

Srebro jako alternatywa dla antybiotyków i leków przeciwwirusowych – nowe potencjalne wykorzystanie

mgr farm. Piotr Hudemowicz, dr inż. Marta Pawłowska

Nr art. Lek.202205.01

■ **Słowa kluczowe:** infekcje bakteryjne, infekcje wirusowe, SARS-CoV-2, antybiotykooporność, srebro nanocząsteczkowe, srebro koloidowe, srebro TIAB, leczenie ran, ginekologia, okulistyka, stomatologia.

■ **Keywords:** bacterial infections, viral infections, SARS-CoV-2, antibiotic resistance, nanoparticle silver, colloidal silver, TIAB silver, wound treatment, gynecology, ophthalmology, dentistry.

■ **Streszczenie:** Infekcje bakteryjne i wirusowe stwarzają rosnący problem zdrowotny, co spowodowane jest w dużej mierze narastającą wśród populacji antybiotykoopornością i ograniczoną skutecznością leków przeciwwirusowych. Badania nowych form srebra opartych na technologiach nanocząsteczkowych, poza znanymi właściwościami antibakteryjnymi, potwierdziły również skuteczność przeciwwirusową. Nanocząsteczki srebra nie tylko działają na wiele bakterii i grzybów, ale również wykazują potencjał przeciw wirusom takim jak: zespół nabytej odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu A i B, wirus opryszczki pospolitej (HSV), półpasiec, wirus grypy A/H1N1, wirus RSV oraz szereg koronawirusów czy wirus małpiej ospy. Nowoczesne formy srebra są coraz częściej wykorzystywane w produktach mających na celu eliminację groźnych dla zdrowia infekcji.

■ **Abstract:** Bacterial and viral infections pose a growing health problem, which is largely due to the increasing antibiotic resistance and limited effectiveness of antiviral drugs among the population. Research on new forms of silver based on nanoparticle technologies, in addition to the known antibacterial properties, also confirmed the antiviral effectiveness. Silver nanoparticles not only act against a number of bacteria and fungi, but also show potential against viruses such as: acquired immune syndrome (HIV), hepatitis A and B virus, herpes simplex virus (HSV), herpes zoster virus, influenza A / H1N1 virus, RSV and a number of coronaviruses and the monkey pox virus. Modern forms of silver are more and more often used in products aimed at eliminating infections that are dangerous to health.

■ Wprowadzenie

Srebro w przeciwieństwie do antybiotyków czy chemioterapeutyków wykazuje wielokierunkowy i wielopłaszczyznowy mechanizm działania. Spektrum aktywności przeciwdrobnoustrojowej srebra jest niezwykle szerokie i ma potwierdzone działanie na takie patogeny jak: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Gardnerella vaginalis*,

Escherichia coli, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Candida glabrata* oraz *Trichomonas vaginalis*.

W średniowieczu srebro wykorzystywano jako środek konserwujący m.in. do transportu żywności i wody pitnej, a naczynia z czystego srebra miały ochronić przed epidemiami i chorobami osoby szlachetnie urodzone. Pierwsze dobrze udokumentowane zastosowanie srebra w medycynie opisał niemiecki położnik dr Carl

Crede w 1890 r. 1% sól srebra została zastosowana do przemywania oczu i śluzówek u ponad tysiąca noworodków w celu eliminacji infekcji wywołanej gronkowcem złocistym i paciorkowcem bezpośrednio po porodzie. Opisane przez Crede'a badania potwierdziły znaczący spadek ślepoty oraz powikłań związanych z infekcjami oczu i uszu u noworodków. Ten sposób prewencji chorób oczu u noworodków był stosowany do czasów współczesnych. Od tamtego czasu srebro oraz jego związki są coraz częściej stosowane w medycynie, gdzie w latach 60. ubiegłego wieku sulfadiazyna srebra była popularną substancją wykorzystywaną do leczenia oparzeń.

Wraz z rozwojem nowoczesnych technologii zwrócono uwagę na potencjalne wykorzystanie srebra jako substancji o silnych właściwościach przeciwwirusowych. Obecnie srebro jest szeroko wykorzystywane w produkcji kosmetyków, wyrobów medycznych, jak również leków. W zależności od formy użytego srebra oraz jego stężenia, może ono pełnić funkcje wspomagające leczenie oraz funkcje pomocnicze – jako konserwant maści, sprayów i kremów w kosmetykach i wyrobach medycznych.

Najczęstszym zastosowaniem srebra w wyrobach medycznych i lekach jest tworzenie bariery przeciw drobnoustrojom odpowiedzialnym za powstanie infekcji bakteryjnych i wirusowych w leczeniu ran, w stomatologii, ginekologii, proktologii czy lekach okulistycznych. Jego obecność pomaga w szybszym procesie gojenia, a co bardzo istotne – przeciwdziała powstawaniu biofilmu i hamuje procesy prozapalne.

■ Mechanizm działania srebra

Mechanizm aktywności przeciwdrobnoustrojowej jonów srebra prowadzi do hamowania wielu istotnych dla komórki bakteryjnej procesów metabolicznych. Mechanizm ten jest niespecyficzny, dzięki czemu spektrum aktywności przeciwdrobnoustrojowej srebra jest niezwykle szerokie, a proces tworzenia oporności przez bakterie i wirusy jest znacznie ograniczony.

Jony srebrne wykazują wysokie powinowactwo do grup funkcyjnych wchodzących w skład błon komórkowych i cytoplazmatycznych bakterii i grzybów. Aktywne srebro jest zdolne do silnej interakcji z wolną parą elektronową znajdującą się na grupach fosforanowych, imidazolowych, sulfurylowych i karboksylowych wchodzących w skład protein oraz kwasów nukleinowych.

Srebro uszkadza błony cytoplazmatyczne bakterii, prowadzi to do wycieku zawartości cytoplazmy i śmierci komórki. Aktywne srebro silnie oddziałuje też na enzymy oksydacyjne wchodzące w skład łańcucha transportu elektronów, zaburzając ich aktywność – skutkuje to nadprodukcją wolnych rodników uszkadzających białka oraz DNA bakterii i wirusów, blokując procesy replikacji.

Aktywne jony srebra upośledzają też aktywność rybosomów i doprowadzają do kondensacji kwasu nukleinowego oraz zahamowania wzrostu i podziału bakterii i wirusów. Pomimo tych procesów srebro w odpowiednich ilościach i formie nie jest cytotoksyczne ani genotoksyczne dla ludzkich komórek, co czyni go alternatywnym sposobem walki z groźnymi dla zdrowia patogenami.

Nową formą srebra jest wykorzystanie form nanocząsteczkowych, których mechanizm antibakteryjny, choć podobny do wyżej wspomnianych, to jednak opiera się nie na reakcji chemicznej, jak ma to miejsce w przypadku srebra jonowego, tylko na potencjale przenoszenia i magazynowania tlenu atomowego i ładunku bioelektrycznego.

Nanosrebro ma zdolność uszkadzania błony komórkowej poprzez zaburzenie funkcji łańcucha oddechowego bakterii i wbudowanie się w mureinę, główny składnik peptydoglikanu, który wchodzi w skład budulca ścian komórkowych bakterii i nie występuje w komórkach zwierzęcych ani ludzkich. To mureina jest swego rodzaju magnesem, który przyciąga cząstki srebra. Wiadomo też, że skuteczność nanosrebra jest ściśle powiązana z wielkością cząstek oraz ich strukturą przestrzenną.

Niezależnie od formy srebra wykazuje się związek pomiędzy wielkością użytych cząstek

a aktywnością bakteriobójczą i wirusobójczą. Zauważono również, że potencjał hamowania patogenów determinuje nie tylko wielkość, ale również kształt oraz stężenie użytych cząstek.

■ Siła i działanie srebra w zależności od formy

Skuteczność srebra jest wprost proporcjonalna do ilości aktywnych jonów srebra w danym związku. W przeszłości stosowano srebro metaliczne, srebro w postaci azotanu srebra i w formie koloidów srebra. Jednak ze względu na brak stabilności chemicznej i silnej reaktywności metalu z otoczeniem takim jak światło, związki organiczne i nieorganiczne, dochodzi do szybkiej utraty aktywności mikrobiologicznej. Tworzy to ograniczenia w wykorzystaniu tych form na szeroką skalę w przemyśle farmaceutycznym.

Srebro koloidowe zostało wycofane przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) pod koniec zeszłego stulecia z suplementów diety, które stosowano w celu pozbycia się infekcji grzybiczych przewodu pokarmowego. Pomimo że metoda ta dawała lepsze rezultaty niż stosowanie antybiotyków, szybki rozpad jonów srebra w roztworach koloidalnych pod wpływem światła powodował utratę aktywności mikrobiologicznej.

Inną formą mającą na celu zwiększenie działania srebra było łączenie go z chemioterapeutykami takim jak sulfadiazyna. Związki sulfadiazyny srebra zawierają w składzie azotan srebra i dzięki temu połączeniu zwiększa się siła działania całego związku. Związki te można stosować krótkotrwale w owrzodzeniach i oparzeniach ze względu na ograniczenia w wykorzystaniu sulfadiazyny u dzieci, kobiet w ciąży i osób z zaburzeniami funkcjonowania nerek i wątroby.

W XXI w. przy dalej rosnącej antybiotykooporności zdecydowanie największą nadzieję na szersze zastosowanie srebra w medycynie pokłada się w technologiach wykorzystujących struktury nanocząstek srebra oraz metali takich jak: miedź, platyna czy złoto. Potwierdzono, że struktury

„nano”, gdzie wielkość cząstek wynosi od 5 do 250 nm, mają znacząco większy potencjał przeciwdrobnoustrojowy niż starsze formy takie jak: azotan srebra, cytrynian srebra, sulfadiazyna srebra.

W przypadku nanocząsteczek skuteczność przeciwdrobnoustrojowa powiązana jest nie tylko z wymiarem, ale również kształtem cząstek. Badania potwierdzają, że wielowierzchołkowy kształt nanomateriału, w którego strukturze znajduje się wiele pojedynczych atomów srebra, ma decydujące znaczenie dla jego aktywności. Do obiecujących metod tworzenia stabilnych form srebra zalicza się m.in. polską technologię aXonnite dzięki której można tworzyć struktury srebra o wielkości od 5 do 300 nm. Srebro otrzymane tą metodą ma formę metaliczną (na zerowym stopniu utlenienia) i wielowierzchołkowy kształt, co umożliwia przenoszenie ładunków elektrycznych na powierzchni i zapewnia udokumentowane działanie przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze i przeciwwirusowe, m.in. na wirusa SARS-COV2. Jest to nowa i odmienna technologia otrzymywania srebra, w której wyeliminowano problem stabilności, jaką obserwuje się w formie jonowej oraz potwierdzono działanie mikrobiologiczne porównywalne do miejscowo stosowanych antybiotyków.

Inną obiecującą metodą uzyskiwania aktywnych form srebra jest łączenie metali ze sobą, dzięki czemu uzyskuje się stabilną formę chemiczną, o silnym działaniu przeciwdrobnoustrojowym, jednocześnie niepodatną na działanie światła, związków organicznych i nieorganicznych. Taką formą srebra jest opatentowany związek tytanu ze srebrem – srebro TIAB. Tworzenie tego typu związku polega na umieszczeniu na płaszczu tytanu dużej ilości jonów srebra w postaci monowalentnych połączeń kowalencyjnych. Połączenia te są stabilne i nie ulegają redukcji. Wielkość tego związku ma ok. 150 nm, co zapewnia mu silniejsze działanie przeciwbakteryjne od jodowanego powidonu, chlorheksydyny czy też sulfadiazyny srebra. Wykazano, że redukcja *Pseudomonas aeruginosa* jest 30-krotnie więk-

sza przy użyciu srebra TIAB niż sulfadiazyny srebra. Badania wykonane zgodnie z walidowanymi normami europejskimi EN1040 oraz EN13697 wykazały skuteczność TIAB w stężeniu użytkowym (nierozcieńczonym), przy czasie ekspozycji wynoszącym 5 minut, względem: *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (w tym MRSA, ang. *methicillin-resistant*), *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis* D1, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium difficile* oraz *Acinetobacter baumannii*.

Związek srebra TIAB przebadano ponadto w środowisku obciążenia białkowego (albumina wołowa 0,3%), co pozwoliło stwierdzić, że elementy białkowe zawarte np. we krwi, ślinie czy wysięku nie osłabiają aktywności przeciwdrobnoustrojowej srebra.

Kompleks TIAB charakteryzuje się również wysoką aktywnością względem przetrwalników bakteryjnych oraz grzybów: *Candida albicans*, *Candida glabrata* i *Aspergillus niger*. Wykazano także jego skuteczność w stosunku do wielu wirusów: grypy (A/H1N1), polio, cytomegalii, ospy, półpaśca, HIV, zapalenia wątroby typu A, B, E, różyczki, adenowirusów, RSV, opryszczki, świnki, enterowirusów, rinowirusów, astrowirusów czy koronawirusów (ciężki ostry zespół oddechowy, ang. *severe acute respiratory syndrome* – SARS). Srebro TIAB niezależnie od użytych rozcieńczeń wykazuje silne działanie hamujące na wirus opryszczki pospolitej (HSV-1) w ciągu 15 minut. Srebro w formie TIAB wykazuje wysoki stopień hamowania względem *G. vaginalis* w porównaniu z metronidazolem. Szczep *Gardnerella vaginalis* wg polskich publikacji wykazuje 70% lekooporność właśnie na najczęściej stosowany w leczeniu BV metronidazol. Srebro TIAB ze względu na wielkość cząsteczki przekraczającej 150 nm nie ulega kumulacji i jest całkowicie obojętne dla ludzkich tkanek, co daje możliwość jego szerokiego zastosowania w produktach do leczenia ran, infekcjach ginekologicznych o pod-

łożu bakteryjnym i wirusowym, czy też w stomatologii i okulistyce.

■ Bezpieczeństwo srebra

Srebro jest stosowane w medycynie od dziesiątków lat na całym świecie i obecnie jest zalecane w leczeniu ran krytycznie skolonizowanych z ryzykiem infekcji przez Polskie i Europejskie Towarzystwo Leczenia Ran. Srebro jest składnikiem wielu specjalistycznych opatrunków, zamiast miejscowo stosowanej antybiotykoterapii, która wykazuje ograniczoną skuteczność, może powodować jak każda substancja działanie niepożądane oraz zwiększa ryzyko krzyżowej oporności pomiędzy antybiotykami. Nie wspiera tworzenia biofilmu, jak pokazują badania – srebro nanocząsteczkowe przenika do struktur biofilmu, niszcząc patogeny pod jego powierzchnią.

Jedynym objawem dobrze udokumentowanym i świadczącym o przedawkowaniu srebra jest schorzenie o nazwie argyria. Argyria wynika z długotrwałego spożycia w bardzo dużej ilości srebra w formie płynnych suplementów diety, co prowadzi do zmiany zabarwienia skóry na kolor szaroniebieski. Pomimo że jest to proces nieodwracalny, nie powodował on innych negatywnych następstw zdrowotnych u pacjentów.

Srebro od wielu lat jest używane w neurochirurgii i kardiologii do powlekania cewników stosowanych przy operacji neurochirurgicznych, implantów i zastawek, gdzie nie zauważono toksyczności nanomateriałów na bazie srebra.

Pomimo informowania, że srebro może wykazać działanie alergizujące, nie sposób znaleźć wielu prac na ten temat. Dotyczą one opisów pojedynczych przypadków, w których zastosowano starsze związki, tj: azotan srebra, cytrynian srebra czy sulfadiazynę srebra. Istnieją też publikacje pokazujące, że pomimo uczulenie na związki srebra zawarte w opatrunkach specjalistycznych, są też formy srebra, które nie wywołują miejscowego uczulenia. Opisano przypadek zastosowania srebra TIAB u pacjentki z 15-letnim krwawiącym owrzodzeniem, uczulonej m.in. na

związki srebra, sulfadiazynę srebra, jak również na miód manuka. Po zastosowaniu srebra TIAB w postaci suchego proszku u pacjentki nie doszło do reakcji uczuleniowej, jak również nastąpiło pełne wygojenie rany w ciągu 8 tygodni leczenia.

Kwestia bezpieczeństwa srebra jest szeroko omawiana w UE zwłaszcza w kontekście nanotechnologii i cząstek, których wielkość jest mniejsza niż 100 nm, ze względu na potencjalną możliwość przejścia przez bariery tkankowe. Związki srebra o cząsteczkach lub kompleksach większych niż 100 nm są uznane za bezpieczne, a ich działanie ma miejscowy zakres, co daje duże możliwości w ich stosowaniu.

■ Podsumowanie

Srebro ma dobrze udokumentowane działanie przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze, a nowe formy srebra wykazują też silne działanie hamujące w stosunku do szeregu niebezpiecznych wirusów. Zważywszy na różne formy srebra i wielkość cząsteczek stosowanych w preparatach farmaceutycznych, należy indywidualnie podchodzić do bezpieczeństwa stosowania każdego preparatu. Niektóre formy srebra, takie jak TIAB, można stosować u małych dzieci m.in. w odpielniskowym zapaleniu skóry lub na otwarte rany. Należy też zwrócić uwagę, że tylko wybrane formy srebra są wykorzystywane do wspomagania procesów leczenia i hamowania infekcji. Nowe formy srebra są dobrze przebadane i nie wykazują działania cytotoksycznego i genotoksycznego na organizm ludzki, co daje duży potencjał do ich wykorzystania jako alternatywę dla antybiotyków i leków przeciwwirusowych, na które patogeny szybko wytwarzają lekooporność. © P

Nadesłano: 09-06-2022

Piśmiennictwo:

1. Wen-Ru Li, Xiao-Bao Xie, Qing-Shan Shi, Hai-Yan Zeng, You-Sheng OU-Yang, Yi-Ben Chen. Antibacterial activity and mechanism of silver nanoparticles on *Escherichia coli*. *Appl. Microbial Biotechnology* (2010) 85:1115–1122.
2. Mahendra Rai, Alka Yadav, Aniket Gade. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnology Advances* 27 (2009) 76–83.
3. Zbigniew Wzorek, Michał Konopka. Nanosrebro – nowy środek bakteriobójczy. *Czasopismo Techniczne, Wydawnictwo Politechniki Krakowskiej* 2007.

4. Joanna Pulit, Marcin Banach, Zygmunt Kowalski. Właściwości Nanocząstek miedzi, platyny, srebra, złota i palladu. *Czasopismo techniczne, Wydawnictwa Politechniki Krakowskiej* 2011.
5. Humberto H Lara, Nilda V Ayala-Núñez, Liliana Ixtepan-Turrent, Cristina Rodríguez-Padilla. Mode of antiviral action of silver nanoparticles against HIV-1 Lara *et al.* *Journal of Nanobiotechnology* 2010, 8:1.
6. Aziz, Z; Abu, SF; Chong, NJ (May 2012). A systematic review of silver-containing dressings and topical silver agents (used with dressings) for burn wounds. *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries* 38 (3): 307–18.
7. Carter, MJ; Tingley-Kelley, K; Warriner RA, 3rd (October 2010). "Silver treatments and silver-impregnated dressings for the healing of leg wounds and ulcers: a systematic review and meta-analysis.". *Journal of the American Academy of Dermatology* 63 (4): 668–79.
8. Prof. Carlo Alberto Bignozzi. *Ionic Nanostructured Silver Innovation Dipartimento di Chimica Università di Ferrara NMTech Italia Srl.*
9. Besinis A, De Peralta T, Handy RD. 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*. 2014 Feb;8(1):1-16.
10. Dr. Marco La Torre. Clinical application of microparticles in infectious disease and in mucosal healing. Role of Titanium Dioxide, benzalkonium chloride and monovalent silver (TIAB). *Medico Chirurgo Specialista in Chirurgia Generale Colonproctologia - Oncologia Digestiva*.
11. Jaya Jain, Sumit Arora, Jyutika M. Rajwade, Pratibha Omray, Sanjeev Khandelwal and Kishore M. Paknikar. *Silver Nanoparticles in Therapeutics: Development of an Antimicrobial Gel Formulation for Topical Use. Molecular Pharmaceutics* 2009.
12. Congress Dipartimento Ginecologia ed Ostetricia Policlinico Umberto I. *Nanotechnology: TIAB system and its applications. Rome July 06ty, 2012.*
13. Clinical Report Ginecologica dell'Ospedale Bassini di Milano. Gestione della vaginosi infettiva nella donna: ruolo di una sospensione a base di TIAB. *Journal of Clinical Study* 2009.
14. Clinical Efficacy of a nanotechnological medical device on a base of titanium bixide and silver with a liquid spray dispenser (TIAB) on vagina and vulvar lesions (CIN I, II, vulvar condilomatosis subjected to laser therapy. A pilot study. Pierluigi Benedetti Panici. *Rome, 06/07/2012.*
15. R.Cassino, AM.Ippolito, P.Cuffaro *Clinical Report about a nanotechnological medical device on a base of titanium bixide and silver with a liquid spray dispenser (TIAB) EWMA Vienna May 2012.*
16. Beata Mączyńska, Adam Junka Etiologia i patogenezę zakażeń pochwy u kobiet – srebro w cząsteczce TIAB jako alternatywna metoda leczenia infekcji. *Okiem mikrobiologa; Forum Zakażeń* 2016;7(3):127.
17. Romuald Dębski, Krzysztof Drews, Tomasz Paszkowski, Violetta Skrzypulec-Plinta: Stanowisko Zespołu Ekspertów na temat zastosowania wyrobu medycznego HEXATIAB® SOFTGEL w przypadkach infekcji pochwy. *Ginekologia i Położnictwo PZWL* 02/2018.
18. Wojciech Homola, Tomasz Fuchs, Michał Pomorski, Anna Rosner-Tenerowicz, Mariusz Zimmer. Rozwój metod screeningu, diagnostyki oraz postępowania z nieprawidłowym rozmazem cytologicznym. *GinMEDPolProject 3 (53) 2019: 033-038.*
19. Jacek Tulimowski. *Przeciwdrobnoustrojowe i gojące właściwości srebra w procesie leczenia kłykcin kończystych, NGG (02)2020: 21-24.*
20. Mariusz Zimmer, Hubert Huras, Paweł Kaminski, Agata Karowicz-Bilinska, Krzysztof Drews, Tomasz Fuchs, Michał Pomorski: Polish Society of Gynecologists and Obstetricians recommendation on the use of antiseptics for treatment of inflammatory vaginitis. *Ginekologia Polska* 2020, vol. 91, no. 7, 432–437.
21. Dworniczek E, Nawrot U, Seniuk A, Włodarczyk K, Białynicki-Birula R. The in vitro effect of a silver-containing dressing on biofilm development. *Adv Clin Exp Med* 2009;18(3):277–281.
22. Białynicki-Birula R, Nawrot U, Baran E, Włodarczyk K, Kołodziej T.: Skuteczność przeciwygrzybiczego opatrunku textus-R. *Mikol Lek* 2006;13(2):143–147.
23. Łysakowska M, Denys P. *Przeciwdrobnoustrojowe zastosowania srebra. Kwart Ortop* 2009;4:408–417.
24. Petica A, Gavrilu S, lungu M, Buruntea N, Panzaru C.: Colloidal silver solutions with antimicrobial properties. *materials science and engineering B* 2008;152:22–27.
25. Elżbieta Szkiel. Nowe rozwiązania w procesie leczenia ran – rola kompleksu TIAB w tworzeniu bariery przeciwdrobnoustrojowej. *Opis przypadku. Forum Zakażeń* 2016;7(4):307–312.