработки 17.09.2021 г.

Принята к публикации 05.10.2021 г.

Серебро известно с древних времен благодаря выраженным антисептическим свойствам. В настоящее время его антибактериальные, противовирусные и фунгицидные свойства оказались высоко востребованными в пищевой и косметической промышленности, медицине и фармакологии. Серебро оказывает токсическое действие не только в отношении патогенных организмов, но и в отношении здоровых клеток. За последние 20 лет в различных отраслях индустрии внедрена новая форма серебра – наносеребро. Переход к наноформе привел к пересмотру традиционного отношения к объектам, в том числе на основе этого элемента, и появлению инновационной области исследований, такой как нанобезопасность. В обзоре рассмотрены история применения различных форм серебра, механизмы его взаимодействия с живыми клетками, токсические свойства, биокинетические параметры и способность к накоплению в различных органах, влияние на когнитивные функции, а также такое известное из клинической практики состояние, как аргироз, проведен критический анализ литературы и сделаны выводы. Повышенное внедрение в био- и экосферы такого слабобиофильного элемента, как серебро, приводит к необходимости понимания биохимических процессов взаимодействия данного элемента в различных формах с живой клеткой и многоклеточным организмом.

DOI: 10.56304/S1992722322020029

### ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение

1. Использование серебра
  2. Механизмы взаимодействия различных форм серебра с биологическими организмами
  3. Токсичность соединений серебра
  4. Биокинетические особенности серебра
  5. Влияние серебра на когнитивные функции млекопитающих
  6. Аргироз
- Заключение

### ВВЕДЕНИЕ

Содержание серебра в организме человека, вовлеченного в естественную и техносферную среды, детектируется при помощи современных методов [1]. Некоторые источники указывают на вполне конкретные средние значения. Так, согласно [2] ожидаемая концентрация Ag в организме человека и животных составляет 20 мкг на 100 г

сухого вещества. Причем депонируется оно преимущественно в клетках мозга, желез внутренней секреции, печени, почек и скелета.

Согласно [3] Ag не является биофильным элементом для человека, животных, растений и не принимает участия в принципиальных биохимических процессах. Однако в связи с развитием медицины, косметологии и пищевой промышленности использование Ag, а следовательно, и экспонирование потенциального потребителя, а также работников, непосредственно его производящих, не вызывает сомнений. Более того, его сравнительно низкая химическая активность обеспечивает достаточную устойчивость, которая может играть определяющую роль при неконтролируемой утилизации. Это является причинами накопления различных форм Ag в экосфере и представителях биосферы, последующего включения в трофические цепи. Таким образом, факт его низкой биофильности и, возможно, биосовместимости указывает на потенциальные риски, возникающие при активном вклю-

чении этого элемента в разнообразные техно-сферные процессы.

Более того, повысилось разнообразие форм химических веществ. С развитием нанотехнологий появилась возможность синтезировать различные химические вещества, в том числе серебро в наноформе. Считается, что переход к наномасштабу, позволяющему искусственно создаваемым соединениям приобретать новые (в том числе, биологические) свойства [4], становится причиной необходимости самостоятельного описания характера их взаимодействия с живыми объектами [5].

Переход к наноформе в части рассмотрения взаимодействия Ag с живыми объектами привносит еще большую неопределенность. Все это обуславливает важность проведения тщательной токсико-гигиенической характеристики соединений Ag с учетом их формы. Заключение о вероятностных рисках возрастающего использования этого элемента могут быть сформулированы на основе анализа данных значительного количества экспериментов *in vitro* и *in vivo*, а также *in silico*.

Для построения предварительной объективной оценки о количестве Ag, которое может поступать в организм человека естественным образом, следует указать имеющиеся на сегодня нормативы. Так, по данным ВОЗ на 2008 г. человек с питьевой водой потребляет в среднем 7 мкг Ag в сутки [6]. При этом Национальный институт охраны труда США регламентирует верхнюю допустимую границу содержания Ag во всех формах как 0.01 мг/м<sup>3</sup> [7]. С учетом возросшего за последние годы применения Ag в промышленности следует отметить высокую вероятность увеличения его содержания, в том числе, в питьевой воде.

Настоящий обзор посвящен исследованию вопросов взаимодействия соединений Ag в различных формах с биологическими организмами. Рассматривается ряд существующих отраслей их применения, возможные механизмы взаимодействия с клетками, сопутствующие эффекты, такие как токсичность, аккумуляция в организме, влияние на когнитивные функции, а также отдельный раздел посвящен обсуждению такого состояния лиц, потребляющих серебро в течение длительного периода, как аргириоз. На основе проведенного анализа представлены выводы о потенциальных рисках применения серебра в современном мире.

## 1. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЕРЕБРА

Как правило, серебро ассоциируется с ювелирными украшениями. Именно его относительно высокие инертность и устойчивость стали одними из важнейших причин традиционного использования сплавов Ag в данной отрасли. Но еще в древности стали известны обеззараживающие

свойства Ag. Например, в Древнем Египте, Месопотамии использовали серебряные изделия в медицинских целях. В индусской (аюрведической и религиозной) литературе упоминается обеззараживание воды путем погружения в нее раскаленного серебра либо при длительном контакте с металлическим серебром при нормальных условиях [8]. Также упоминается эффективное использование свойств серебра рыцарями ордена Госпитальеров в XVI веке во время неудачной попытки захвата острова Мальта турками-османами [9]. Госпитальеры особое внимание уделяли гигиене: они отдавали предпочтение большим проветриваемым помещениям и посуде из серебра, в то время как турецкая армия использовала деревянную посуду. Рыцари намеренно отравили питьевую воду в колодцах на подступах к их территории трупами мертвых животных и турецких воинов. Среди османов начали распространяться кишечные инфекции, которые значительно ослабили их военный потенциал, в итоге туркам пришлось отступить, оставив остров.

Вплоть до 1800-х годов известны факты использования исключительно металлического серебра [10]. Благодаря исследованиям Дженнера по вакцинации, Пастера, Коха и Эрлиха по патогенности инфекционных заболеваний к 1930 г. стала более понятна природа антисептических свойств Ag, а также было увеличено разнообразие его используемых форм. Так, наряду с металлическим серебром в медицинских целях стали применять коллоидное серебро (аргириол, протаргол), ляпис и соединение Ag с мышьяком. Период 1930–1970-х годов ознаменован появлением современной антимикробной химиотерапии, открытием сульфаниламидов и пенициллина. В связи с появлением антибиотиков медицинское использование Ag неуклонно снижалось. Однако в 60-х годах, когда Монафо и Мойер [11] начали использовать 0.5%-ные растворы нитрата Ag на ожоговых ранах, соединения Ag были реабилитированы. В 1968 г. Фокс ввел в медицинскую практику 1%-ный крем сульфадиазина Ag [12], который по сей день остается одним из ведущих наружных препаратов для лечения ожоговых ран.

Начиная с 1970-х годов благодаря разработке новых методов идентификации, культивирования и типизации бактерий, подходов к тестированию антимикробной чувствительности, технологий в производстве раневых повязок широкое применение получили разнообразные новые медицинские препараты на основе соединений Ag. Стали широко использоваться катетеры и иглы для хирургии с серебряным покрытием. Значительное распространение получили соединения Ag с протеинами (“Аргириол”, “Протаргол”, “Колларгол”), а также с полимерами (“Арговит”). Использование стабилизирующей оболочки повышало устойчивость указанных соедине-

ний и улучшало их биодоступность. По сути это были наночастицы (НЧ) Ag [9]. Подобные препараты рекомендуют к применению в косметологии (“Аргокрем”) для лечения воспалительных процессов кожи, в гнойной хирургии, в стоматологии для лечения стоматитов и гингивитов (“Арггель”) [13]. Необходимо отметить успешность использования раневых повязок с ультрадисперсным нанокристаллическим серебром [14]. Многочисленные исследования подтверждают высокие обеззараживающие и ранозаживляющие свойства таких продуктов [15, 16]. Также наносеребро достаточно широко применяют в качестве биологически активной добавки, особенно за рубежом. Различные соединения Ag используют при производстве антибактериального мыла, зубных паст, кремов для лица, стиральных порошков и в упаковочных материалах в качестве консерванта для повышения срока годности пищевых продуктов [10, 17, 18]. Наносеребро используется также в текстильных изделиях для лечения грибковых заболеваний и защиты от бактериальных и вирусных инфекций. Так, в настоящее время активно обсуждается тема повышения эффективности и сроков службы текстильных изделий (масок) с НЧ Ag в части выбора оптимальной методики производства таких изделий [19]. В связи с пандемией новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 востребованными оказались дезинфицирующие средства и санитайзеры для рук на основе НЧ Ag благодаря выраженным противовирусным свойствам последних [20]. Помимо этого, запатентована вакцина от Covid-19 с использованием сферических НЧ в качестве носителя [21]. Известно, что при использовании многих технологий синтеза возможно относительно бюджетное производство НЧ Ag сферической формы в промышленных масштабах. Низкая реакционная способность НЧ Ag не исключает вероятности их применения при производстве вакцин.

Таким образом, учитывая востребованность в производстве и использовании различных соединений Ag, не вызывает сомнений факт о растущей загрязненности окружающей среды этим, строго говоря, небифильным элементом, что может создавать новые риски для представителей биосферы, человека, а также экологии, в целом. По этой причине важно изучение возможных сопутствующих эффектов, проявляющихся при взаимодействии соединений Ag с живыми объектами, а также понимание соответствующих механизмов.

## 2. МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ СЕРЕБРА С БИОЛОГИЧЕСКИМИ ОРГАНИЗМАМИ

Наличие у различных соединений Ag выраженных антибактериальных, противовирусных и фунгицидных свойств подтверждено в [9, 22, 23].

Такие свойства обеспечивают не снижающийся интерес работников медицины и исследователей к препаратам на основе Ag. В связи с появлением антибиотикорезистентных штаммов активно ведется поиск оптимальных (по соотношению польза/риск) форм Ag [24]. Исследователи нередко отмечают синергический эффект при одновременном использовании соединений Ag и антибиотиков [25]. Так, наблюдали многократное повышение антимикробной активности при сочетанном действии с ионами Ag ампициллина (в 10 раз), офлоксацина (в 10 раз), норфлоксацина (в 10 раз), гентамицина (в 100 раз), тобрамицина (в 3 раза), ванкомицина (в 10 раз), а также снижение минимальной ингибирующей концентрации тобрамицина (в 10 раз), полимиксина В (в 5–10 раз), тетрациклина (в 2 раза) [26]. Помимо этого, в [22] отмечено наличие синергического эффекта и при взаимодействии антибиотиков (ампициллина, стрептомицина, рифампицина, тетрациклина) с НЧ Ag. Однако имеются свидетельства об отсутствии данного явления при сочетании НЧ Ag с цефтазидимом, оксациллином, ципрофлоксацином, меропенемом [27].

Отсутствие усиливающего действия НЧ связывают с ростом биопленок как особую и абсолютно превалирующую форму существования микроорганизмов при инфекционных заболеваниях человека. Для того чтобы лучше понять это явление, следует рассмотреть механизм взаимодействия ионной формы Ag с клетками (на примере бактериальных). Катионы Ag могут быть получены при диссоциации в растворах солей Ag, таких как  $\text{AgNO}_3$  (нитрат серебра),  $\text{Ag}_2\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$  (ацетат серебра),  $\text{Ag}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$  (цитрат серебра),  $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$  (аммиакат серебра) и некоторых других.

Считается, что Ag поражает различные макромолекулы у бактерий. Выявлены изменения макромолекул, наблюдаемые у обработанных Ag бактерий, заключающиеся в конденсации ДНК, повреждении мембраны и белка, взаимодействии с тиоловыми группами, дестабилизации железосульфидных соединений и нарушении метаболизма и гомеостаза железа, а также замещении металлов в металлопротеинах [5]. Микроскопический анализ обработанных Ag бактерий позволил выявить электронно-плотную область, представленную конденсированной ДНК в центре клеток. Исследования *in vitro* подтверждают гипотезу о том, что Ag может приводить к модификации ДНК, обеспечивая предпосылки к мутациям или ингибированию репликации [28]. Эти изменения приводят к увеличению производства активных форм кислорода (АФК) и повышению мембранной проницаемости грамотрицательных бактерий, что может потенцировать активность широкого спектра антибиотиков против грамотри-

рицательных бактерий в различных метаболических состояниях, а также восстанавливать восприимчивость стойких штаммов бактерий к антибиотикам [29, 30].

Наряду с катионами Ag не исключают потенциально возможную антисептическую роль анионов, что подтверждается сопоставимой антибактериальной активностью нитратов и других металлов, таких как олово, натрий, цинк, кобальт [23].

В наиболее общем случае взаимодействие солей Ag связывают, как правило, с электростатическим взаимодействием и построением химических связей между соответствующими ионами и биомакромолекулами клетки. Также они могут образовывать связи с белками и пептидогликанами плазматической мембраны [5]. Попадание во внутриклеточное пространство может осуществляться путем пассивной диффузии или, например, микропиноцитоза.

Отмечают высокую тенденцию к образованию соединений с биофильными элементами – серой и селеном. Такие взаимодействия объясняются высокой аффинностью Ag к S посредством связывания с тиоловыми группами. Образованный  $Ag_2S$  высоко стабилен и плохо растворим в воде. Предполагается, что впоследствии S замещается Se с образованием  $Ag_2Se$ , который демонстрирует еще более выраженные устойчивость и низкую растворимость [30]. Также прямое связывание Ag с Se в составе фермента глутатионпероксидазы ведет к образованию стабильного и химически инертного  $Ag_2Se$  [31]. Указанные свойства играют важную роль в последующих клинических проявлениях применения препаратов Ag на человеке, что будет подробно рассмотрено далее.

При изучении многоклеточного организма механизм действия ионов Ag может проявляться в их встраивании в сигнальные пути и процессы трансдукции с последующей их модификацией.

Отметим наличие определенных механизмов защиты у клеток при взаимодействии с ионами тяжелых металлов. Подобные механизмы у бактерий могут быть разделены на эндогенные и экзогенные. Эндогенные механизмы связаны с мутациями бактерий, обуславливающими исчезновение мембранного белка OmpC/F, обеспечивающего транспорт ионов Ag внутрь клетки. Через шесть дней экспозиции субингибирующими концентрациями Ag устойчиво появлялся резистентный к этому металлу штамм *E. coli* BW25113 с [32]. Экзогенный механизм связан с особыми белками Sil клеточных мембран, отвечающих за отток ионов Ag из клетки [30]. Присутствие таких ионов приводит к генетическим изменениям, которые являются причиной усиленного оттока инициатора.

Так, в 1975 г. штамм *Salmonella typhimurium* стал причиной смерти нескольких пациентов из ожо-

гового отделения Главного госпиталя Массачусетса. Изолированный патоген оказался устойчивым к Ag из-за наличия плазмиды pMG101 [33]. Плазида pMG101 определяет устойчивость бактерий к металлам Hg, Ag, теллуриду и некоторым антибиотикам – хлорамфениколу, стрептомицину, тетрациклину и ампициллину [34].

Указанные механизмы были зафиксированы у грамотрицательных бактерий. По всей видимости, резистентность к Ag не вырабатывается у грамположительных бактерий.

Следует ожидать наличия аналогичных механизмов защиты у ряда клеток, входящих в состав организма с более высокой степенью организации. Косвенно следствиями их проявления может быть конкуренция Ag с другими микроэлементами, например медью [35].

Биологическая активность макроскопического Ag также обусловлена частичной диссоциацией на ионы, которая происходит относительно пассивно в связи с его инертностью. Тем не менее установлено, что Ag обладает олигодинамическим действием, т.е. эффективно в малых концентрациях [36].

Очевиден тот факт, что биологическая активность соединений Ag определяется уровнем их растворимости. Предлагается различать предельно допустимые дозы содержания Ag в воде с учетом степени гидрофильности соответствующих соединений. Так, максимально допустимая концентрация для металлического Ag составляет  $0.1 \text{ мг/м}^3$ , тогда как для растворимых его форм –  $0.01 \text{ мг/м}^3$  [7].

Отдельным вопросом являются биологическая активность и биодоступность НЧ Ag. Считается, что переход к наноразмеру повышает биодоступность соединения [37, 38]. Наномасштаб обеспечивает большое отношение площади поверхности частицы к ее объему, что, в свою очередь, становится причиной наличия значительного количества способных к реакциям поверхностных атомов и соответствующей высокой химической активности. Также размер в нанодиапазоне обеспечивает высокую проникающую способность. В данном случае НЧ способны преодолевать гистогематические барьеры и проникать внутрь клеток не только при помощи элементарной диффузии, но и посредством различных механизмов эндоцитоза. Такая способность обеспечивается, по всей видимости, мимикрированием под клеточные пептиды, которые в нативном состоянии также имеют наномасштаб. Таким образом, клетка ошибочно принимает НЧ за строительный материал, сигнальные молекулы или иные важные для ее существования соединения и впоследствии их захватывает [39]. При этом НЧ могут в межклеточном пространстве окружаться

коронной из белков, что зачастую является принципиальным фактором [40].

Современные технологии обеспечивают возможность синтеза НЧ различной формы, размера, а также с вариabильными типами стабилизирующих оболочек. Именно стабилизирующая оболочка определяет растворимость НЧ, предотвращает их агрегацию. Использование водных коллоидных растворов НЧ Ag без стабилизирующей оболочки затруднено в ряде случаев. Такие растворы с концентрацией выше 100 мг/л седиментационно и агрегационно неустойчивы [23].

Вместе с тем поведение стабилизированных НЧ в различных компартментах биологического организма, обладающих разными рН, в большинстве случаев непредсказуемо и неочевидно. С одной стороны, стабилизирующая оболочка может повышать биодоступность НЧ и обеспечивать их прикрепление к плазматическим мембранам посредством слабых физических взаимодействий. С другой стороны, она может препятствовать высвобождению ионов и протеканию химических реакций между НЧ и биомакромолекулами. Последнее также объясняет инактивацию НЧ Ag в случае образования биопленок [22].

Механизм взаимодействия НЧ с клеткой, например бактериальной, на данный момент до конца не ясен. Предполагается, что НЧ Ag как во внеклеточном, так и во внутриклеточном пространстве может служить источником ионов  $Ag^+$ , действие которых рассмотрено выше: они взаимодействуют с биомакромолекулами клетки, ДНК, РНК, увеличивают производство АФК, вызывают генетические изменения и нарушение метаболизма, апоптоз и некроз [5, 35, 41]. Также рассматривается возможность взаимодействия нульвалентного серебра с биомакромолекулами клетки, что может приводить к аналогичным последствиям. Наиболее вероятна частичная диссоциация НЧ на ионы и реализация обоих механизмов одновременно. В случае многоклеточного организма рассматривают способность НЧ вызывать иммунный ответ и воспаления [42].

По всей видимости, основным качественным различием действий НЧ и ионов в отношении биологических объектов является пролонгированность действия первых. При определенных условиях НЧ могут переноситься к разным компартментам организма в практически неизменном виде и фактически запасаться в качестве депо ионов. На это указывают относительно короткие сроки циркуляции в крови и аккумуляция во внутренних органах, отмеченные в [39, 43]. В частности, такое поведение может быть характерно для НЧ Ag.

Несмотря на остающийся до сих пор открытым ряд вопросов в отношении механизмов взаимодействия соединений Ag с живыми системами,

ясна определяющая роль их способности к образованию растворов. Считается, что именно эта характеристика влияет на их биологическую активность.

### 3. ТОКСИЧНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ СЕРЕБРА

Наряду с упомянутыми выше достоинствами в плане подробно рассмотренного антимикробного действия Ag не вызывает сомнений его способность к проявлению аналогичных эффектов у непатогенных клеток. Данное явление обуславливает потенциальную токсичность соединений Ag и становится особенно важным при экспонировании многоклеточных организмов. Действительно, как говорил Парацельс, “Лекарство – яд, но яд – лекарство. Одна лишь доза превратит лекарство в яд, и яд в лекарство...” [44]. Это подтверждается многочисленными научными исследованиями *in vitro* и *in vivo* [45–48].

В ряде случаев при изучении влияния различных форм Ag наблюдается доза- и времязависимый эффект. Отмечают, что ионная форма оказывается более токсичной по сравнению с НЧ и тем более макроскопическим Ag [45].

Токсичность Ag наблюдали при изучении его взаимодействия с целым спектром различных клеточных культур *in vitro*. При этом прослеживалась общая качественная тенденция такой биологической активности. Фиксировали увеличение производства АФК: в большинстве случаев супероксидного радикала [49]. Также отмечали снижение активности клеточной антиоксидантной защиты и окислительный стресс.

Безусловно, каждая клеточная линия обладает индивидуальными особенностями, связанными с функциями и строением соответствующих клеток. По этой причине и в связи с большим разнообразием соединений Ag (в частности, в наноформе) [42] достаточно сложно предсказать конечный результат. В связи с тем, что биологический организм состоит из значительного количества различных типов взаимосвязанных клеток, результаты исследований *in vivo* также разнятся и зависят от большого количества факторов.

Отметим, что в силу экономической выгоды и оперативности исследования *in vitro* получили более широкое распространение. В некоторых работах предлагается комбинировать результаты экспериментов *in vitro* по токсичности и *in silico* по биораспределению для предсказания токсичности *in vivo* для каждой определенной ткани организма [50]. Однако следует уделять должное внимание взаимосвязанности различных отделов и учитывать проявление эффектов на организм в целом.

Отмечают проявление токсических свойств Ag в экспериментах *in vivo*, такие как смертность, ги-

стопатологические изменения ряда органов, биохимические изменения, редко влияние на физиологические функции. Также регистрируют признаки повышения продукции АФК, снижение антиоксидантной защиты и окислительный стресс [46, 47, 51].

Отметим прецедент, описанный в [52]: беременной женщине с целью проведения аборта было введено 7 г нитрата Ag (~64 мг Ag/кг массы тела) в 7%-ном водном растворе внутриматочно, и она умерла через 3.5 ч с симптомами острой недостаточности кровообращения. Отметим, что в данном случае наряду с использованием токсичного нитрата Ag важно учитывать возможные сопутствующие заболевания, беременность, а также, что не маловажно, психологическое состояние женщины, по всей видимости, отягощенное необходимостью проведения процедуры аборта. Такая подробная информация не сообщается, что не позволяет сделать более объективный вывод о причинах смерти.

При остром экспонировании рыб *Danio rerio* солевой формой Ag ( $\text{AgNO}_3$ ) и НЧ Ag размером 81 нм, стабилизированными поливинилпирролидоном, наблюдали рост смертности при повышении концентрации потенциального токсина, а также признаки стресса рыб: повышение плавательной активности и попытки покинуть резервуар [53]. Для ионной формы Ag при 24-часовом экспонировании полулетальная доза составила 28 мкг/л. При 48-часовом экспонировании НЧ полулетальная доза оказалась равной 84 мкг/л. Также после экспонирования НЧ и ионами наблюдали повышенное содержание слизи (предположительно выделившуюся из жабр) на дне резервуаров. В целом ионная форма Ag проявляла более выраженные токсические свойства.

Исследование 28-дневной ингаляционной токсичности НЧ Ag размером 11–14 нм в концентрациях  $1.73 \times 10^4$ ,  $1.27 \times 10^5$ ,  $1.32 \times 10^6$  шт./см<sup>3</sup> на крысах не показало значительных гематологических и биохимических изменений [54]. При ингаляционном воздействии на крыс НЧ размером 12–15 нм в течение аналогичного периода гистопатологических изменений в полости носа и легких обнаружено не было [55]. Однако кратковременное (14-дневное) интраназальное воздействие НЧ Ag размером 20 нм в концентрации  $1.91 \times 10^7$  шт./см<sup>3</sup> на мышей привело к изменениям в экспрессии генов [56]. Субхроническое (90-дневное) ингаляционное введение НЧ Ag размером 18 нм крысам показало легкое дозозависимое воспаление легких и изменение их функционирования [57]. Кроме того, вдыхаемые НЧ Ag могут попадать в систему кровообращения и распространяться на внелегочные органы, такие как печень и мозг [54, 56].

В случае перорального введения НЧ Ag размером 40 нм в дозах 20 и 50 мкг/сут на животное в те-

чение 14 дней мышам BALB/C отмечали значительное повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, а также гистологические изменения, такие как некроз, гепатоцитарное воспаление и связанная с этим агрегация лимфоцитов в ткани печени [59]. Также 60-дневное экспонирование самок крыс Wistar НЧ Ag размером 10–40 нм в дозах 50 и 200 мкг/сут на животное приводило к значительному повреждению митохондрий, повышению уровня креатинина в сыворотке и определению маркеров ранней токсичности, таких как KIM-1, кластерин и остеоопонтин [60].

Сравнивали влияние НЧ и соли серебра ( $\text{AgNO}_3$ ) при 28-дневном пероральном их введении в идентичных дозах крысам [61]. Исследование показало более выраженное влияние НЧ по сравнению с нитратом Ag на биохимические показатели крови, такие как повышение уровня эритроцитов, снижение уровня тромбоцитов, повышение уровня лимфоцитов.

При длительном 4- и 6-месячном ежедневном пероральном экспонировании мышей C57BL/6 стабилизированными поливинилпирролидоном НЧ Ag размером 34 нм в количестве 50 мкг/сутки на животное наблюдали разрыхление области CA2 гиппокампа: нейроны располагались неравномерно и разреженно по сравнению с мозгом контрольных животных [39].

При однократном энтеральном воздействии стабилизированных НЧ Ag размером 30–60 нм на мышей C57BL/6 в дозах менее 4 мг/кг значительных энтеро- и гепатотоксических эффектов обнаружено не было. Многократное воздействие таких НЧ Ag в дозах ниже 0.45 мг/кг также не приводило к побочным эффектам. Во время острого эксперимента более высокая доза НЧ вызывала увеличение количества аминотрансфераз и мочевины, а также сдвиг соотношения альбумин/глобулин, что свидетельствует о воспалительных процессах. Кроме того, относительная масса печени мышей была меньше по сравнению с контролем. Во время подострого эксперимента группы, получавшие НЧ Ag в дозе 0.25–2.25 мг/кг, медленнее набирали вес по сравнению с контролем, в то время как группы, получавшие НЧ в дозе 2.25 мг/кг, показали статистически значимую вариацию активности трансаминаз сыворотки крови, свидетельствующие о гепатозе. Отметим, что селезенка и печень животных из групп, получавших НЧ Ag в дозах 0.45 и 2.25 мг/кг, были более чем в 2 раза меньше по сравнению с контролем. В кишечнике некоторых животных из группы, получавшей Ag в дозе 2.25 мг/кг, наблюдались небольшие участки гиперемии и увеличенные пятна Пейера. Гистологическое исследование подтвердило начальные стадии воспаления печени и кишечной стенки [48].

В [2] был обнаружен дозозависимый анаболический эффект при пероральном введении крысам стабилизированных цитратом натрия НЧ Ag в течение 30 сут. При дозе 6.61 мг на 1 кг живой массы в сутки сохранялась пропорциональность между приростом массы тела и увеличением массы органов, что свидетельствовало о физиологичности изменений.

Известно значительно меньшее количество работ по изучению токсичности солевой формы Ag по сравнению с его НЧ в исследованиях *in vivo*. Тем не менее существующая тенденция свидетельствует о более выраженном негативном действии ионной формы как в части величины эффекта, так и оперативности действия. Безусловно, при моделировании реальных ситуаций экспонирования млекопитающих различными формами Ag важно особое внимание уделять учету факторов сопутствующих заболеваний, таких как гипертония, диабет, астма и пр. [49]. Рассмотренный выше случай из клинической практики [52] это подтверждает.

Токсичность Ag в некоторых случаях вовсе не рассматривается в качестве недостатка. Так, в ряде современных исследований отмечается противоопухолевое действие различных соединений этого элемента [62, 63]. Также изучается возможность использования НЧ Ag в качестве средства для адресной доставки противоопухолевых и других препаратов [64] благодаря их тропности к отдельным клеточным органеллам (митохондриям) [65] и, по всей видимости, к определенным тканям организма, что будет рассмотрено далее.

Таким образом, при рассмотрении взаимодействия наносеребра с живыми системами становится понятным, что вещество из лекарства делает ядом не только доза, но и время воздействия на организм. Данное свойство делает возможным применение к оценке риска подобных веществ хорошо известного дозиметрического подхода, в котором ключевую роль играет произведение дозы на время экспозиции.

#### 4. БИОКИНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРЕБРА

Известно, что при различных путях поступления в организм любое вещество принимает участие в так называемых ADME-процессах [66], т.е. в процессах абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции, протекание которых характеризуется определенными (как правило, дозозависимыми) периодами. Эти промежутки времени обуславливают биокинетический профиль вещества, зависящий от различных факторов, в том числе способа введения в организм.

При сравнении биораспределения НЧ и солей Ag большинство исследователей наблюдали сход-

ную тенденцию и лишь количественные различия [61, 67]. Так, при 28-дневном пероральном введении НЧ и нитрата Ag в идентичных дозах крысам накопление этого элемента было достоверно выше для соли [61]. При этом основными органами-мишенями оказались печень и почки. Меньшее содержание Ag наблюдали в тестикулах и селезенке. В [67] сравнивали кинетики накопления НЧ Ag размером  $14 \pm 4$  нм, стабилизированных поливинилпирролидоном, и ацетата Ag. Профиль бионакопления у НЧ и соли Ag оказался сходным. Серебро было обнаружено в кишечнике, печени, почках, легких и головном мозге. Однако соли накапливались интенсивнее, чем НЧ. Последние активно выводились с фекалиями. Наблюдала гранулы Ag и его соединений с S и Se в подвздошной кишке при экспозиции солями и НЧ.

Кинетики накопления идентичных форм Ag и их тропность к определенным органам значительно варьируются в зависимости от времени [68–71]. При однократном введении НЧ Ag размером 34 нм, стабилизированных поливинилпирролидоном, в первые часы его содержание увеличивалось в крови и далее переносилось в печень, почки, селезенку [68]. При многократном пероральном введении НЧ Ag в течение одного месяца содержание этого элемента росло в крови, печени и головном мозге. Однако при отмене такого препарата и переводе млекопитающих на дистиллированную воду за месяц из печени и крови выводилось около 85% Ag, а из головного мозга всего 5%. Данное явление может быть связано с присутствием значительного количества клеток иммунной системы в крови и печени и сниженным экзоцитозом из головного мозга [69]. Описанные выше результаты получены при помощи высокочувствительного метода нейтронно-активационного анализа. Методом радиоактивных индикаторов было определено содержание Ag в органах крыс при пероральном введении нитрата Ag в количестве 0.03 мг/л в течение одной и двух недель [72]. Насыщение в различных органах, по всей видимости, было достигнуто достаточно быстро. Серебро накапливалось (в порядке убывания) в камбаловидной мышце, мозжечке, селезенке, двенадцатиперстной кишке и сердечной мышце. Накопление Ag в органах и тканях, играющих важную роль для двигательных функций, может иметь определяющее значение в чрезвычайных ситуациях, когда особенно важна точность движений.

В эксперименте по 28-дневному введению крысам нитрата Ag размером <15 нм и НЧ Ag размером <20 нм, стабилизированных поливинилпирролидоном и нестабилизированных [73], наблюдали сходный профиль распределения Ag в организме. Серебро накапливалось (в порядке убывания) в печени, селезенке, тестикулах, почках, легких и головном мозге. Отмечали большее

относительное содержание Ag в указанных органах при экспонировании солью Ag. При этом наличие стабилизирующей оболочки у НЧ никак не влияло на биораспределение Ag. После элиминации Ag в течение восьми недель Ag эффективно выводилось из всех органов, кроме тестикул и головного мозга. Было установлено, что абсорбция Ag происходит из кишечника. Как в случае НЧ, так и солей Ag наблюдали накопление Ag в виде НЧ.

Достоверно установлено, что НЧ Ag способны преодолевать различные естественные барьеры организма: гематоэнцефалический [68], гемато-гепатический, гематоренальный, плацентарный и т.д. [18].

Следовательно, в первые дни и даже часы введения Ag оно имеет повышенную тропность к печени, почкам и селезенке. Однако с увеличением периода введения в связи с низкой степенью элиминации Ag накапливается в головном мозге, легких и тестикулах [74], преодолевая при этом соответствующие гистогематические барьеры.

Отметим, что во всех экспериментах по сравнению биокинетики НЧ и солей Ag профиль биораспределения был идентичным. Однако относительное и абсолютное содержание Ag в случае экспонирования солями Ag выше, чем для НЧ. Выведение НЧ Ag из организма происходит главным образом с фекалиями.

## 5. ВЛИЯНИЕ СЕРЕБРА НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Действие Ag на когнитивные и поведенческие функции млекопитающих следует отнести к токсичности данного элемента, а именно, к нейротоксичности. В обзоре этому явлению посвящен отдельный раздел.

Известно, что в средние века предпринимались попытки лечения психических заболеваний, таких как эпилепсия, нитратом Ag в качестве противосудорожного средства [75]. Тем не менее в известных литературных источниках рассматривается именно аспект негативного влияния наносеребра на когнитивные и поведенческие функции животных.

Так, в [76] изучали влияние острого и подострого систематического внутривенного введения НЧ Ag размером ~25 нм на мышей линии BALB/C на память, обучение, социальное поведение и моторные функции. Было отмечено ухудшение всех перечисленных показателей.

В [77] обнаружили негативные эффекты подострого 28-дневного перорального введения НЧ Ag размером 20 нм, стабилизированных бычьим сывороточным альбумином, крысам линии Wistar, выражавшиеся в снижении памяти и пластичности мозга. При этом Ag накапливалось в головном мозге в ионной форме.

Наблюдали изменения в поведении и долговременной контекстуальной памяти при длительном пероральном введении НЧ Ag размером 34 нм, стабилизированных поливинилпирролидоном, мышам линии C57Bl/6 [17]. При этом в целом когнитивные функции претерпевали три различных этапа: нарастание тревожности, включение адаптационных механизмов и нарушение долговременной контекстуальной памяти. Ранее было показано, что такие НЧ способны преодолевать гематоэнцефалический барьер [68].

С одной стороны, нарушение когнитивных и поведенческих функций может быть связано с непосредственным накоплением Ag в головном мозге и его структурах [39, 77, 78]. Однако не исключается интерференция с действием на организм в целом.

В пользу первой версии выступают исследования, свидетельствующие об отсутствии негативного влияния НЧ Ag на микробиоту кишечника, которая потенциально могла бы выступать в роли основной мишени для таких НЧ [79, 80]. Тем не менее наблюдали угнетающее действие на рост ряда транзиторных компонентов, представленных условно-патогенными видами микроорганизмов [80], а также существенный рост популяции молочнокислых бактерий [79]. Информация о влиянии Ag в ионной форме на микрофлору кишечника в доступных литературных источниках отсутствует.

Определенный интерес могло бы представлять изучение влияния солевой формы Ag на когнитивные функции, однако сведения о таких работах не обнаружены.

## 6. АРГИРОЗ

В клинической практике известно патологическое состояние, вызываемое воздействием Ag на живые организмы, а именно, аргиروز. Согласно [81] его определяют как бурую и/или черно-серую пигментацию кожи, слизистых оболочек, тканей внутренних органов и глаз, обусловленную отложением в них Ag. Выделяют локализованный и генерализованный аргиروز [82]. Локализованный аргиروز представляет собой локальное изменение окраса кожных покровов и слизистых, как правило, в месте соприкосновения с изделиями из серебра. Генерализованный аргиروز возникает вследствие длительного взаимодействия Ag с организмом, охватывает разные органы и системы организма.

Среди причин, приводящих к аргирозу, выделяют профессиональное воздействие и медицинское, парамедицинскую практику, косметику [83]. Аргиروز может возникать при воздействии металлического серебра, а также растворимых его форм. Так, у серебряных дел мастеров определяли



аргироз на пальцах [84], на пальцах и руке [85]. Локализованный аргиروز наблюдался у ювелиров на коже [86] и на глазах [87]. У молодой девушки был эпидермальный некролиз, поражавший практически 100% кожного покрова. Ей делали перевязки с НЧ Ag в течение неопределенного периода времени. Через четыре года у нее был обнаружен локализованный аргиروز [88].

Генерализованный аргиروز наблюдался у пациентки с язвами во рту, которая наносила 10%-ный нитрат Ag на язык в течение одного года [89]. 58-летний мужчина с хроническим ларингитом самостоятельно принимал Ag-содержащие препараты в форме спрея в течение 15 лет. Была отмечена диффузная серо-голубая окраска кожных покровов. Пациент умер от мелкоклеточной анапластической карциномы легкого, а при вскрытии наблюдалось окрашивание почечной коры и сосудистых сплетений. Ag-содержащие черные гранулы были обнаружены во всех исследованных органах, кроме паренхимы головного мозга [90].

У 46-летней женщины была выраженная пигментация после использования нитрата Ag для обработки кровотока десен 3 раза в неделю в течение 26 мес [91]. При биопсии печени пигмент серебристого цвета наблюдался в портальных областях и вокруг центральной вены. В течение следующих двух лет существенного снижения уровня пигментации кожи не фиксировали. При последующих операциях на брюшной полости, поджелудочной железе, желудке, капсуле печени, селезенке, кишечнике и брюшине наблюдали изменения в цвете у этих органов и кожи. Поджелудочная железа была наиболее пигментированной и выглядела серебристой. Биопсия желудка выявила отложение гранул Ag в соединительной ткани.

Известно большое количество подобных случаев. Генерализованный аргиروز, как правило, возникает после приема в течение длительного времени Ag-содержащих растворов, а локализованный — при контакте с металлическим или наносеребром.

В целом аргиروز не представляет опасности для жизни, считается лишь косметическим эффектом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с возросшим оборотом Ag в различных формах в пищевой и косметической промышленности, фармакологии и медицине повысилось его содержание в экосфере и биосфере, а также увеличился контакт с человеческим организмом. Это усиливает важность понимания механизмов взаимодействия Ag с живыми объектами, начиная от клеточных процессов и заканчивая оценкой рис-

ка для организмов в целом. Сейчас уже понятно, что эти аспекты таят в себе больше вопросов, чем ответов. Очевидно, что Ag в растворимых формах может представлять определенную опасность в части токсического и нейротоксического действия на организмы, особенно с учетом возможности его рециркуляции в окружающей среде.

Тем не менее не стоит переоценивать степень риска от использования Ag. В настоящее время в клинической практике достоверно известно единственное патологическое состояние, связанное с действием Ag, — аргиروز. Негативное (токсическое и нейротоксическое) действие Ag может быть вызвано совокупностью факторов, включая психологические аспекты, и, как правило, не может быть достоверно предсказанным.

Очевидна важность строгого контроля и регулирования содержания Ag в различных экологических и техносферных нишах. Повышение уровня его выброса в окружающую среду может привести к изменению привычного биохимического баланса и вызвать новые малопредвидимые заболевания.

По силе и оперативности действия как в случае токсичности, так и накопления преобладают растворимые формы Ag в виде их ионов (солей). Второе место занимает наносеребро, особенно при наличии стабилизирующих оболочек, повышающих его растворимость. Наиболее безопасным является макроскопическое серебро. Это, по всей видимости, связано с преобладающей активностью ионной формы Ag при взаимодействии с живыми объектами, а также хорошо коррелирует с высокой инертностью металлического Ag.

Переход к использованию Ag в растворимом виде, в частности в виде коллоидных растворов НЧ, повышает риски, так как увеличивает биодоступность таких соединений и обеспечивает пролонгированность действия. Повышение периода экспозиции Ag в наноформе приводит к пересмотру алгоритмов оценки его токсичности на живые организмы и делает возможным в данном контексте дозиметрический подход, учитывающий как интенсивность, так и время экспозиции, что коррелирует с эффектом накопления НЧ Ag в ряде органов и тканей.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Правительства Москвы в рамках научного проекта № 21-315-70016.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Lansdown A.B.G.* // Adv. Pharmacol. Sci. 2010. P. 1. <https://doi.org/10.1155/2010/910686>
2. *Шамсутдинова И.Р., Дерхо М.А.* // Изв. Оренбург. гос. ун-та. 2016. Т. 57. № 1. С. 202.

3. *БарaboшкИна Т.А.* // Российская геологическая энциклопедия. В 3 т. Т. 1 (А-И). М.; СПб.: Изд-во ВСЕГЕИ, 2010.
4. *Antsiferova A.A., Kopaeva M.Yu., Kochkin V.N. et al.* // J. Nanomed. Nanotechnol. 2019. V. 10. P. 1. <https://doi.org/10.4172/2157-7439.1000524>
5. *Kedziora A., Speruda M., Krzyzewska E. et al.* // Int. J. Mol. Sci. 2018. V. 19. P. 444. <https://doi.org/10.3390/ijms19020444>
6. WHO. 2008. Guidelines for Drinking-water Quality. World Health Organization (WHO). [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwq/gdwq3rev/en/](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3rev/en/)
7. *Drake P.L., Hazelwood K.J.* // Ann. Occup. Hyg. 2005. V. 49. № 7. P. 575. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mei019>
8. *Just J., Szniolis A.* // J. Am. Water Works Ass. 1936. V. 28. № 4. P. 492.
9. *Анциферова А.А., Каишкарoв П.К., Ковальчук М.В.* Наночастицы в биосфере в “Металл/полупроводник содержащие нанокomпозиты” / Под ред. Трахтенберга Л.И., Мельникова М.Я. М.: Техносфера, 2016. 624 с.
10. *Щербаков А.Б., Корчак Г.И., Сурмашева Е.В. и др.* // Фармацевтический журнал. 2006. № 5. С. 45.
11. *Monafo W.W., Moyer C.A.* // An. N. Y. Acad. Sci. 1968. V. 150. № 3. P. 937.
12. *Fox C.L.* // Arch. Surgery. 1968. V. 96. № 2. P. 184.
13. <http://vector-vita.com/>
14. *O'Neill M.A., Vine G.J., Beezer A.E. et al.* // Int. J. Pharm. 2003. V. 263. № 1. P. 61. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(03\)00361-2](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(03)00361-2)
15. *Thomas S., McCubbin P.* // J. Wound Care. 2003. V. 12. № 3. P. 101. <https://doi.org/10.12968/jowc.2003.12.3.26477>
16. *Wright J.B., Lam K., Burrell R.E.* // Am. J. Infect. Control. 1998. V. 26. № 6. P. 572.
17. *Antsiferova A., Kopaeva M., Kashkarov P.* // Materials. 2018. V. 11. № 558. P. 1. <https://doi.org/10.3390/ma11040558>
18. *Мельник Е.А., Бузулуков Ю.П., Демин В.Ф. и др.* // Acta Naturae. 2013. V. 3. № 18. P. 111.
19. *Nam S., Condon B.D., Delhom C.D., Fontenot K.R.* // Sci. Rep. 2016. V. 6. P. 1. <https://doi.org/10.1038/srep37320>
20. *Singh P., Singh D., Sa P.* // Nanomedicine. 2021. V. 16. № 14. P. 1219. <https://doi.org/10.2217/nnm-2021-0004>
21. *Krasilnikov I.V., Kudriavtsev A.V., Vakhrusheva A.V. et al.* // Vaccines. 2022. V. 10. № 69. P. 1. <https://doi.org/10.3390/vaccines10010069>.
22. *Хадарцев А.А., Субботина Т.И., Савин Е.И. и др.* // Вест. нов. мед. технол. 2014. № 1. С. 35. <https://doi.org/10.12737/3865>
23. *Петрицкая Е.Н., Рогаткин Д.А., Русанова Е.В.* // Альм. клин. мед. 2016. Т. 44. № 2. С. 221.
24. *Гладких П.Г.* // Вестн. нов. мед. технол. 2015. № 1. С. 3. <https://doi.org/10.12737/8117>
25. *Орозматова Г.Т., Сыргакбек кызы Д., Сатывалдиев А.С., Жумалиева Н.О.* // Изв. вузов Кыргызстана. 2018. № 1. С. 66.
26. *Карпищенко С.А., Шумилова Н.А.* // Российский медицинский журнал. 2018. Т. 26. № 10. С. 92.
27. *Markowska K., Grudniak A.M., Krawczyk K. et al.* // J. Med. Microbiol. 2014. V. 63. P. 849. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.068833-0>
28. *Arakawa H., Neault J.F., Tajmir-Riahi H.A.* // Biophys. J. 2001. V. 81. P. 1580. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(01\)75812-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(01)75812-2)
29. *Yudkin J.* // Enzymologia. 1937. V. 2. P. 161.
30. *Hadrup N., Sharma A.K., Loeschner K.* // Regul. Toxicol. Pharm. 2018. V. 98. P. 257. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.08.007>
31. *Massi D., Santucci M.* // Ultrastruct. Pathol. 1998. V. 22. № 1. P. 47. <https://doi.org/10.3109/01913129809032257>
32. *Randall C.P., Gupta A., Jackson N. et al.* // J. Antimicrob. Chemother. 2015. V. 70. № 4. P. 1037. <https://doi.org/10.1093/jac/dku523>
33. *Asiani K.R., Williams H., Bird L. et al.* // Mol. Microbiol. 2016. V. 101. P. 731.
34. *Silver S., Gupta A., Matsui K., Lo J.F.* // Met.-Based Drugs. 1999. V. 6. № 3–5. P. 315. <https://doi.org/10.1155/MBD.1999.315>
35. *Behra R., Sigg L., Clift M.J.D. et al.* // J. R. Soc. Interface. 2013. V. 10. № 87. P. 1. <https://doi.org/10.1098/rsif.2013.0396>
36. *Grier N.* Silver and Its compounds In Disinfection, Sterilization and Preservation. Third Edition. Philadelphia: Lea Febiger, 1983. 808 p.
37. *Faridi Esfanjani A., Jafari S.M.* // Colloids Surf. B. 2016. V. 146. P. 532. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.06.053>
38. *Алиев Р.А., Кормазева Е.С., Фуркина Е.Б. и др.* // Российские нанотехнологии. 2020. Т. 15. № 4. С. 451.
39. *Antsiferova A.A., Kopaeva M.Yu., Kochkin V.N. et al.* // Toxics. 2021. V. 9. № 30. <https://doi.org/10.3390/toxics9020030>
40. *Del Pilar Chantada-Vázquez M., López A.C., Bravo S.B. et al.* // Colloids Surf. B. 2019. V. 177. P. 141. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.01.056>
41. *Foldbjerg R., Olesen P., Hougaard M. et al.* // Toxicol. Lett. 2009. V. 190. P. 156. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.07.009>
42. *Ferdous Z., Nemtar A.* // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. № 7. P. 1. <https://doi.org/10.3390/ijms21072375>
43. *Демин В.А., Анциферова А.А., Бузулуков Ю.П. и др.* // Российские нанотехнологии. 2017. Т. 12. № 5–6. С. 65.

44. Zeno // Volltext Philosophie: Theophrast Paracelsus: Darmstadt: Werke, 1965. В. 2. S. 508.
45. Vršek I.V., Žuntar I., Petlevski R. et al. // Environ. Toxicol. 2014. V. 31. № 6. P. 679.  
<https://doi.org/10.1002/tox.22081>
46. Smith J.N., Thomas D.G., Jolley H. // Part. Fibre Toxicol. 2018. V. 15. № 47.  
<https://doi.org/10.1186/s12989-018-0283-z>
47. Hadrup N., Sharma A. K., Loeschner K. // Regul. Toxicol. Pharm. 2018. V. 98. P. 257.  
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.08.007>
48. Krutyakov Y.A., Kudrinskiy A.A., Kuzmin V.A. et al. // Nanomaterials. 2021. V. 11 (2). № 332. P. 1.  
<https://doi.org/10.3390/nano11020332>
49. Park H.-J., Kim J.Y., Kim J. et al. // Water Res. 2009. V. 43. № 4. P. 1027.  
<https://doi.org/10.1016/j.watres.2008.12.002>
50. Демин В.А., Гмошинский И.В., Демин В.Ф. и др. // Российские нанотехнологии. 2015. Т. 10. № 3–4. С. 103.
51. Docea A.O., Calina D., Buga A.M. et al. // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21.  
<https://doi.org/10.3390/ijms21041233>
52. Reinhardt G., Geldmacher-von Mallinck, Kittel H., Opitz O. // Arch. Kriminol. 1971. V. 148. P. 69.
53. Bilberg K., Hovgaard M.B., Besenbacher F., Baatrup E. // J. Toxicol. 2012. P. 1.  
<https://doi.org/10.1155/2012/293784>
54. Ji J.H., Jung J.H., Kim S.S. et al. // Inhal. Toxicol. 2007. V. 19. P. 857.
55. Hyun J.-S., Lee B.S., Ryu H.Y. et al. // Toxicol. Lett. 2008. V. 182. P. 24.  
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.08.003>
56. Lee H.-Y., Choi Y.-J., Jung E.-J. et al. // J. Nanopart. Res. 2010. V. 12. P. 1567.  
<https://doi.org/10.1007/s11051-009-9666-2>
57. Sung J.H., Ji J.H., Yoon J.U. et al. // Inhal. Toxicol. 2008. V. 20. № 6. P. 567.  
<https://doi.org/10.1080/08958370701874671>
58. Takenaka S., Karg E., Roth C. et al. // Environ. Health Perspect. 2001. V. 109. P. 547.  
<https://doi.org/10.1289/ehp.01109s4547>
59. Heydrnejad M.S., Samani R.J., Aghaeivanda S. // Biol. Trace Elem. Res. 2015. V. 165. № 2. P. 153.  
<https://doi.org/10.1007/s12011-015-0247-1>
60. Tiwari R., Singh R.D., Khan H. // Nanotoxicology. 2017. V. 11. P. 671.  
<https://doi.org/10.1080/17435390.2017.1343874>
61. Qin G., Tang S., Li Sh. et al. // Environ. Toxicol. 2016. V. 32. № 2. P. 609.  
<https://doi.org/10.1002/tox>
62. Gurunathan S., Lee K.J., Kalishwaralal K. et al. // Bio-materials. 2009. V. 30. № 31. P. 6341.  
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.08.008>
63. Yuan Y.-G., Zhang S., Hwang J.-Y., Kong I.-K. // Oxid. Med. Cell. Longev. 2018. P. 1.  
<https://doi.org/10.1155/2018/6121328>
64. Gomes H.I.O., Martins C.S.M., Prior J.A.V. // Nanomaterials. 2021. V. 11. № 964. P. 1.  
<https://doi.org/10.3390/nano11040964>
65. Сутункова М.П. // Автореф. “Обоснование критериев токсико-гигиенической оценки и методов управления риском для здоровья, создаваемым металлосодержащими наночастицами” дис. ... докт. мед. наук. Пермь, 2019.
66. Buzulukov Y., Antsiferova A., Demin V.A. et al. // IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng. 2015. V. 98. P. 1.  
<https://doi.org/10.1088/1757-899x/98/1/012039>
67. Loeschner K., Hadrup N., Qvortrup K. et al. // Part. Fibre Toxicol. 2011. V. 8. № 18. P. 1.  
<https://doi.org/10.1186/1743-8977-8-1>
68. Анциферова А.А., Бузулуков Ю.П., Демин В.А. и др. // Российские нанотехнологии. 2015. Т. 10. № 1–2. С. 84.
69. Antsiferova A., Buzulukov Yu., Demin V. et al. // IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng. 2015. V. 98. P. 1.  
<https://doi.org/10.1088/1757-899x/98/1/012003>
70. Анциферова А.А., Бузулуков Ю.П., Кашикарров П.К., Ковальчук М.В. // Кристаллография. 2016. Т. 16. № 6. С. 988.
71. Buzulukov Y.P., Gmshinski I.V., Antsiferova A.A. et al. // Nano Hybrids and Composites. 2017. V. 13. P. 199.  
<https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/nhc.13.199>
72. Pelkonen K.H.O., Heinonen-Tanski H., Hanninen O.O.P. // Toxicology. 2003. V. 186. № 1–2. P. 151.  
[https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(02\)00743-6](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(02)00743-6)
73. van der Zande M., Vandebriel R.J., Van Doren E. et al. // ACS Nano. 2012. V. 6. № 8. P. 7427.  
<https://doi.org/10.1021/nn302649p>
74. Antsiferova A.A., Kopaeva M.Yu., Kochkin V.N., Kashkarov P.K. // Nanomaterials. 2021. V. 11. № 12. P. 1.  
<https://doi.org/10.3390/nano11123204>
75. Dingleline R., Hassel B. // Cerebrum. 2016. May. cer-07-16.
76. Greish K., Alqahtani A.A., Alotaibi A.F. et al. // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2019. V. 16. № 148. P. 1.  
<https://doi.org/10.3390/ijerph16010148>
77. Wesierska M., Dziendzikowska K., Gromadzka-Ostrowska J. et al. // Toxicol. Lett. 2018. V. 290. P. 133.  
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.03.019>
78. Анциферова А.А., Копеева М.Ю., Кочкин В.Н., Кашикарров П.К. // Токсикологический вестник. 2021. Т. 29. № 6. С. 33.  
<https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-6-33-38>
79. Sawosz E., Binek M., Grodzik M. et al. // Arch. Anim. Nutr. 2007. V. 61. № 6. P. 444.  
<https://doi.org/10.1080/17450390701664314>
80. Шумакова А.А., Шупелин В.А., Ефимочкина Н.Р. и др. // Вопр. питания. 2016. № 3. С. 27.
81. Энциклопедический словарь медицинских терминов. В 3-х т. / Под ред. Петровского Б.В. М.: Советская энциклопедия, 1982. 464 с.

82. *Hadrup N., Sharma A.K., Loeschner K.* // Regul. Toxicol. Pharm. 2018. V. 98. P. 257.  
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.08.007>
83. *Лопатина И.А., Василенко В.В., Виноградов Д.Л.* // Российский медицинский журнал. 2009. № 2. С. 85.
84. *Kamiya K., Yamasaki O., Tachikawa S., Iwatsuki K.* // Eur. J. Dermatol. 2011. V. 23. № 1. P. 112.  
<https://doi.org/10.1684/ejd.2012.1894>
85. *García-Martínez P., López Aventín D., Segura S. et al.* // Br. J. Dermatol. 2016. V. 175. № 5. P. 1052.  
<https://doi.org/10.1111/bjd.14571>
86. *Robinson-Bostom L., Pomerantz D., Wilkel C. et al.* // J. Am. Acad. Dermatol. 2002. V. 46. № 2. P. 222.  
<https://doi.org/10.1067/mjd.2002.116227>
87. *Tendler I., Pulitzer M.P., Roggli V.* // Cornea. 2017. V. 36. № 6. P. 747.  
<https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001191>
88. *Shaub A.R., Brown P.J., Kobayashi T.T. et al.* // JAMA Dermatol. 2014. V. 150. № 3. P. 312.  
<https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.8044>
89. *Lee S.M., Lee S.H.* // J. Dermatol. 1994. V. 21. № 1. P. 50.  
<https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.1994.tb01410.x>
90. *Gherardi R., Brochard P., Chamak B. et al.* // Arch. Pathol. Lab. Med. 1984. V. 108. P. 181.
91. *Marshall J.P., Schneider R.P.* // Arch. Dermatol. 1977. V. 113. № 8. P. 1077.