

ADRIAN BEKIER<sup>1</sup>, MAŁGORZATA KRZYŻOWSKA<sup>2</sup>, BEATA SADOWSKA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Zakład Immunoparazytologii, Katedra Immunologii i Biologii Infekcyjnej  
Instytut Mikrobiologii, Biotechnologii i Immunologii  
Wydział Biologii i Ochrony Środowiska  
Uniwersytet Łódzki

Banacha 12/16, 90-237 Łódź

<sup>2</sup>Wrocławskie Centrum Badań EIT+  
Stabłowicka 147, 54-066 Wrocław

<sup>3</sup>Pracownia Biologii Zakażeń, Katedra Immunologii i Biologii Infekcyjnej  
Instytut Mikrobiologii, Biotechnologii i Immunologii  
Wydział Biologii i Ochrony Środowiska  
Uniwersytet Łódzki

Banacha 12/16, 90-237 Łódź

E-mail: [adrian.bekier@unilodz.eu](mailto:adrian.bekier@unilodz.eu)

## NANOCZĄSTKI METALI – WYKORZYSTANIE W LECZENIU ZAKAŻEŃ

### KRÓTKA HISTORIA ODKRYĆ NANOCZĄSTEK

Ojciec medycyny, Hipokrates, opisał właściwości protekcyjne metali w chorobach o podłożu infekcyjnym, których czynników etiologicznych w ówczesnych czasach jeszcze nie znano. Do leczenia epilepsji, chorób zakaźnych i psychicznych stosowano związki metali rozpuszczalne w wodzie, w tym głównie sole srebra i złota. Oprócz zastosowania w medycynie, złota, srebra i miedzi używano także do wyrobu zastaw stołowych i naczyń do przechowywania żywności (FRANCI i współaut. 2015). Choć same terminy: nanotechnologia i nanocząstki kojarzone są ze współczesną nauką, to swoimi korzeniami sięgają starożytnej Mezopotamii (IX w. p.n.e.), gdzie były wykorzystywane do wytwarzania błyszczącego efektu na garnkach, a w 1857 r. Michael Faraday w swojej pracy zatytułowanej: *Eksperymentalne zależności złota (i innych metali) od światła*<sup>1</sup> dostarczył informacji o właściwościach nanocząstek (PRATHNA i współaut. 2010). W latach 50. i 60. XX w. intensywnie zaczyna rozwijać się wiedza na temat zastosowania nanocząstek,

jako transporterów leków w organizmie. W tych czasach nastąpił ogólnie duży postęp technologii i pojawia się szereg wynalazków, między innymi transmisyjny mikroskop elektronowy czy mikroskop sił atomowych, a sama nanotechnologia osiąga status najbardziej przyszłościowej nauki (PRATHNA i współaut. 2010).

Przedrostek „nano” jest używany w Międzynarodowym Układzie Jednostek Miar (SI) i oznacza miliardową część jednostki, czyli struktury o rozmiarach 1–100 nanometrów nazywamy nanocząstkami (KELSALL i współaut. 2012, KHAN i współaut. 2014). Nanocząstki posiadają unikatowe właściwości chemiczne, fizyczne i biologiczne, które zawdzięczają swoim rozmiarom. Tworzenie nieorganicznych nanocząstek i nanocząstek hybrydowych, powstałych z połączenia metalu z materiałem organicznym, sprawia, że nabierają one jeszcze bardziej unikatowych właściwości chemicznych i fizycznych. Właściwości nanocząstek, takie jak: skład chemiczny, mały rozmiar, duże pole powierzchni, struktura i kształt, czynią je bardzo atrakcyjnymi pod wieloma względami, ale z drugiej strony, przyczyniają się także do ich toksyczności. Nanocząstki wykazują bowiem zdolność do ruchów Browna i do utle-

<sup>1</sup>Michael Faraday, 1857 r. *Experimental relations of gold (and other metals) to light*.

niania biomolekuł, które znajdują się w ich bezpośrednim otoczeniu, co w dużej mierze warunkuje także ich aktywność przeciwdrobnoustrojową. Wyjątkową zaletą nanocząstek jest korzystny stosunek ich powierzchni czynnej do objętości zawiesiny, w jakiej występują, który rośnie wraz ze zmniejszaniem średnicy nanocząstek, co determinuje aktywność biochemiczną ich zawiesin (BALL 2002, ROCO 2003, MALINA i współaut. 2010, KHAN i współaut. 2014).

Unikatowe właściwości optyczne, mechaniczne, elektroniczne, magnetyczne i chemiczne nanocząstek sprawiają, że okazały się one obiecującym wielofunkcyjnym narzędziem, które może znaleźć zastosowanie w wielu aspektach życia, w tym w medycynie i farmacji, artykułach codziennego użytku, kosmetyce, inżynierii optycznej, elektronice, przemyśle budowlanym, fotograficznym i jubilerskim czy w rolnictwie (BALL 2002, ROCO 2003, PULIT i współaut. 2008, WIJNHOFEN i współaut. 2009, KELSALL i współaut. 2012). Powszechne zastosowanie nanocząstek w medycynie wiąże się przede wszystkim z ich działaniem biobójczym. Tym samym najczęściej nanocząstki metali stosowane są do wyrobu materiałów opatrunkowych. Można spotkać je także w kroplach nawilżających podawanych na błony śluzowe, np. do oczu lub nosa. Używa się ich również do powlekania narzędzi chirurgicznych oraz produkcji sprzętu laboratoryjnego w celu uzyskania powierzchni trudnych do zasiedlenia przez drobnoustroje (KLAINE i współaut. 2008, PULIT i współaut. 2008, KELSALL i współaut. 2012). Skalę zastosowania i popularności nanocząstek najlepiej jednak oddają artykuły codziennego użytku z ich dodatkiem. Nanocząstki dodawane są między innymi do szerokiej gamy produktów kosmetycznych, takich jak: szampony, kremy, odświeżacze powietrza czy dezodoranty. Służą także do produkcji bielizny, przyrządów kuchennych, a nawet dużego sprzętu AGD, jak np. zmywarki, pralki czy nawilżacze powietrza. Znajdują również zastosowanie w filtrach wodnych (ROCO 2003, PULIT i współaut. 2008, WIJNHOFEN i współaut. 2009, KELSALL i współaut. 2012).

Pomimo dość powszechnego zastosowania nanocząstek metali w produktach codziennego użytku, badań oraz publikacji naukowych w przedmiocie struktur nanometrycznych, to nadal brakuje wiadomości na temat ich funkcjonowania i bezpieczeństwa dla organizmów żywych.

## METODY UZYSKIWANIA NANOCZĄSTEK METALI

Nanocząstki metali są otrzymywane metodami chemicznymi, fizycznymi i biologicz-

nymi. Przy czym metody fizyczne i biologiczne są mniej powszechne w produkcji nanocząstek na szeroką skalę. Współcześnie poszukuje się takich metod ich syntezy, które byłyby przyjazne dla środowiska, w tym nie wymagałyby zastosowania toksycznych chemikaliów (KELSALL i współaut. 2012, IRAVANI i współaut. 2014). Wyróżnia się dwie podstawowe strategie otrzymywania struktur w skali nano: bottom-up i top-down. Pierwsza z nich opiera się na budowie nanocząstki od podstaw, czyli atom po atomie. W zależności od właściwości produktu końcowego, substratami mogą być atomy, cząsteczki lub cząsteczki koloidalne. Poprzez kontrolę warunków syntezy, jak i wyjściowego rozmiaru użytego budulca, możemy wpływać na cechy ostatecznie otrzymywanej struktury. Odwrotny mechanizm stosuje się w procesie top-down, gdzie podstawę stanowią metody dyspergujące, które opierają się na rozdrobnieniu materiałów tak, aby finalny rozmiar uzyskiwanych cząstek mieścił się w przedziale 1–100 nm (KELSALL i współaut. 2012, IRAVANI i współaut. 2014).

### METODY CHEMICZNE

Synteza nanocząstek metali metodami chemicznymi opiera się przede wszystkim na zasadzie redukcji chemicznej. Może ona być prowadzona w roztworach wodnych lub alkoholowych, ale znane jest również zastosowanie systemów odwrotnej miceli, tak zwane mikroemulsje, oraz metoda elektrochemicznej redukcji (MALINA i współaut. 2010). Redukcja chemiczna polega na redukcji soli metalu za pomocą czynnika redukującego. Stosowanie tej metody wymaga użycia stabilizatora, którego głównym zadaniem jest ochrona nowopowstałych nanocząstek przed łączeniem się w większe agregaty (IRAVANI i współaut. 2014, VERMA i współaut. 2014). Reakcja redukcji chemicznej składa się z trzech etapów: redukcja soli metalu i powstawanie wolnych atomów, nukleacja, czyli utworzenie się stabilnych 1–2 nm jąder, zaś ostatni etap polega na dodaniu środków stabilizujących w celu zakończenia reakcji. Najpowszechniej stosowanymi czynnikami redukującymi są: kwas askorbinowy (ZHOU i współaut. 2002), etanol (CHEN D. i współaut. 2009, JIANG i współaut. 2005), cytrynian sodu (PATAKALVI i DÉKÁNY 2005, ŠILEIKAITĖ i współaut. 2006) oraz borowodorek sodu (DOUGLAS i współaut. 2008, SABATINI i współaut. 2007, SONG i KIM 2009). Najczęściej stosowanymi stabilizatorami są: poliwinylpirolidon (PVP) (JIANG i współaut. 2005, CHEN D. i współaut. 2009), dodecylosiarczan sodu (SDS) (SONG i KIM 2009), hybrydy bifenylopeptydu (PBH) (KHAN i współaut. 2014), bromek cetyltrime-

tyloamony (CTAB) (LIU i współaut. 2008), monooleinian polioksyetylenosorbitolu (Tween80) (JEYARAMAN i współaut. 2012) oraz alkohol poliwinylowy (PVA) (BERA i RAMACHANDRARAO 2009). Największą zaletą tej metody jest możliwość wpływu na właściwości ostatecznego produktu przez regulację warunków prowadzenia procesu. Przez zmianę, np. stężenia stabilizatora czy soli, stosunku molowego czynnika redukującego i stabilizującego, temperatury, pH środowiska, można kontrolować kształt, rozmiar, stan agregacji czy stabilność nanocząstek (GOIA i MATIJEVIĆ 1998, SUN i XIA 2002, NATH i CHILKOTI 2004, ZHANG i współaut. 2007). Mikroemulsje są to ciekłe mieszaniny fazy wodnej, fazy olejowej oraz środka powierzchniowo czynnego, zwanego surfaktantem lub kosurfaktantem. W zależności od stosunku fazy wodnej do fazy olejowej możemy wyróżnić micelle: woda w oleju lub olej w wodzie. Do syntezy nanocząstek metali stosuje się te pierwsze, które zwane są również systemami odwrotnej miceli. Krople wody otoczone surfaktantem stają się małymi reaktorami, w których zachodzą reakcje syntezy nanocząstek. Zadaniem środka powierzchniowo czynnego jest stabilizowanie powstających nanostruktur oraz ich ochrona przed nadmiernym wzrostem i agregacją. Synteza nanocząstek tą metodą polega na zmieszaniu dwóch mikroemulsji, z czego jedna zawiera reduktor, a druga sól danego metalu. W metodzie tej stosuje się te same środki redukujące co w metodzie redukcji chemicznej, ponieważ wewnątrz miceli zachodzi klasyczna redukcja jonów (XU i współaut. 2006; ZHANG i współaut. 2007, 2008; MALINA i współaut. 2010).

#### METODY FIZYCZNE

Coraz większe zapotrzebowanie na nanocząstki niesie za sobą potrzebę opracowywania i stosowania nowych metod ich produkcji. Wsparciem takim okazują się metody fizyczne, które opierają swoją zasadę działania na strategii top-down. Najbardziej popularnymi metodami są: fizyczne osadzanie z fazy gazowej (PVD), w którym materiał stały zostaje przekształcony w gaz w wyniku zachodzenia procesów fizycznych, a następnie schłodzony i osadzony na podłożu (KELSALL i współaut. 2012, MARZEC i współaut. 2012), chemiczne osadzanie z fazy gazowej (CVD), w którym na podłożu stałym osadzają się produkty reakcji chemicznych zachodzących na powierzchni tego podłoża lub w jego sąsiedztwie (KELSALL i współaut. 2012, MARZEC i współaut. 2012), metoda oparta na wykorzystaniu elektromagnetycznego pola mikrofalowego, w której dochodzi do znacznie szybszego tempa nagrzewania mieszaniny reakcyjnej w polu mikrofalowym w porów-

naniu do ogrzewania konwekcyjnego (DZIDO i współaut. 2013) oraz metoda wykorzystująca promieniowanie (zwykle  $\gamma$  lub UV), które działa jako inicjator i katalizator reakcji chemicznej zachodzącej między prekursorem a czynnikiem redukującym, przy czym czynniki wykorzystywane w tej metodzie są takie same, jak w metodach redukcji chemicznej (KHAN i współaut. 2014).

#### METODY BIOLOGICZNE

Biosynteza nanocząstek, bo tak nazywa się ich syntezę z wykorzystaniem metod biologicznych, niesie za sobą przede wszystkim aspekt ekonomiczny, ponieważ jest tańsza w porównaniu do metod chemicznych i fizycznych. Metody biologiczne, w których wykorzystuje się mikroorganizmy, glony i rośliny wyższe, opierają się na podejściu bottom-up i reakcji redukcji jonów do elementarnych cząstek metalu. Podczas syntezy nanocząstek wykorzystuje się substancje fitochemiczne lub enzymy drobnoustrojów posiadające właściwości pro- lub anty-oksydacyjne. Synteza taka jest przyjazna zarówno środowisku, jak i wpływa korzystnie na jakość uzyskiwanych nanocząstek. Dzięki użyciu biodegradowalnych składników mieszanin reakcyjnych nie dochodzi do gromadzenia się toksycznych odczynników w środowisku, a także do ich osadzania na powierzchni powstałych nanocząstek, co mogłoby dawać niepożądane efekty w trakcie ich stosowania zwłaszcza do celów medycznych (PRATHNA i współaut. 2010).

### WŁAŚCIWOŚCI PRZECIWDROBNOUSTROJOWE NANOCZĄSTEK METALI

#### AKTYWNOŚĆ PRZECIWBAKTERYJNA

Metaliczne nanocząstki są szeroko stosowane w medycynie i weterynarii jako środki przeciwbakteryjne (KANDI i KANDI 2015). Do produkcji czynników biobójczych na bazie nanocząstek wykorzystuje się różne metale oraz ich tlenki, jednak srebro i jonowa jego forma są najbardziej toksyczne dla mikroorganizmów, dlatego stanowią główny obiekt prowadzonych badań (SEIL i WEBSTER 2012). Znane są różne mechanizmy działania nanocząstek metali na drobnoustroje (Tabela 1). Elektrostatyczne oddziaływanie nanocząstek metali z ujemnie naładowaną powierzchnią bakterii przyciąga nanocząstki i sprzyja ich penetracji przez osłony komórkowe. Już samo przenikanie nanocząstek do wnętrza komórek bakteryjnych może powodować uszkodzenie osłon komórkowych, koagulację białek i zmniejszenie żywotności drobnoustrojów. Ważnym mechanizmem aktywności

Tabela 1. Mechanizmy przeciwbakteryjnego działania nanocząstek metali.

Rodzaj nanocząstek (NP)	Mechanizm działania	Mikroorganizm	Źródło
Srebro (AgNP)	zakłócanie transportu elektronów w łańcuchu oddechowym oraz hamowanie replikacji DNA	<i>Staphylococcus aureus</i> oporny na metycylinę (MRSA) <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Enterococcus faecium</i> oporny na wankomycynę (VRE) <i>Klebsiella pneumoniae</i>	MORONES i współaut. 2005, RAVISHANKAR i JAMUNA 2011, FRANCI i współaut. 2015
Tlenku magnezu (MgONP)	powstawanie reaktywnych form tlenu, peroksydacja lipidów, oddziaływania elektrostatyczne	<i>S. aureus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Bacillus megaterium</i> <i>Bacillus subtilis</i>	KOPER i współaut. 2002 KRISHNAMOORTHY i współaut. 2012
Dwutlenku tytanu (TiO <sub>2</sub> NP)	powstawanie wolnych rodników i innych reaktywnych form tlenu, uszkodzenie DNA	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	HIRAKAWA i współaut. 2004, RAVISHANKAR i JAMUNA 2011, WONG i współaut. 2013, BESINIS i współaut. 2014
Tlenku cynku (ZnONP)	generacja nadtlenu wodoru i hamowanie wzrostu bakterii, uszkodzenie błony komórkowej i składników wewnątrzkomórkowych przez uwalniane jony Zn <sup>2+</sup>	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Salmonella</i> spp.	BRAYNER i współaut. 2006, PADMAVATHY i VIJAYARAGHAVAN 2008, LIU i współaut. 2009, TAYEL i współaut. 2011, YAMAMOTO 2011
Złota (AuNP)	tworzenie por w ścianie komórkowej, wiązanie z DNA i hamowanie procesu transkrypcji	MRSA	GIL-TOMAS 2007, PERNI 2009, PISSUWAN i współaut. 2009, RAI i współaut. 2010
Miedzi (CuNP)	zaburzenie budowy ściany komórkowej oraz zakłócanie procesów biochemicznych zachodzących wewnątrz komórki bakteryjnej	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>B. subtilis</i>	RUPARELI i współaut. 2008, RAFFI i współaut. 2010, CHATTERJEE i współaut. 2012, SAMPATH i współaut. 2014
Żelaza (FeNP)	powstawanie RFT i generacja stresu oksydacyjnego	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	BEHERA i współaut. 2012
Bizmutu (BiNP)	zakłócanie cyklu Krebsa, metabolizmu aminokwasów i nukleotydów	<i>Helicobacter pylori</i> wielolekooporny	LUO i współaut. 2013, NAZARI i współaut. 2013

przeciwbakteryjnej nanocząstek jest stymulacja wytwarzania reaktywnych form tlenu (RFT), które mogą być generowane zarówno we wnętrzu komórek, jak i na powierzchni osłon komórkowych (THEKKAE i ČERNÍK 2013). Innym sposobem działania nanocząstek na bakterie jest zaburzenie replikacji DNA i podziałów komórkowych. W wyniku fizycznego oddziaływania nanocząstek z komórkami drobnoustrojów może dochodzić do utraty integralności błony komórkowej bakterii oraz uwalniania toksycznych jonów metali, co powoduje lizę komórek (FRANCI i współaut. 2015). Warto podkreślić, iż aktyw-

ność bakteriobójcza jest zależna od wielkości, stabilności i stężenia nanocząstek w pożywce (TILLOTSON i THERIAULT 2013).

#### Nanocząstki srebra (AgNP)

Przeciwdrobnoustrojowe działania srebra (Ag), jonów srebra (Ag<sup>+</sup>) i jego związków są znane od wielu stuleci. Srebro ma szerokie spektrum aktywności przeciwdrobnoustrojowej wobec bakterii, grzybów i wirusów, co określane jest mianem aktywności oligodynamicznej. Ag i jego związki ulegają jonizacji w wodzie i/lub płynach ustrojowych, a bioaktywne Ag<sup>+</sup> oddziałują z białkami na

poziomie aminokwasów. Mikroorganizmy są bardzo podatne na toksyczne działanie związków Ag i Ag<sup>+</sup> (FRANCI i współaut. 2015). Mechanizm aktywności przeciwbakteryjnej jonów srebra dotyczy ingerencji w transport elektronów w łańcuchu oddechowym oraz wiąże się z wysokim powinowactwem do grup sulfhydrylowych białek enzymatycznych i budulcowych, w tym znajdujących się w ścianie komórkowej (LEMIRE i współaut. 2013, FRANCI i współaut. 2015). Jony srebra hamują również replikację DNA. Jednak aktywność przeciwdrobnoustrojowa srebra i jego związków jest wprost proporcjonalna do ilości uwolnionych biologicznie aktywnych Ag<sup>+</sup> i ich dostępności w interakcji ze ścianą komórkową bakterii (FRANCI i współaut. 2015). AgNP są dobrym źródłem Ag<sup>+</sup> i mają działanie przeciwdrobnoustrojowe, a także antyoksydacyjne, przeciwzapalne, przeciwnowotworowe oraz antyangiogenne (RAVISHANKAR i JAMUNA 2011, AKHTAR i współaut. 2015, KEAT i współaut. 2015, SWAMY i współaut. 2015a). Aktywność bakteriobójczą AgNP przeciwko różnym bakteriom patogennym oceniało wiele grup badawczych (YAMANAKA i współaut. 2005; SARKAR i współaut. 2007; SHRIVASTAVA i współaut. 2007; RAVISHANKAR i JAMUNA 2011; PRABHU i POULOSE 2012; REIDY i współaut. 2013; AKHTAR i współaut. 2015; KEAT i współaut. 2015; SWAMY i współaut. 2015a, b). Obecnie AgNP są powszechnie uważane za bardziej skuteczne środki przeciwbakteryjne niż bezpośrednio stosowane jony srebra. Tym bardziej, że Ag<sup>+</sup> mają ograniczony czas działania, a ich uwalnianie z AgNP następuje stopniowo. Nanocząstki srebra wykazują też lepsze właściwości przeciwbakteryjne poprzez pośredniczenie w syntezie reaktywnych form tlenu, w tym nadtlenku wodoru (PRABHU i POULOSE 2012, HAIDER i KANG 2015, KEAT i współaut. 2015). Ponadto, stosunek powierzchni do objętości w AgNP umożliwia większe oddziaływanie z błoną komórkową i łatwiejsze przenikanie do wnętrza komórki, w porównaniu z jonami srebra, co prowadzi do całkowitego zniszczenia komórek bakteryjnych (FRANCI i współaut. 2015, RAMALINGAM i współaut. 2016). Jony srebra mają wysokie powinowactwo do związków zawierających siarkę i fosfor, co może wyjaśniać ich aktywność przeciwdrobnoustrojową. Ag<sup>+</sup> uwolnione z nanocząstek reagują z białkami zawierającymi grupy siarczkowe (głównie białkami znajdującymi się na powierzchni komórki) oraz z zawierającymi fosfor kwasami nukleinowymi (RAVISHANKAR i JAMUNA 2011, REIDY i współaut. 2013, FU i współaut. 2014, FRANCI i współaut. 2015). Uszkodzenie kwasu nukleinowego i modyfikacje bakteryjnej ściany komórkowej spowodowane

przez przyłączenie AgNP są uważane za jeden z głównych powodów śmierci komórek bakteryjnych (FU i współaut. 2014, HAIDER i KANG 2015). Jak już wspomniano, wielkość i kształt nanocząstek odgrywa istotną rolę w ich aktywności przeciwdrobnoustrojowej. AgNP o średnicy 10 nm tworzą pory w ścianie komórkowej, prowadząc do śmierci organizmu (RAVISHANKAR i JAMUNA 2011; PRABHU i POULOSE 2012; FRANCI i współaut. 2015; SWAMY i współaut. 2015a, b). Minimalne stężenie hamujące wzrost (MIC), zmienia się w zależności od wielkości nanocząstek. Wartość MIC nanocząstek mniejszych niż 25 nm wynosi 6,75–54 µg/ml, podczas gdy nanocząstki o średnicy powyżej 25 nm mają mniejszą wartość MIC 1,69–13,5 µg/ml w badaniach przeciwko *S. aureus* opornym na metycylinę, *S. epidermidis*, *E. faecium* opornym na wankomycynę i *K. pneumoniae* (RAVISHANKAR i JAMUNA 2011, FRANCI i współaut. 2015). W innych badaniach wzrost Gram-dodatnich bakterii *S. aureus* został skutecznie zahamowany przez nanocząstki srebra użyte w wyższych stężeniach (100 µg/ml) (YAMANAKA i współaut. 2005). Ponadto RUPARELI i współaut. (2008) obserwowali różnice w wartości MIC w zależności od traktowanego nanocząstkami srebra szczepu *E. coli*. Wartości MIC AgNP zawierały się w zakresie od 40 do 180 µg/ml dla szczepów *E. coli* MTCC 443, MTCC 739, MTCC 1302 i MTCC 1687 (RUPARELI i współaut. 2008). LARA i współaut. (2010a) wykazali wysoką aktywność bakteriobójczą AgNP przeciw wielolekoopornemu szczepowi *P. aeruginosa*, *E. coli* O157:H7 opornemu na ampicylinę oraz *Streptococcus pyogenes* opornym na erytromycynę. Wartość MIC dla tych bakterii wyniosła 83,3 mM. W badaniach tych zasugerowano również możliwe wykorzystanie AgNP jako potencjalnego środka dezynfekującego do urządzeń medycznych, parku maszynowego stosowanego przy produkcji farmaceutyków czy użytkowych powierzchni szpitalnych (LARA i współaut. 2010a). MORONES i współaut. (2005) przedstawili aktywność przeciwbakteryjną nanocząstek srebra wobec bakterii Gram-ujemnych, takich jak: *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Vibrio cholerae* oraz *Salmonella enterica* serotyp Typhi. Ponadto na przestrzeni lat wykazano, że wiele innych patogennych bakterii jest wrażliwych na działanie nanocząstek srebra. W grupie tej znalazły się między innymi: *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Micrococcus luteus*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Bacillus subtilis*, *Brucella abortus*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus viridans*, *S. mutans*, *S. pneumoniae*, *Serratia proteamaculans* czy *Shigella flexneri* (MAL-

LIKARJUNA i współaut. 2012, PRABHU i POULOSE 2012, REIDY i współaut. 2013, AKHTAR i współaut. 2015, FRANCI i współaut. 2015, HAIDER i KANG 2015, PÉREZ-DÍAZ i współaut. 2015, SWAMY i współaut. 2015b).

#### Nanocząstki złota (AuNP)

Już w czasach starożytnych sądzono, że koloidalne złoto ma właściwości lecznicze, jeżeli jest spożywane doustnie. Obecnie roztwory koloidowe złota uważa się za najwcześniejszą formę AuNP. Wyjątkowe właściwości optyczne nanocząstek złota czynią je bardzo atrakcyjnymi narzędziami w biomedycynie. AuNP są obojętne oraz biologicznie kompatybilne i, tak jak wszystkie nanocząstki, posiadają wysoki stosunek powierzchni do objętości. Właściwości nanocząstek złota różnią się od właściwości złota w postaci proszku (BOISSELIER i ASTRUC 2009). Najczęściej używa się AuNP o wielkości 0,8–250 nm. AuNP mogą być syntetyzowane zarówno sposobami chemicznymi, jak i biologicznymi. Nanocząstki złota są biologicznie obojętne, ale mogą być modyfikowane w taki sposób, aby zawierały różne grupy funkcyjne. Stwierdzono między innymi, że AuNP w połączeniu z fotosensybilizatorem, takim jak błękit toluidyny, wykazują aktywność przeciwbakteryjną wobec szczepów MRSA (ang. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) (GIL-TOMAS 2007, PERNI 2009, PISSUWAN i współaut. 2009). Do AuNP można również przyłączać większe biocząsteczki, takie jak: węglowodany, przeciwciała, inne białka czy oligonukleotydy (BAPISTA i współaut. 2008). Dodanie grup funkcyjnych zwiększa skuteczność przeciwdrobnoustrojową nanocząstek. W badaniach ZHAROV (2006) nanocząstki złota zostały połączone ze specyficznymi przeciwciałami i użyte do zwalczania *S. aureus*. Dodanie do nanocząstek złota antybiotyków, takich jak wankomycyna, umożliwiło zabicie enterokoków opornych na ten antybiotyk (GU i współaut. 2003, BURYGIN 2009), a antybiotyków aminoglikozydowych, zwiększało ich skuteczność zarówno wobec bakterii Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych (GRACE i PANDIAN 2007, RAI i współaut. 2010, LI i współaut. 2014). AuNP działają na bakterie poprzez wytwarzanie porów w ścianie komórkowej, które ostatecznie prowadzą do śmierci bakterii w skutek wycieku zawartości komórki. Ponadto, AuNP mogą wiązać się do DNA i hamować proces jego transkrypcji (RAI i współaut. 2010). Udowodniono przeciwbakteryjną skuteczność nanocząstek złota wobec uropatogennego szczepu *E. coli* (UPEC), jak również *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, w tym MRSA, których wzrost zostały całkowicie zahamowany przy użyciu AuNP w stężeniach 8–32 nM (LI i współaut.

2014). Choć w innych badaniach dopiero 300-krotnie wyższe stężenie AuNP (10  $\mu$ M) spowodowało 99,9% inhibicję wzrostu MRSA (BRESEE i współaut. 2011). Właściwości przeciwdrobnoustrojowe charakteryzowały również AuNP syntetyzowane biologicznie przez grzyby z gatunku *Trichoderma viride*. Wartości MIC AuNP wynosiły przykładowo 40  $\mu$ g/ml w stosunku do *E. coli* ATCC 8739, a 1,5  $\mu$ g/ml dla *S. aureus* ATCC 6538 wrażliwego na wankomycynę i 8  $\mu$ g/ml dla szczepu *S. aureus* opornego na wankomycynę (FAYAZ i współaut. 2011). AuNP sprzężone z gentamycyną wykazywały wzmacnione działanie antybakteryjne przeciwko *S. aureus*; wartość MIC układu sprzężonego wynosiła 93,7  $\mu$ g/ml, natomiast samych AuNP 180  $\mu$ g/ml (AHANGARI i współaut. 2013). Wykazano także, iż AuNP sprzężone z takimi antybiotykami, jak gentamycyna, ciprofloksacyna, ryfampicyna i wankomycyna bardziej skutecznie hamują wzrost *Staphylococcus epidermidis* i *S. haemolyticus* niż same antybiotyki (ROSHMI i współaut. 2015). Co ważne, DASARI i współaut. (2015) opisali skuteczność nanocząstek złota również przeciwko trzem wielolekoopornym szczepom bakterii: *E. coli* BAA-1161, *S. enterica* serotyp Typhimurium DT104 i *S. aureus* BAA-44.

#### AKTYWNOŚĆ PRZECIWGRZYBICZA NANOCZĄSTEK METALI

Przeprowadzono niewiele badań na temat aktywności przeciwrzybiczej nanocząstek metali i dotyczą one przede wszystkim aktywności nanocząstek srebra. Zakażenia grzybicze są typowe dla ludzi z obniżoną odpornością, w tym pacjentów hospitalizowanych (PFALLER i DIEKEMA 2007). Badania działania nanocząstek srebra przeciwko wybranym szpitalnym szczepom *Candida* spp., izolowanym od pacjentów z oddziałów intensywnej opieki medycznej, wykazały wysoką aktywność przeciwrzybiczą AgNP w stężeniu już około 1  $\mu$ g/ml. W badaniach tych stwierdzono również, że aktywność przeciwrzybicza AgNP była porównywalna do aktywności jonów srebra (KIM i współaut. 2008). Oceniano także grzybobójcze działanie nanocząstek srebra przeciwko dermatofitom i AgNP wykazywały silną aktywność wobec izolatów klinicznych oraz szczepów wzorcowych *Trichophyton mentagrophytes*. Wartości IC<sub>50</sub> dla badanych szczepów mieściły się w zakresie 1–7  $\mu$ g/ml. Aktywność nanocząstek srebra była porównywalna z efektem osiąganym przez amfoterycynę B i flukonazol (KIM i współaut. 2009). Przeciwrzybicze działanie nanocząstek srebra jest ukierunkowane na błony komórkowe i zaburzanie potencjału błonowego. Analiza z wykorzystaniem

transmisyjnego mikroskopu elektronowego wykazała, że podczas ekspozycji na AgNP następuje interakcja pomiędzy nanocząstkami srebra a błoną komórkową *Candida albicans*, co można obserwować jako wgłębienia (powstają pory) na powierzchni błony komórkowej. Powstawanie porów doprowadza ostatecznie do szoku osmotycznego i śmierci komórek grzybów (GAJBHIYE i współaut. 2009). Działanie przeciwgrzybicze nanocząstek srebra zależne jest, tak jak w przypadku bakterii, od ich wielkości i potencjału zeta. Jak dotąd, AgNP okazały się skuteczne wobec takich patogennych grzybów, jak wymieniane: *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *Trichophyton rubrum*, *Penicillium brevicompactum*, *Cladosporium cladosporioides*, *Aspergillus fumigatus*, *Chaetomium globosum*, *Mortierella alpina* czy *Stachybotrys chartarum* (PANÁČEK i współaut. 2009, PEREIRA i współaut. 2014, MALLMANN i współaut. 2015, OGAR i współaut. 2015).

Warto zwrócić uwagę na badania KHAN i współaut. (2014), którzy wykorzystali nanocząstki złota o wielkości  $21 \pm 2,5$  nm i stężeniu  $200 \mu\text{g/ml}$  z roztworem błękitu metylenowego o stężeniu  $20 \mu\text{g/ml}$  w celu likwidacji biofilmu *C. albicans*. Również skuteczność przeciwgrzybicza nanocząstek tlenku tytanu została opisana w literaturze na przykładzie *Aspergillus niger* (YU i współaut. 2013). Według ANGHEL i współaut. (2012) opatrunki powleczone nanocząstkami tlenku żelaza ( $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NP}$ ) hamują tworzenie biofilmu przez *C. albicans*, w przeciwieństwie do opatrunków bez takiego dodatku. Ponadto,  $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NP}$  pokryte olejkami z rozmarynu lekarskiego (*Rosmarinus officinalis*) miały hamującą aktywność wobec *C. albicans* i *C. tropicalis* (CHIFIRIUC i współaut. 2012). Innym przykładem nanocząstek metalu o działaniu fungistatycznym mogą być nanocząstki tlenku miedzi ( $\text{CuONP}$ ), które w połączeniu z flukonazolem wykazywały lepszą aktywność przeciwgrzybiczą przeciwko *C. albicans* w porównaniu do samego antymykotyku (WEITZ i współaut. 2015). Także nanocząstki bizmutu użyte w stężeniu  $2 \text{ mM}$  okazały się skuteczne przeciwko *C. albicans* (HERNANDEZ-DELGADILLO i współaut. 2013).

#### DZIAŁANIE PRZECIWWIRUSOWE NANOCZĄSTEK METALI

Wirusy są, obok bakterii, jedną z głównych przyczyn chorób i wysokiej śmiertelności na całym świecie. Mogą one zarażać wszystkie formy życia, a niedostatki w zakresie leków przeciwwirusowych oraz pojawianie się nowych, opornych szczepów wirusów staje się globalnym wyzwaniem dla naukowców i lekarzy. Programy szczepień ochronnych pozwoliły ograniczyć wiele cho-

rób wirusowych, jak np. polio, czy nawet całkowicie je wyeliminować, jak ospę prawdziwą. Jednak daleko nam jeszcze do eliminacji wszystkich chorób wywołanych przez wirusy. Nanotechnologia oferuje intrygujące możliwości przezwyciężania problemów związanych z lekoopornością wirusów (KHANDELWAL i współaut. 2014). Metaliczne nanocząstki w warunkach *in vitro* wykazują aktywność bójczą w stosunku do różnych wirusów, takich jak: ludzki wirus niedoboru odporności (HIV-1) (SUN i współaut. 2005; LARA i współaut. 2010b, c), wirus zapalenia wątroby typu B (WZW B) (LU i współaut. 2008), wirusy grypy (MEHRBOD i współaut. 2009, PAPP i współaut. 2010, XIANG i współaut. 2011), wirus Tacaribe (SPESHOCK i współaut. 2010), wirus ospy małej (MPV) (ROGERS i współaut. 2008), wirus RSV (SUN i współaut. 2008) czy wirus opryszczki pospolitej typu 1 (HSV-1) (BARAM-PINTO i współaut. 2009, 2010). Chociaż mechanizm przeciwwirusowego działania metalicznych nanocząstek nie jest w pełni zrozumiały, doniesienia wskazują, że nanocząstki zapobiegają infekcji blokując przedostawanie się wirusów do komórek poprzez konkurowanie z występującym na zewnątrz komórek siarczanem heparanu i zakłócając początkowy cykl replikacji wirusów (LARA i współaut. 2010b, c; KHANDELWAL i współaut. 2014). Przykładowo, kompozyty zbudowane z AgNP i chitozanu były aktywne przeciw wirusowi grypy A/H1N1, przy czym sam chitozan nie miał takiej aktywności (MORI i współaut. 2013). Działanie przeciwwirusowe AgNP przypisywano hamowaniu przyłączania się wirusa do powierzchni komórek, a także modyfikacjom białek wirusa poprzez denaturację wiązań mostków dwusiarczkowych (KHANDELWAL i współaut. 2014). Nanocząstki złota stabilizowane polimerem PEG wykazywały aktywność przeciw HIV-1 i hamowały fuzję wirusów, jednak w tym przypadku mechanizm działania nie jest jasny. Wykazano, że AuNP przyłączają się do gp120 zapobiegając wiązaniu się wirusa z limfocytami CD4+ i hamując jego wnikanie do komórek (VIJAYAKUMAR i GANESAN 2012). BROGLIE i współaut. (2015) stwierdzili przeciwwirusową aktywność AuNP z rdzeniem z siarczku miedzi w stosunku do Norowirusa (NoV), polegającą na inaktywacji wirusa przez bezpośredni kontakt, co prowadzi do zniszczenia jego kapsydu. Autorzy badania poinformowali, że miedź i jej stopy degradują również genom ludzkiego Norowirusa GII.4. W związku z tym uważa się, że to właśnie miedź w AuNP z rdzeniem z siarczku miedzi odgrywa istotną rolę w aktywności przeciwwirusowej tych nanocząstek (BROGLIE i współaut. 2015). Stwierdzono także, iż nanocząstki jodku miedzi wy-

kazują doskonale działanie przeciwwirusowe w stosunku do kaliciwirusa kociego (FCV). Może to być spowodowane stymulacją wytwarzania reaktywnych form tlenu przez jony miedzi, co w następstwie prowadzi do utleniania białek kapsydu wirusa (SHIONOIRI i współaut. 2012).

#### AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA NANOCZĄSTEK W KONTEKŚCIE ICH POTENCJALNEGO ZASTOSOWANIE IN VIVO

Wykazanie właściwości przeciwdrobnoustrojowych nie jest warunkiem wystarczającym, by rozpatrywać zastosowanie danej substancji w układach *in vivo*. Niezbędne jest także określenie bezpieczeństwa użycia danego produktu dla komórek eukariotycznych. Nanocząstki metali, podobnie jak peptydy przeciwdrobnoustrojowe, nie działają wybiórczo, więc istnieje możliwość wywołania przez nie efektu cytotoksycznego nie tylko w stosunku do mikroorganizmów, ale także na komórki gospodarza. Badaniom w układach biotycznych poddano między innymi nanocząstki srebra, złota i miedzi.

Cytotoksyczny efekt nanocząstek srebra przejawia się jako stres oksydacyjny, modulacja produkcji cytokin i uszkodzenia DNA. Reaktywne formy tlenu produkowane przez komórki podczas wychwytu nanocząstek srebra, mogą przyczyniać się bezpośrednio do ich śmierci lub wywołać efekt genotoksyczny (HILGER i współaut. 2002, XU i współaut. 2004, STENSBERG i współaut. 2011). ORŁOWSKI i współaut. (2013), w badaniach z użyciem linii komórkowej monocytów RAW 264.7 eksponowanych na nanocząstki srebra wykazali, że żywotność komórek maleje wraz ze wzrostem stężenia i spadkiem wielkości AgNP. Równocześnie stwierdzono ponad dwukrotny wzrost produkcji RFT w komórkach poddanych ekspozycji na nanocząstki srebra, w porównaniu do komórek kontrolnych stymulowanych lipopolisacharydem.

Wniosek na temat genotoksycznego działania nanocząstek srebra wysunięto głównie na podstawie obserwowanych uszkodzeń DNA w komórkach linii komórkowych, w tym: ludzkich komórkach glejaka linii U251 oraz ludzkich fibroblastach płodowych płuc linii IMR-90. Przypuszcza się, że ujawnione uszkodzenia kwasu nukleinowego związane są z nasiloną produkcją RFT i/lub ograniczonym wytwarzaniem ATP, co wiąże się z uszkodzeniem mitochondriów i upośledzeniem mechanizmów naprawczych DNA (BRAYDICH-STOLLE i współaut. 2005, ROSAS-HERNÁNDEZ i współaut. 2009, STENSBERG i współaut. 2011).

Stwierdzono także, iż nanocząstki srebra wykazują zdolność modulacji wytwarzania cytokin związanych z rozwojem reakcji zapalnej. W badaniach z wykorzystaniem makrofagów alweolarnych poddanych ekspozycji na działanie AgNP zaobserwowano nasiloną produkcję interleukiny 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) oraz białka zapalnego makrofagów (MIP-2) (ORŁOWSKI i współaut. 2013). Natomiast ludzkie komórki naskórka po ekspozycji na AgNP zaczęły produkować więcej IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$  (BRAYDICH-STOLLE i współaut. 2005, GEISER i współaut. 2005, STENSBERG i współaut. 2011).

Nanocząstki srebra badano również w warunkach *in vivo*. Dowiedziono, iż ich wdychanie lub zjedzenie prowadzi do ich przenikania do układu krążenia i dalszej dystrybucji do narządów, takich jak wątroba, mózg, śledziona. Ekspozycja wziewna na AgNP u szczurów przejawiała się zmniejszeniem czynności płuc, reakcjami zapalnymi, naciekiem makrofagów oraz pogrubieniem ścian pęcherzyków płucnych (SUNG i współaut. 2008, WIJNHOFEN i współaut. 2009, STENSBERG i współaut. 2011). Od wielu lat zwraca się uwagę na możliwość wystąpienia srebrzycy (argyrii) u osób podlegających długotrwałej ekspozycji na preparaty zawierające srebro. Dochodzi wówczas do kumulacji jonów srebra w organizmie, co objawia się między innymi niebieskim zabarwieniem skóry (BUTZMANN i współaut. 2015).

Sprawa cytotoksyczności nanocząstek dotyczy również tych wytworzonych ze złota, ze względu na ich interakcje ze składnikami żywych komórek, takimi jak: mitochondria, błony komórkowe lub jądra komórkowe. Przez wielu badaczy zostały one jednak uznane za „nietoksyczne” na podstawie wyników badań ekspozycji na AuNP wybranych linii komórkowych, w tym ludzkich komórek pochodzenia białaczkowego i komórek dendrytycznych. W badaniach tych nie wykazano bowiem pobudzenia i zmian fenotypu komórek w obecności nanocząstek złota. Choć GOODMAN i współaut. (2004) twierdzą, iż sprawa braku toksyczności AuNP nie jest tak oczywista i w swoich badaniach na komórkach COS-1 (fibroblasty z nerki kotawca zielonosiwego) udowodnili, że mogą one powodować martwicę, uszkodzenie mitochondriów i stres oksydacyjny. Przyczyn tak odmiennych wyników można upatrywać zarówno w zastosowanych testach cytotoksyczności, właściwościach fizycznych i chemicznych używanych nanocząstek, jak i w wykorzystaniu różnych linii komórkowych (GOODMAN i współaut. 2004; ALKILANY i MURPHY 2010).

Aktywność biologiczną nanocząstek złota badano również na modelach *in vivo*.



Dobrym przykładem kompleksowych badań i podejścia do tego tematu są badania wykonane przez CHEN Y. i współaut. (2009). Zastosowano w nich AuNP o różnych średnicach (3, 5, 8, 12, 17, 37, 50, 100 nm), które podawano dootrzewnowo myszom laboratoryjnym szczepu wsobnego BALB/C w dawce 8 mg/kg/tydzień przez okres 4 tygodni. Okazało się, że cytotoksyczność nanocząstek złota zależy od ich wielkości. Te najmniejsze (3 i 5 nm), jak również skrajnie największe (50 i 100 nm) nie były toksyczne dla zwierząt. Nanocząstki pozostałych rozmiarów spowodowały u myszy takie objawy uogólnionego zatrucia, jak brak apetytu, a w efekcie utratę masy ciała, o połowę krótszą długość życia oraz zamiany w kolorze futra. Nanocząstki złota wpłynęły również na uszkodzenie narządów wewnętrznych zwierząt: wątroby, płuc i śledziony. Paradoksalnie, równolegle prowadzone badania toksyczności nanocząstek złota o tych samych średnicach z wykorzystaniem linii komórkowej HeLa, nie wykazały efektów niepożądanych względem tych komórek (CHEN Y. i współaut. 2009). Dowodzi to wielokrotnie podkreślanych rozbieżności między wynikami badań prowadzonych *in vitro* a *in vivo* i wskazuje, że prostsze w wykonaniu badania w skali laboratoryjnej nie powinny bezpośrednio prognozować pozytywnych wyników w zastosowaniu danego produktu *in vivo*.

Przykładem badań, które dobrze obrazują toksyczność nanocząstek miedzi w skali *in vitro* jest praca SHRIKANT i współaut. (2012). Wykorzystano w niej trzy różne linie komórkowe: A549, HeLa i BHK21, które poddano 24-godzinnej ekspozycji na CuNP o różnej wielkości (10–25 nm) i w różnym stężeniu (0–160 µM). Jako miarę cytotoksyczności przyjęto żywotność komórek, która spadała wraz ze wzrostem stężenia zawiesin nanocząstek. Natomiast CHEN i współaut. (2006) rozpatrywali problem cytotoksyczności CuNP na modelu mysim. Wyniki przeprowadzonych badań jednoznacznie pokazały, że nanocząstki miedzi są toksyczne dla żywego organizmu, a narządy, takie jak wątroba, nerki i śledziona okazały się narządami docelowymi akumulacji nanocząstek, co powodowało objawy ciężkich toksykoz. W wymienionych narządach obserwowano zmiany barwy i kształtu oraz początki atrofii tkanek.

## PODSUMOWANIE

Nanocząstki metali znalazły szerokie zastosowanie, począwszy od artykułów gospodarstwa domowego, przez kosmetyki, aż po różne dziedziny medycyny. Ich powszechne wykorzystanie, jako substancji o działa-

niu przeciwbakteryjnym, przeciwgrzybiczym oraz przeciwwirusowym niesie również za sobą ryzyko kumulacji w organizmie i w środowisku, z nie do końca przewidywalnymi skutkami. Metabolizm nanocząstek nadal stanowi bowiem pewnego rodzaju niewiadomą. Badacze dopiero próbują go zrozumieć, bazując na wynikach nielicznych badań prowadzonych na modelach zwierzęcych. Podsumowując zjawisko cytotoxyczności *in vivo* nanocząstek metali, takich jak srebro, złoto czy miedź, można stwierdzić, iż wykazują one zdolność do gromadzenia się w takich narządach, jak wątroba czy śledziona, co wynika z możliwości przenikania nanocząstek do układu krążenia. Narządy te stanowią część układu siateczkowo-śródbłonkowego, którego komórki ściśle kooperują z układem odpornościowym, pełniąc funkcje ochronne przez eliminację egzo- lub endogennych substancji szkodliwych oraz odgrywając znaczącą rolę w procesach fizjologicznych. Wykazano, iż akumulacja nanocząstek metali może prowadzić do zmian w budowie tkanek, powodować uszkodzenia komórek, rozwój procesów zapalnych, a w konsekwencji prowadzić do niewydolności narządowej. Zatem nadmierne lub nieprawidłowe stosowanie nanocząstek metali może skutkować pojawieniem się niepożądanych efektów ubocznych w organizmach wyższych. Tym samym wymusza to prowadzenie dalszych, bardziej szczegółowych badań na modelach zwierzęcych, nad bezpieczeństwem ich stosowania.

Mimo niekorzystnych wyników badań nad toksycznością nanocząstek metali względem komórek eukariotycznych, nadal pokłada się w nich duże nadzieje, jako panaceum na zakażenia wywoływane przez bakterie, grzyby czy wirusy. Szczególnie obecnie, w czasach, które nazywamy „erą post-antybiotykową”, gdzie sukces medycyny, jakim było odkrycie antybiotyków, stał się jej przekleństwem, znalezienie takiego panaceum wydaje się konieczne. Liczne doniesienia naukowe zaprezentowane w niniejszej pracy pokazują wysoką skuteczność przeciwdrobnoustrojową nanocząstek metali. Istotnym wydaje się przede wszystkim ich działanie wobec bakterii wielolekoopornych. Zaskakujące, choć mało jeszcze poznane są interakcje nanocząstek metali i cząstek wirusów, w tym wirusa HIV. Warto jednak zaznaczyć, iż w większości były to badania prowadzone w warunkach *in vitro*, które cechuje o wiele mniej parametrów zmiennych niż pojawia się w organizmie. W kontekście szerokiego zastosowania nanocząstek metali luki w wiedzy na temat ich zachowania *in vivo* powinny być jak najszybciej uzupełnione.

## STRESZCZENIE

Praca przedstawia aktualny stan wiedzy na temat skuteczności działania biostatycznego/biobójczego, w tym przeciwbakteryjnego, przeciwwirusowego i przeciw pasożytniczego nanocząstek metali. Wiedza na temat nanocząstek, ich aktywności biologicznej i możliwego zastosowania w ostatnich latach znacząco wzrosła, tym bardziej, że w XXI wieku, nazywanym często „erą post-antybiotykową”, popyt na alternatywne metody leczenia zakażeń jest ogromny. Właściwości protekcyjne nanocząstek metali były znane od początków istnienia cywilizacji, a obecnie ich zastosowanie w przemyśle, medycynie oraz kosmetyce jest coraz częstsze. Ich wykorzystanie w wielu dziedzinach naszego życia wiąże się z koniecznością pogłębiania wiedzy na temat mechanizmów działania nanocząstek, możliwości penetracji przez nie tkanek i komórek, ale także na temat ich usuwania czy gromadzenia się w organizmie oraz depozycji środowiskowej. Niestety w znacznym stopniu wyniki badań prowadzonych *in vitro* nie znajdują jak dotąd pełnego odzwierciedlenia w rezultatach badań *in vivo*.

## LITERATURA

- AHANGARI A., SALOUTI M., HEIDARI Z., KAZEMIZADEH A. R., SAFARI A. A., 2013. *Development of gentamicin-gold nanospheres for antimicrobial drug delivery to Staphylococcal infected foci*. Drug Deliv. 20, 34-39.
- AKHTAR M., SWAMY M. K., UMAR A., SAHLI A., ABDULLAH A., 2015. *Biosynthesis and characterization of silver nanoparticles from methanol leaf extract of Cassia didymobotrya and assessment of their antioxidant and antibacterial activities*. J. Nanosci. Nanotechnol. 15, 9818-9823.
- ALKILANY A. M., MURPH C. J., 2010. *Toxicity and cellular uptake of gold nanoparticles: what we have learned so far?* J. Nanopart. Res. 12, 2313-2333.
- ANGHEL I., GRUMEZESCU A.M., ANDRONESCU E., ANGHEL A.G., FICAI A., SAVIUC C., GRUMEZESCU V., VASILE B.S., CHIFIRIUC M.C., 2012. *Magnetite nanoparticles for functionalized textile dressing to prevent fungal biofilms development*. Nanoscale Res. Lett. 7, 501.
- BALL P., 2002. *Natural strategies for the molecular engineer*. Nanotechnology 13, 5.
- BAPISTA P., PERIERA E., EATON P., DORIA G., MIRANDA A., GOMES I., QUARESMA P., FRANCO R., 2008. *Gold nanoparticles for the development of clinical diagnosis methods*. Ann. Bioanal. Chem. 391, 943-950.
- BARAM-PINTO D., SHUKLA S., PERKAS N., GEDANKEN A., SARID R., 2009. *Inhibition of herpes simplex virus type 1 infection by silver nanoparticles capped with mercaptoethane sulfonate*. Bioconjug. Chem. 20, 1497-1502.
- BARAM-PINTO D., SHUKLA S., GEDANKEN A., SARID R., 2010. *Inhibition of HSV-1 attachment, entry, and cell-to-cell spread by functionalized multivalent gold nanoparticles*. Small 6, 1044-1050.
- BEHERA S. S., PATRA J. K., PRAMANIK K., PANDA N., THATOI H., 2012. *Characterization and Evaluation of antibacterial activities of chemically synthesized Iron Oxide nanoparticles*. World J. Nano Sci. Eng. 2, 196-200.
- BERA T., RAMACHANDRARAO P., 2009. *Morphological changes in biomimetically synthesized hydroxyapatite and silver nanoparticles for biological applications*. J. Mat. Sci. 44, 2264-2270.
- BESINIS A., DE PERALTA T., HANDY R. D., 2014. *The antibacterial effects of silver, titanium dioxide and silica dioxide nanoparticles compared to the dental disinfectant chlorhexidine on Streptococcus mutans using a suite of bioassays*. Nanotoxicology 8, 1-16.
- BOISSELIER E., ASTRUC D., 2009. *Gold nanoparticles in nanomedicine: Preparations, imaging, diagnostics, therapies and toxicity*. Chem. Soc. Rev. 38, 1759-1782.
- BRAYDICH-STOLLE L., HUSSAIN S., SCHLAGER J. J., HOFMANN M. C., 2005. *In vitro cytotoxicity of nanoparticles in mammalian germline stem cells*. Toxicol. Sci. 88, 412-419.
- BRAYNER R., FERRARI-ILIOU R., BRIVOIS N., DJEDIAT S., BENEDETTI M. F., FIÉVET F., 2006. *Toxicological impact studies based on Escherichia coli bacteria in ultrafine ZnO nanoparticles colloidal medium*. Nano Lett. 6, 866-870.
- BRESEE J., MAIER K. E., BONCELLA A. E., MELANDER C., FELDHEIM D. L., 2011. *Growth inhibition of Staphylococcus aureus by mixed monolayer gold nanoparticles*. Small 7, 2027-2031.
- BROGLIE J. J., ALSTON B., YANG C., MA L., ADCOCK A. F., CHEN W., YANG L., 2015. *Antiviral activity of gold/copper sulfide core/shell nanoparticles against human norovirus virus-like particles*. PLoS One 10, e0141050.
- BURYGIN G. L., 2009. *On the enhanced antibacterial activity of antibiotics mixed with gold nanoparticles*. Nanoscale Res. Lett. 4, 794-801.
- BUTZMANN C. M., TECHNAU-HAFSI K., BROSS F., 2015. *“Silver man” argyria of the skin after ingestion of a colloidal silver solution*. J. Deutsch. Dermatol. Gesellschaft 13, 1030-1032.
- CHATTERJEE A. K., SARKAR R. K., CHATTOPADHYAY A. P., AICH P., CHAKRABORTY R., BASU T., 2012. *A simple robust method for synthesis of metallic copper nanoparticles of high antibacterial potency against E. coli*. Nanotechnology 23, 85-103.
- CHEN D., QIAO X., QIU X., CHEN J., 2009. *Synthesis and electrical properties of uniform silver nanoparticles for electronic applications*. J. Mat. Sci. 44, 1076-1081.
- CHEN Y. S., HUNG Y. C., LIAU I., HUANG G. S., 2009. *Assessment of the in vivo toxicity of gold nanoparticles*. Nanosc. Res. Lett. 4, 858-864.
- CHEN Z., MENG H., XING G., CHEN C., ZHAO Y., JIA G., WANG T., YUAN H., YE C., ZHAO F., CHAI Z., ZHU C., FANG X., MAC B., WAN L., 2006. *Acute toxicological effects of copper nanoparticles in vivo*. Toxicol. Lett. 163, 109-120.
- CHIFIRIUC C., GRUMEZESCU V., GRUMEZESCU A. M., SAVIUC C., LAZAR V., ANDRONESCU E., 2012. *Hybrid magnetite nanoparticles/Rosmarinus officinalis essential oil nanobiosystem with antibiofilm activity*. Nanoscale Res. Lett. 7, 209.
- DASARI T. S., ZHANG Y., YU H., 2015. *Antibacterial activity and cytotoxicity of gold (I) and (III) ions and gold nanoparticles*. Biochem. Pharmacol. 4.
- DOUGLAS F., YAÑEZ R., ROS J., MARÍN S., ESCOSURA-MUÑOZ A., ALEGRET S., MERKOČI A., 2008. *Silver, gold and corresponding core shell nanoparticles: synthesis and characterization*. J. Nanopart. Res. 10, 97-106.
- DZIDO G., JARZEBSKI A. B., KOPRYS M., MARKOWSKI P., 2013. *Wytwarzanie nanocząstek srebra i miedzi w elektromagnetycznym polu mikrofalowym*. Inżynieria i Aparatura Chemiczna 52, 415-416.
- FAYAZ A. M., GIRILAL M., MAHDY S. A., SOMSUNDAR S. S., VENKATESAN R., KALAICHELVAN P. T.,

2011. *Vancomycin bound biogenic gold nanoparticles: A different perspective for development of anti VRSA agents*. Proc. Biochem. 46, 636-641.
- FRANCI G., FALANGA A., GALDIERO S., PALOMBA L., RAI M., MORELLI G., GALDIERO M., 2015. *Silver nanoparticles as potential antibacterial agents*. Molecules 20, 8856-8874.
- FU P. P., XIA Q., HWANG H. M., RAY P. C., YU H., 2014. *Mechanisms of nanotoxicity: Generation of reactive oxygen species*. J. Food Drug Anal. 22, 64-75.
- GAJBHIYE M., KESHARWANI J., INGLE A., GADE A., RAI M., 2009. *Fungus-mediated synthesis of silver nanoparticles and their activity against pathogenic fungi in combination with fluconazole*. Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med. 5, 382-386.
- GEISER M., ROTHEN-RUTISHAUSER B., KAPP N., SCHURCH S., KREYLING W., SHULZ H., SEMMLER M., IMHOF V., HEYDER J., GEHR P., 2005. *Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells*. Environ. Health Perspect. 113, 1555-1560.
- GIL-TOMAS J., 2007. *Lethal photosensitisation of Staphylococcus aureus using a toluidine blue O-tiopronin-gold nanoparticles conjugate*. J. Mater. Chem. 17, 3739-3746.
- GOIA D. V., MATIJEVIĆ E., 1998. *Preparation of manodispersed metal particles*. New J. Chem. 98, 1203-1215.
- GOODMAN C. M., MCCUSKER C. D., YILMAZ T., ROTTELLO V. M., 2004. *Toxicity of gold nanoparticles functionalized with cationic and anionic side chains*. Biocon. Chem. Am. Chem. Soc. 15, 897-900.
- GRACE A. N., PANDIAN K., 2007. *Quinolone antibiotic-capped gold nanoparticles and their antibacterial efficacy against gram positive and gram negative organisms*. J. Bionanosci. 1, 96-105.
- GU H., HO P. L., TONG E., WANG L., XU B., 2003. *Presenting vancomycin on nanoparticles to enhance antimicrobial activities*. Nano Lett. 3, 1261-1263.
- HAIDER A., KANG I. K., 2015. *Preparation of silver nanoparticles and their industrial and biomedical applications: A comprehensive review*. Adv. Mater. Sci. Eng., doi.org/10.1155/2015/165257.
- HERNANDEZ-DELGADILLO R., VELASCO-ARIAS D., MARTINEZ-SANMIGUEL J.J., DIAZ D., ZUMETA-DUBE I., AREVALO-NIÑO K., CABRAL-ROMERO C., 2013. *Bismuth oxide aqueous colloidal nanoparticles inhibit Candida albicans growth and biofilm formation*. Int. J. Nanomed. 8, 1645-1652.
- HILGER I., HIERGEIST R., HERGT R., WINNEFELD K., SCHUBERT H., KAISER W. A., 2002. *Thermal ablation of tumors using magnetic nanoparticles – an in vivo feasibility study*. Invest. Radiol. 37, 580-586.
- HIRAKAWA K., MORI M., YOSHIDA M., OIKAWA S., KAWANISHI S., 2004. *Photo-irradiated titanium dioxide catalyzes site specific DNA damage via generation of hydrogen peroxide*. Free Radic. Res. 38, 439-447.
- IRAVANI S., KORBOKANDI H., MIRMOHAMMADI S. V., ZOLFAGHARI B., 2014. *Synthesis of silver nanoparticles: chemical, physical and biological methods*. Res. Pharmaceut. 9, 385-406.
- JEYARAMAN R., KADARKARATHANGAM J., ARUMUGAM M., GOVINDASAMY R., ABDUL A. R., 2012. *Synthesis and antimicrobial activity of copper nanoparticles*. Mat. Lett. 71, 114-116.
- JIANG G. H., WANG L., CHAN T., YU H. J., WANG J. J., 2005. *Preparation and characterisation of dendritic silver nanoparticles*. J. Mat. Sci. 40, 1681-1683.
- KANDI V., KANDI S., 2015. *Antimicrobial properties of nanomolecules: potential candidates as antibiotics in the era of multi-drug resistance*. Epidemiol. Health 37, e2015020.
- KEAT C. L., AZIZ A., EID A. M., ELMARZUGI N. A., 2015. *Biosynthesis of nanoparticles and silver nanoparticles*. Bioproc. 2, 47.
- KELSALL R. W., HAMLEY I. W., GEOGHEGAN M., 2012. *Nanotechnologie*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
- KHAN A. K., RASHID R., MURTAZA G., ZAHRA A., 2014. *Gold nanoparticles: Synthesis and applications in drug delivery*. Tropical J. Pharmaceut. Res. 13, 1169-1177.
- KHANDELWAL N., KAUR G., KUMARA N., TIWARI A., 2014. *Application of silver nanoparticles in viral inhibition: A new hope for antivirals*. Dig. J. Nanomater. Biostruct. 9, 175-186.
- KIM K. J., SUNG W. S., MOON S. K., CHOI J. S., KIM J. G., LEE D. G., 2008. *Antifungal effect of silver nanoparticles on dermatophytes*. J. Microbiol. Biotechnol. 18, 1482-1484.
- KIM K. J., SUNG W. S., SUH B. K., MOON S. K., CHOI J. S., KIM J. G., 2009. *Antifungal activity and mode of action of silver nanoparticle-son Candida albicans*. Biometals 22, 235-242.
- KLAINE S. J., ALVAREZ J. J., BATLEY G. E., FERNANDES T. F., HANDY R. D., LYON D. Y., MAHENDRA S., MCLAUGHLIN J., LEAD J. R., 2008. *Nanomaterials in the environmental: Behavior, fate, bioavailability, and effects*. Environ. Toxicol. Chem. 27, 1825-1851.
- KOPER O., KLABUNDE J., MARCHIN G., KLABUNDE K. J., STOIMENOV P., BOHRA L., 2002. *Nanoscale powders and formulations with biocidal activity toward spores and vegetative cells of Bacillus species, viruses, and toxins*. Curr. Microbiol 44, 49-55.
- KRISHNAMOORTHY K., MANIVANNAN G., KIM S. J., JEYASUBRAMANIAN K., PREMANATHAN M., 2012. *Antibacterial activity of MgO nanoparticles based on lipid peroxidation by oxygen vacancy*. J. Nano Res. 14.
- LARA H. H., AYALA-NÚÑEZ N. V., TURRENT L. D. C. I., PADILLA C. R., 2010a. *Bactericidal effect of silver nanoparticles against multidrug-resistant bacteria*. World J. Microbiol. Biotechnol. 26, 615-621.
- LARA H. H., AYALA-NÚÑEZ N. V., IXTEPAN-TURRENT L., RODRIGUEZ-PADILLA C., 2010b. *Mode of antiviral action of silver nanoparticles against HIV-1*. J. Nanobiotechnol 8.
- LARA H. H., IXTEPAN-TURRENT L., GARZA-TREVIÑO E. N., RODRIGUEZ-PADILLA C., 2010c. *PVP-coated silver nanoparticles block the transmission of cell-free and cell-associated HIV-1 in human cervical culture*. J. Nanobiotechnol. 8, 15-25.
- LEMIRE J. A., HARRISON J. J., TURNER R. J., 2013. *Antimicrobial activity of metals: Mechanisms, molecular targets and applications*. Nat. Rev. Microbiol. 11, 371-384.
- LI X., ROBINSON S. M., GUPTA A., SAHA K., JIANG Z., MOYANO D. F., SAHAR A., RILEY M. A., ROTTELLO V. M., 2014. *Functional gold nanoparticles as potent antimicrobial agents against multi-drug-resistant bacteria*. ACS Nano 8, 10682-10686.
- LIU J. K., YANG X. H., TIAN H. G., 2008. *Preparation of silver/hydroxyapatite nanocomposite spheres*. Powder Technology 184, 21-24.
- LIU Y., HE L., MUSTAPHA A., LI H., HU ZQ., LIN M., 2009. *Antibacterial activities of zinc ox-*

- ide nanoparticles against *Escherichia coli* O157:H7. *J. Appl. Microbiol.* 107, 1193-1201.
- LU L., SUN R. W., CHEN R., HUI C. K., HO C. M., LUK J. M., LAU G. K., CHE C. M., 2008. *Nanoparticles inhibit hepatitis B virus replication.* *Antivir. Ther.* 13, 253-262.
- LUO Y., HOSSAIN M., WANG C., QIAO Y., AN J., MA L., SU M., 2013. *Targeted nanoparticles for enhanced X-ray radiation killing of multi drug resistant bacteria.* *Nanoscale* 5, 687-694.
- MALINA D., SOBCZAK-KUPIEC A., KOWALSKI Z., 2010. *Nanocząstki srebra – przegląd chemiczny metod syntezy.* *Czasopismo Techniczne Chemia* 10, 183-192.
- MALLIKARJUNA K., DILLIP G.R., NARASIMHA G., JOHN SUSHMA N., DEVA PRASAD RAJU B., 2012. *Phytofabrication and characterization of silver nanoparticles from Piper betle broth.* *Res. J. Nanosci. Nanotechnol.* 2, 17-23.
- MALLMANN E. J. J., CUNHA F. A., CASTRO B. N., MACIEL A. M., MENEZES E. A., FECHINE P. B. A., 2015. *Antifungal activity of silver nanoparticles obtained by green synthesis.* *Rev. Inst. Med. Trop. Sao. Paul.* 57, 165-167.
- MARZEC A., PULIT J., KWAŚNY J., BANACH M., 2012. *Nanometale – wybrane technologie wytwarzania.* *Czasopismo Techniczne Chemia* 16, 95-107.
- MEHRBOD P., MOTAMED N., TABATABAIAN M., ESTYAR R. S., AMINI E., SHAHIDI M., KHEIRI M. T., 2009. *In vitro antiviral effect of nanosilver on Influenza virus.* *Pharm. Sci.* 17, 88-93.
- MORI Y., ONO T., MIYAHIRA Y., NGUYEN V. Q., MATSUI T., ISHIHARA M., 2013. *Antiviral activity of silver nanoparticle/chitosan composites against H1N1 influenza A virus.* *Nanoscale Res. Lett.* 8, 93.
- MORONES J. R., ELECHIGUERRA J. L., CAMACHO A., HOLT K., KOURI J. B., TAPIA J., YACAMAN M. J., 2005. *The bactericidal effect of silver nanoparticles.* *Nanotechnology* 16, 2346-2353.
- NATH N., CHILKOTI A., 2004. *Label free calorimetric biosensing using nanoparticles.* *J. Fluoresc* 14, 377-389.
- NAZARI P., DOWLATABADI-BAZAZ R., MOFID M. R., POURMAND M. R., DARYANI N. E., FARAMARZI M. A., SEPEHRIZADEH Z., SHAHVERDI A. R., 2013. *The antimicrobial effects and metabolomic footprinting of carboxyl-capped bismuth nanoparticles against Helicobacter pylori.* *Appl. Biochem. Biotechnol.* 172, 570-579.
- OGAR A., TYLKO G., TURNAU K., 2015. *Antifungal properties of silver nanoparticles against indoor mould growth.* *Sci. Total Environ.* 521, 305-314.
- ORŁOWSKI P., KRZYŻOWSKA M., ZDANOWSKI R., WINNICKA A., NOWAKOWSKA J., STANKIEWICZ W., TOMASZEWSKA E., CELICHOWSKI G., GROBELNY J., 2013. *Assessment of in vitro cellular responses of monocytes and keratinocytes to tannic acid modified silver nanoparticles.* *Toxicol. Vitro* 27, 1798-1808.
- PADMAVATHY N., VIJAYARAGHAVAN R., 2008. *Enhanced bioactivity of ZnO nanoparticles – An antimicrobial study.* *Sci. Technol. Adv. Mater.* 9, 035004.
- PANÁČEK A., KOLÁR M., VECEROVÁ R., PRUCEK R., SOUKUPOVÁ J., KRÝŠTOF V., HAMAL P., ZBORIL R., KVÍTEK L., 2009. *Antifungal activity of silver nanoparticles against Candida spp.* *Biomaterials* 30, 6333-6340.
- PAPP I., SIEBEN C., LUDWIG K., ROSKAMP M., BÖTTCHER C., SCHLECHT S., HERRMANN A., HAAG R., 2010. *Inhibition of Influenza virus infection by multivalent sialic-acid-functionalized gold nanoparticles.* *Small* 6, 2900-2906.
- PATAKFALVI R. J., DÉKÁNY I., 2005. *Nucleation and growth silver nanoparticles monitored by titration microcalorimetry.* *J. Thermal Anal. Calorim.* 79, 587-594.
- PEREIRA L., DIAS N., CARVALHO J., FERNANDES S., SANTOS C., LIMA N., 2014. *Synthesis, characterization and antifungal activity of chemically and fungal-produced silver nanoparticles against Trichophyton rubrum.* *J. Appl. Microbiol.* 117, 1601-1613.
- PÉREZ-DÍAZ M. A., BOEGLI L., JAMES G., VELASQUILLO C., SÁNCHEZ-SÁNCHEZ R., MARTÍNEZ-MARTÍNEZ R. E., MARTÍNEZ-CASTAÑÓN G. A., MARTÍNEZ-GUTIERREZ F., 2015. *Silver nanoparticles with antimicrobial activities against Streptococcus mutans and their cytotoxic effect.* *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 55, 360-366.
- PERNI S., 2009. *The antimicrobial properties of light-activated polymers containing methylene blue and gold nanoparticles.* *Biomaterials* 30, 89-93.
- PFALLER M. A., DIEKEMA D. J., 2007. *Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem.* *Clin. Microbiol. Rev.* 20, 133-163.
- PISSUWAN D., CORTIE C. H., VALENZUELA S. M., CORTIE M. B., 2009. *Functionalised gold nanoparticles for controlling pathogenic bacteria.* *Trends Biotechnol.* 28, 207-213.
- PRABHU S., POULOSE E. K., 2012. *Silver nanoparticles: Mechanism of antimicrobial action, synthesis, medical applications, and toxicity effects.* *Int. Nano Lett.* 2, 32.
- PRATHNA T.C., LAZAR M., CHANDRASEKARAN N., RAICHUR M.A., MUKHERJEE A., 2010. *Biomimetic synthesis of nanoparticles: science, technology and applicability.* *Biomimetics Learning from Nature, InTech.*, www.intechopen.com/books/biomimetics-learning-from-nature/biomimetic-synthesis-of-nanoparticles-science-technology-amp-applicability.
- PULIT J., BANACH M., KOWALSKI Z., 2008. *Właściwości nanocząstek miedzi, platyny, srebra, złota i palladu.* *Czasopismo Techniczne Chemia* 10, 197-209.
- RAFFI M., MEHRWAN S., BHATTI T. M., AKHTER J. I., HAMEED A., YAWAR W., ULHASAN M. M., 2010. *Investigations into the antibacterial behavior of copper nanoparticles against Escherichia coli.* *Ann. Microbiol.* 60, 75-80.
- RAI A., PRABHUNE A., PERRY C. C., 2010. *Antibiotic mediated synthesis of gold nanoparticles with potent antimicrobial activity and their application in antimicrobial coatings.* *J. Mater. Chem.* 20, 6789-6798.
- RAMALINGAM B., PARANDHAMAN T., DAS S. K., 2016. *Antibacterial effects of biosynthesized silver nanoparticles on surface ultrastructure and nanomechanical properties of Gram-negative bacteria viz. Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa.* *ACS Appl. Mater. Interfaces* 8, 4963-4976.
- RAVISHANKAR R. V., JAMUNA B. A., 2011. *Nanoparticles and their potential application as antimicrobials.* [W:] *Science against microbial pathogen: communicating current research and technological advances.* MENDEZ-VILAS A. (red.). Formatex Res. Center, Badajoz, Spain, 2, 197-209.
- REIDY B., HAASE A., LUCH A., DAWSON K. A., LYNCH I., 2013. *Mechanisms of silver nanoparticle release, transformation and toxicity: A critical review of current knowledge and recommendations for future studies and applications.* *Materials* 6, 2295-2350.

- ROCO M. C., 2003. *Broader societal issues of nanotechnology*. J. Nanopart. Res. 5, 181-189.
- ROGERS J. V., PARKINSON C. V., CHOI Y. W., SPESHOCK J. L., HUSSAIN S. M., 2008. *A preliminary assessment of silver nanoparticles inhibition of Monkeypox virus plaque formation*. Nanoscale Res. Lett. 3, 129-133.
- ROSAS-HERNÁNDEZ H., JIMÉNEZ-BADILLO S., MARTÍNEZ-CUEVAS P. P., 2009. *Effects of 45-nm silver nanoparticles on coronary endothelial cells and isolated rat aortic rings*. Toxicol. Lett. 2009, 305-313.
- ROSHMI T., SOUMYA K. R., JYOTHIS M., RADHAKRISHNAN E. K., 2015. *Effect of biofabricated gold nanoparticle-based antibiotic conjugates on minimum inhibitory concentration of bacterial isolates of clinical origin*. Gold Bull. 48, 63-71.
- RUPARELI J. P., CHATTERJEE A. K., DUTTAGUPTA S. P., MUKHERJI S., 2008. *Strain specificity in antimicrobial activity of silver and copper nanoparticles*. Acta Biomater. 4, 707-771.
- SABATINI C. A., PEREIRA R. V., GEHLEN M. H., 2007. *Fluorescence modulation of acridine and coumarin dyes by silver nanoparticles*. J. Fluoresc. 17, 377-382.
- SAMPATH M., VIJAYAN R., TAMILARASU E., TAMILSELVAN A., SENGOTTUVELAN B., 2014. *Green synthesis of novel jasmine bud-shaped copper nanoparticles*. J. Nanotechnol., doi.org/10.1155/2014/626523.
- SARKAR S., JANA A. D., SAMANTA S. K., MOSTAFA G., 2007. *Facile synthesis of silver nanoparticles with highly efficient anti-microbial property*. Polyhedron 26, 4419-4426.
- SEIL J. T., WEBSTER T. J., 2012. *Antimicrobial applications of nanotechnology: methods and literature*. Int. J. Nanomed. 7, 2767-2781.
- SHIONOIRI N., SATO T., FUJIMORI Y., NAKAYAMA T., NEMOTO M., MATSUNAGA T., TANAKA T., 2012. *Investigation of the antiviral properties of copper iodide nanoparticles against feline calicivirus*. J. Biosci. Bioeng. 113, 580-586.
- SHRIKANT H., ASHWINIKUMAR S., MAYUR D., SHREERAM J., KISAN K., MANISH H., 2012. *Novel route for rapid biosynthesis of copper nanoparticles using aqueous extract of Calotropis procera L. latex and their cytotoxicity on tumor cells*. Colloids Surfaces B, Biointerfaces 95, 284-288.
- SHRIVASTAVA S., BERA T., ROY A., SINGH G., RAMACHANDRA R.P., DASH D., 2007. *Characterization of enhanced antibacterial effects of novel silver nanoparticles*. Nanotechnology 18, doi.org/10.1088/0957-4484/18/22/225103.
- ŠILEIKAITĖ A., PROSYČEVAS I., PUIŠO J., JURAITIS A., GUOBIENĖ A., 2006. *Analysis of silver nanoparticles produced by chemical reduction of silver salt solution*. Mat. Sci. 12, 287-291.
- SONG J. Y., KIM B. S., 2009. *Rapid biological synthesis of silver nanoparticles using plant leaf extracts*. Bioproc. Biosyst. Engine. 32, 79-84.
- SPESHOCK J. L., MURDOCK R. C., BRAYDICH-STOLLE L. K., SCHRAND A. M., HUSSAIN S. M., 2010. *Interaction of silver nanoparticles with Tacaribe virus*. J. Nanobiotechnol. 8, doi.org/10.1186/1477-3155-8-19.
- STENSBERG M. C., WEI Q., MCLAMORE E. S., PORTERFIELD D. M., WEI A., SEPÚLVEDA M. S., 2011. *Toxicological studies on silver nanoparticles: challenges and opportunities in assessment, monitoring and imaging*. Nanomed. Informa. 6, 879-898.
- SUN Y., XIA Y., 2002. *Shape-controlled synthesis of gold and silver nanoparticles*. Science 298, 2176-2179.
- SUN L., SINGH A. K., VIG K., PILLAI S., SHREEKUMAR R., SINGH S. R., 2008. *Silver nanoparticles inhibit replication of Respiratory Syncytial virus*. J. Biomed. Biotechnol. 4, 149-158.
- SUN R. W., CHEN R., CHUNG N. P., HO C. M., LIN C. L., CHE C. M., 2005. *Silver nanoparticles fabricated in Hepes buffer exhibit cytoprotective activities toward HIV-1 infected cells*. Chem. Commun. 40, 5059-5061.
- SUNG J. H., JI J. H., YOON J. U., 2008. *Lung function changes in Sprague-Dawley rats after prolonged inhalation exposure to silver nanoparticles*. Inhal. Toxicol. 20, 567-574.
- SWAMY M. K., AKHTAR M. S., MOHANTYA S. K., SINNAH U. R., 2015a. *Synthesis and characterization of silver nanoparticles using fruit extract of Momordica cymbalaria and assessment of their in vitro antimicrobial, antioxidant and cytotoxicity activities*. Spec. Acta Part A Mol. Biomol. Spectr. 151, 939-944.
- SWAMY M. K., SUDIPTA K. M., JAYANTA K., BALASUBRAMANYA S., 2015b. *The green synthesis, characterization, and evaluation of the biological activities of silver nanoparticles synthesized from Leptadenia reticulata leaf extract*. Appl. Nanosci. 5, 73-81.
- TAYEL A. A., EL-TRAS W. F., MOUSSA S., EL-BAZ A. F., MAHROUS H., SALEM M. F., BRIMER L., 2011. *Antibacterial action of zinc oxide nanoparticles against foodborne pathogens*. J. Food Saf. 31, 211-218.
- THEKKAE P. V. V., ČERNÍK M., 2013. *Green synthesis of copper oxide nanoparticles using gum karaya as a biotemplate and their antibacterial application*. Int. J. Nanomed. 8, 889-898.
- TILLOTSON G. S., THERIAULT N., 2013. *New and alternative approaches to tackling antibiotic resistance*. Biomed. Rev. J. 5, 51.
- VERMA H. N., SINGH P., CHAVAN R. M., 2014. *Gold nanoparticle: synthesis and characterization*. Veter. World 7, 72-79.
- VIJAYAKUMAR S., GANESAN S., 2012. *Gold nanoparticles as an HIV entry inhibitor*. Curr. HIV Res. 10, 643-646.
- WEITZ I. S., MAOZ M., PANITZ D., EICHLER S., SEGAL E., 2015. *Combination of CuO nanoparticles and fluconazole: Preparation, characterization, and antifungal activity against Candida albicans*. J. Nanopart. Res. 17, 342.
- WIJNHOFEN S. W., PELJNENBURG W. J., HERBERTS C. A., HAGENS W. I., OOMEN A. G., HEUGENS E. H., GEERTSMA R. E., 2009. *Nano-silver-a review of available data and knowledge gaps in human and environmental risk assessment*. Nanotoxicology 3, 109-138.
- WONG I. Y., BHATIA S. N., TONER M., 2013. *Nanotechnology: Emerging tools for biology and medicine*. Genes Dev. 27, 2397-2408.
- XIANG D. X., CHEN Q., PANG L., ZHENG C. L., 2011. *Inhibitory effects of silver nanoparticles on H1N1 influenza A virus in vitro*. J. Virol. Methods 78, 137-142.
- XU J., HAN X., LIU H., HU Y., 2006. *Synthesis and optical properties of silver nanoparticles stabilized by gemini surfactant*. Colloids Surfaces A, Physicochem. Engine. Asp. 273, 179-183.
- XU X. H., BROWNLOW W. J., KYRIACOU S. V., WAN Q., VIOLA J. J., 2004. *Real-time probing of membrane transport in living microbial cells using single nanoparticle optics and living cell imaging*. Biochemistry 43, 10400-10413.
- YAMAMOTO O., 2011. *Influence of particle size on the antibacterial activity of zinc oxide*. Int. J. Inorg. Mater. 3, 643-646.

- YAMANAKA M., HARA K., KUDO J., 2005. *Bactericidal actions of a silver ion solution on Escherichia coli, studied by energy-filtering transmission electron microscopy and proteomic analysis*. Appl. Environ. Microbiol. 71, 7589-7593.
- YU K. P., HUANG Y. T., YANG S. C., 2013. *The antifungal efficacy of nano-metals supported TiO<sub>2</sub> and ozone on the resistant Aspergillus niger spore*. J. Hazard. Mater. 261, 155-162.
- ZHANG W., QIAO H., CHEN J., 2007. *Synthesis of silver nanoparticles – effects of concerned parameters in water/oil microemulsion*. Mat. Sci. Engine. 142, 1-15.
- ZHANG W., QIAO X., CHEN J., 2008. *Formation of silver nanoparticles in SDS inverse microemulsion*. Mat. Chem. Phys. 109, 411-416.
- ZHAROV V. P., 2006. *Photothermal nanotherapeutics and nanodiagnostics for selective killing of bacteria targeted with gold nanoparticles*. Biophys. J. 90, 619-627.
- ZHOU Q., BAO J., XU Z., 2002. *A novel-shape selective fabrication of nanostructured silver*. Sci. China 45, 416-420.

**KOSMOS Vol. 67, 4, 875–888, 2018**ADRIAN BEKIER<sup>1</sup>, MAŁGORZATA KRZYŻOWSKA<sup>2</sup>, BEATA SADOWSKA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunoparasitology, Department of Immunology and Infectious Biology, Institute of Microbiology, Biotechnology and Immunology, Faculty of Biology and Environmental Protection, University of Lodz, 12/16 Banacha Str., 90-237 Lodz, <sup>2</sup>Wroclaw Research Centre EIT+, 147 Stablowicka Str., 54-066 Wroclaw, <sup>3</sup>Laboratory of Infectious Biology, Department of Immunology and Infectious Biology, Institute of Microbiology, Biotechnology and Immunology, Faculty of Biology and Environmental Protection, University of Lodz, 12/16 Banacha Str., 90-237 Lodz, E-mail: adrian.bekier@unilodz.eu

## METAL NANOPARTICLES – UTILIZATION IN TREATMENT OF INFECTIONS

## Summary

This review presents the current state of knowledge on effectiveness of biostatic/biocidal action of metal nanoparticles against bacteria, fungi and viruses. The knowledge about nanoparticles, their biological activity and usefulness has significantly increased in recent years. The more so that in the twenty-first century, often called “post antibiotic era”, demand for alternative therapies of infections is on the rise. The protective role of metal nanoparticles has been well known since the beginning of civilization and now their use in industry, medicine and cosmetics is increasingly common. The extensive use of nanoparticles in many areas of our life requires further studies on the mechanisms of their action, possibility of tissue and cell penetration, their removal from or accumulation in an organism body and environmental deposition. The more so that the results of *in vitro* studies often do not entirely reflected those obtained *in vivo*.

Key words: nanoparticles, infections, antimicrobial activity, cytotoxicity