

Перспективы использования препаратов наноструктурированного серебра для борьбы с инфекционными заболеваниями, включая COVID-19

В.А. Бурмистров¹, Н.Е. Богданчикова², А.О. Гюсан³, Б.Б. Ураскулова³,
О. Альманса-Рейес⁴, М. Альварado-Вера⁴, И. Пласенсия-Лопес⁵, А.Н. Пестряков⁶,
Л.Н. Рачковская⁷, А.Ю. Летягин⁷

¹ ООО Научно-производственный центр «Вектор-Вита»
630098, г. Новосибирск, ул. Приморская, 33, оф. 212

² Центр нанонаук и нанотехнологий Мексиканского Национального автономного университета
Мексика, 22860, г. Энсенада, ш. Тихуана-Энсенада, 107 км

³ Медицинский институт Северо-Кавказской государственной академии
369000, г. Черкесск, ул. Ставропольская, 36

⁴ Научно-производственный центр «Бионаг С. А. П. И. де С. В.»
Мексика, 22427, г. Тихуана, Университет Отай, ул. Технологическая, 817-1

⁵ Автономный университет Нижней Калифорнии
Мексика, 22427, г. Тихуана, ул. Университетская, 14418

⁶ Томский политехнический университет
634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

⁷ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и
генетики СО РАН

630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Резюме

Продолжающаяся пандемия COVID-19 высветила значительные бреши в защите от инфекций. Существует реальная и достаточно высокая вероятность возникновения новых инфекций, представляющих опасность для человека. Для борьбы (профилактика и лечение) с ними необходимы препараты нового типа, отличающиеся по механизму действия от существующих антимикробных средств и вакцин и таким образом дополняющие их. Такие препараты должны обладать комплексной универсальной активностью в отношении болезнетворных микроорганизмов независимо от их вида (бактерии, вирусы, грибы, простейшие) и в целом повышать устойчивость макроорганизма к инфицированию болезнетворными агентами, стимулировать неспецифический иммунитет, как общий, так и местный. В этом плане перспективны препараты наноструктурированного серебра. Свойства наночастиц серебра зависят от их строения, формы, размера, морфологии, лигандного окружения и способа получения. Арговит представляет собой препарат наносеребра с оптимизированными биохимическими и токсикологическими характеристиками. Эффективность арговита для борьбы с инфекционными возбудителями показана в разных областях медицины: кишечные инфекции различной этиологии, острые респираторно-вирусные инфекции и связанные с ними бактериальные осложнения, гнойная хирургия, диабетическая стопа, лекарственно устойчивые формы туберкулеза, вирусные инфекции, обусловленные как ДНК-, так и РНК-содержащими вирусами. В клинике на волонтерах показана эффективность применения данного препарата для защиты от инфицирования коронавирусом и для лечения ранних стадий COVID-19.

Ключевые слова: серебряные наночастицы, коронавирус, инфекционные заболевания, COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Рачковская Л.Н., e-mail: noolit@niikel.ru

Для цитирования: Бурмистров В.А., Богданчикова Н.Е., Гюсан А.О., Ураскулова Б.Б., Альманса-Рейес О., Альварado-Вера М., Пласенсия-Лопес И., Пестряков А.Н., Рачковская Л.Н., Летягин А.Ю. Перспективы использования препаратов наноструктурированного серебра для борьбы с инфекционными заболеваниями, включая COVID-19. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (5): 4–15. doi: 10.18699/SSMJ20210501

Prospects for the use of nanostructured silver preparations for the control of infectious diseases, including COVID-19

V.A. Burmistrov¹, N.E. Bogdanchikova², A.O. Gyusan³, B.B. Uraskulova³,
H. Almanza-Reyes⁴, M. Alvarado-Vera⁴, I. Plascencia-Lopez⁵, A.N. Pestryakov⁶,
L.N. Rachkovskaya⁷, A.Yu. Letyagin⁷

¹ LLC Research and Production Center «Vector-Vita»

630098, Novosibirsk, Primorskaya str., 33, of. 212

² Center of Nanosciences and Nanotechnology, National Autonomous University of Mexico

Mexico, 22860, Ensenada, km 107 Carretera Tijuana-Ensenada

³ Medical Institute of the North Caucasus State Academy

369000, Cherkessk, Stavropol str., 36

⁴ Investigation and Production Center «Bionag S.A.P.I. de C.V.»

Mexico, 22427, Tijuana, University Otay, Technological str., 817-1

⁵ Autonomous University of Baja California

Mexico, 22427, Tijuana, University str., 14418

⁶ Tomsk Polytechnic University

634050, г. Томск, Lenin ave., 30

⁷ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics of SB RAS

630060, Novosibirsk, Timakov str., 2

Abstract

The ongoing COVID-19 pandemic has highlighted significant gaps in human protection from infection. There is a real and fairly high probability of new infections that pose a danger to humans. To combat (prevention and treatment) this kind of infections, new types of drugs are needed, which differ in their mechanism of action from existing antimicrobial agents and vaccines, and thus complement them. These drugs should have complex universal activity against pathogens, regardless of their type (bacteria, viruses, fungi, protozoa) and, in general, increase the resistance of the macroorganism to infection by pathogenic agents, stimulate nonspecific immunity, both general and local. In this regard, preparations of nanostructured silver are promising. The properties of silver nanoparticles depend on their structure, shape, size, morphology, ligand environment and preparation method. Argovit represents nanosilver formulation with optimized biochemical and toxicological characteristics. Argovit effectiveness for combating infectious pathogens in various fields of medicine was shown for: intestinal infections of various etiologies; acute respiratory viral infections and associated bacterial complications; purulent surgery, diabetic foot; drug resistant forms of tuberculosis; viral infections caused by both DNA and RNA viruses. In the clinic, argovit effectiveness in protection from coronavirus infection and for treatment of the early stages of COVID-19 disease on volunteers was shown.

Key words: silver nanoparticles, coronavirus, infectious diseases, COVID-19.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Rachkovskaya L.N., e-mail: noolit@niikel.ru

Citation: Burmistrov V.A., Bogdanchikova N.E., Gyusan A.O., Uraskulova B.B., Almanza-Reyes H., Alvarado-Vera M., Plascencia-Lopez I., Pestryakov A.N., Rachkovskaya L.N., Letyagin A.Yu. Prospects for the use of nanostructured silver preparations for the control of infectious diseases, including COVID-19. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (5): 4–15. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210501

Введение

Продолжающаяся пандемия COVID-19 высветила значительные бреши в защите человека от инфекции. Экономике всех стран нанесен колоссальный ущерб. Но главное, погибли и продолжают гибнуть люди. О возможности появления

такого рода пандемии предупреждали ученые [1], но на предупреждения не было обращено должного внимания. Дело в том, что окружающий нас животный, а также растительный и водный миры по существу являются естественными резервуарами, в которых циркулирует огромное количество вирусов, бактерий и других микро-

организмов, значительная часть которых еще не исследована и даже не открыта. Доля известных видов вирусов составляет не более 4 % от общего оцениваемого их количества, доля известных бактерий – не более 12 % [1]. Жизненный цикл вирусов и бактерий, составляющий часы и дни, гораздо короче, чем жизненные циклы животных и человека (годы, десятилетия). Для бактерий и вирусов возможна реализация горизонтально переноса генов. Другими словами, изменчивость и обусловленная ею эволюция на уровне микроорганизмов идут гораздо более быстрыми темпами, чем на уровне макроорганизмов. Появляются новые виды инфекционных агентов или новые штаммы известных возбудителей с новыми свойствами. Периодически из этого огромного животного и растительного резервуара вирусов и бактерий новые виды и штаммы попадают в человеческую популяцию.

В зависимости от вирулентности (болезнетворности) и контагиозности (заразности) и других свойств новых возбудителей последствия такого проникновения для человеческой популяции могут быть совершенно непредсказуемыми и тяжелыми. Яркий пример этому – пандемия COVID-19. Примеры из недалекого прошлого: вирус иммунодефицита человека ВИЧ, ведущий свое происхождение от обезьяньего ретровируса; геморрагическая лихорадка Эбола; атипичная пневмония; птичий и свиной гриппы; MERS (ближневосточный респираторный синдром) и SARS (тяжелый острый респираторный синдром), вызываемые различными штаммами коронавируса. Коронавирусные инфекции хорошо известны ветеринарам, и до недавнего времени они были распространены в основном только среди животных и птиц. Так, типичным примером кишечной формы коронавирусной инфекции является трансмиссивный гастроэнтерит, представляющий опасность для поросят, телят и другого молодняка животных, примером легочной формы – инфекционный бронхит у кур. В результате мутации коронавирус приобрел тропность к тканям органов (бронхам и легким) человека, а также повышенную контагиозность и вирулентность. В результате возникла проблема COVID-19. Эволюция коронавируса идет быстрыми темпами уже в человеческой популяции, появились «английский», «бразильский», «южноафриканский», «индийский» варианты, и неизбежно будут появляться другие штаммы коронавируса.

В целом существует реальная и достаточно высокая вероятность возникновения новых инфекций, представляющих повышенную опасность для человека. Их предшественники, как правило, циркулируют среди животных и птиц.

Высокая контагиозность новых инфекционных возбудителей значительно повышает риск возникновения эпидемий и мировых пандемий. Рост населения, его скученность в больших городах, постоянная миграция, туризм, деловые поездки – все это также повышает вероятность быстрого распространения инфекций. Рекомендуются меры по ограничению распространения инфекций – карантин, самоизоляция, социальная дистанция, маски, перчатки, антисептики и тому подобное – явно недостаточны. Для создания и организации производства вакцин нужно время, а инфекция распространяется быстро, и за время создания вакцины из локального очага она может перерасти в эпидемию или даже пандемию. Случай с коронавирусной инфекцией показал, что имеющиеся противовирусные препараты (РНКазы, реафероны, индукторы интерферонов, ингибиторы репликации вирусов и т.д.) недостаточны для обеспечения должного уровня защиты и лечения.

Для борьбы (профилактики и лечения) с такого рода инфекциями необходимы препараты нового типа, отличающиеся по механизму действия от существующих антимикробных средств и таким образом дополняющие их. Эти препараты должны обладать комплексной антибактериальной, противовирусной и фунгицидной активностью, оказывать противовоспалительное действие и в целом повышать устойчивость организма к инфицированию болезнетворными агентами, т.е. стимулировать неспецифический иммунитет, как общий, так и местный (в частности, лизоцимную активность). В этом плане перспективны препараты наноструктурированного серебра (наносеребра), получаемые с использованием современных нанотехнологий.

Цель данной обзорной работы – показать возможности современных препаратов наноструктурированного серебра (наносеребра, биосеребра) при их использовании в борьбе с инфекционными заболеваниями, включая новые и вновь возникающие инфекции.

Отражением важности данной работы является огромный рост публикаций по этой тематике. На запрос по «серебряным наночастицам» русскоязычный интернет выдает свыше 400 тысяч ссылок, англоязычный – более 30 млн ссылок. На первый взгляд опубликованная информация противоречивая, одни авторы отмечают высокую эффективность и безопасность препаратов наносеребра, другие исследователи обращают внимание на их возможную токсичность или малую эффективность. Но при критическом анализе опубликованных статей становится ясно, что в разных исследованиях использовались разные препа-

раты серебра, и все это лишь означает, что одни из них токсичны и малоэффективны, а другие не токсичны и эффективны. Углубленное изучение показывает, что такая разноречивость связана с технологическими особенностями получения серебросодержащих препаратов, обуславливающими разнообразие физико-химических свойств, в том числе и каталитических (селективность, активность кластеров серебра) [1].

По существу, наносеребро – это групповое название класса препаратов, подобно тому, как, например, пептиды – групповое название препаратов фрагментов белков. Многие разработчики и исследователи наносеребра совершают методологическую ошибку, полагая, что все его препараты аналогичны (имеют чуть ли не одинаковую химическую формулу) и должны обладать примерно одинаковыми свойствами независимо от способа получения, состава и состояния, размера, морфологии и лигандного окружения кластерных частиц, а биохимическое действие наносеребра сводится к антисептическому токсическому действию ионов серебра. В реальности ситуация намного сложнее.

Наночастицы серебра проявляют биотические свойства, участвуя в качестве катализаторов в биохимических и физиологических процессах организма, в частности окислительно-восстановительных реакциях (антиоксидантное и прооксидантное действие), а также предположительно в синтезе оксида азота (NO – важнейший регулятор и медиатор во многих процессах в нервной, иммунной и сердечно-сосудистой системах). В качестве примера неожиданных свойств наносеребра можно отметить данные по повышению в 1,5 раза рождаемости лабораторных животных (мышей) при длительном приеме его препарата [2].

Суть нанотехнологий можно выразить возможностью сборки структур буквально по атому, по молекуле. Из одного и того же набора атомов и молекул можно создать достаточно большое количество разных структур, которые, соответственно, будут проявлять и разные свойства. Задача – создать стабильную структуру с нужными свойствами. В качестве иллюстрации важности технологии получения наносеребра (и, соответственно, получаемой наноструктуры) отметим работу [3], в которой проведено сравнение цитотоксичности и генотоксичности по отношению к лимфоцитам человека двух препаратов наносеребра, стабилизированных поливинилпирролидоном, но полученных разными способами. Несмотря на практически одинаковый химический нетто-состав, отмечена разница между соединениями по токсичности в десятки раз. Понятно, что в качестве кандидатов в лекарственные препараты в первую

очередь должны отбираться нетоксические и безопасные субстанции наносеребра.

Поскольку в зависимости от способа получения препараты наносеребра могут значительно различаться между собой по токсикологическим показателям и эффективности, то каждый препарат, претендующий на лекарство, должен иметь свою собственную научно-доказательную базу (досье) по безопасности и эффективности. Надо полагать, что ссылки и автоматический перенос данных о свойствах одних препаратов наносеребра на другие без дополнительного экспериментального подтверждения неправомерны. Исходя из этих соображений, в данной работе в качестве примера взята субстанция наносеребра, выпускаемая под торговым наименованием «арговит» («арговит-С», «арговит-био»). Данная субстанция и препараты на ее основе имеют обширную научно-доказательную базу по безопасности и эффективности – опубликованные научные статьи с результатами исследований (более 80), диссертации (более 19), патенты и заявки на патенты (более 20), научно-методические рекомендации [4].

Арговит производится по запатентованной инновационной и масштабируемой промышленной технологии электронно-лучевого синтеза [5]. Благодаря используемой технологии обеспечивается прочное взаимодействие наноразмерных кластеров серебра с полимером-стабилизатором (поливинилпирролидоном и/или гидролизатом коллагена), доля ионного серебра и обусловленная им токсичность сводится к минимуму. Получаемая субстанция стабильная, срок годности не менее двух лет.

Субстанция наносеребра, изготавливаемая по данной технологии, под торговым названием «арговит» была ранее зарегистрирована в качестве ветеринарного лекарственного препарата, предназначенного для профилактики и лечения кишечных инфекций бактериальной, вирусной и смешанной этиологии, применяется перорально в виде разбавленного водного раствора. При регистрации ветеринарного лекарства препарат прошел все необходимые токсикологические исследования, по результатам которых был отнесен к малоопасным веществам, 4-й класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76.

В ходе исследований была также продемонстрирована терапевтическая эффективность применения данного препарата при кишечных инфекциях [6–8]. Биологически активная субстанция наносеребра под торговым наименованием «арговит-С» в настоящее время зарегистрирована в качестве сырья в пищевой промышленности для приготовления биологически активных до-

бавок к пище, свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.001635.03.13 от 01.03.2013. При регистрации была проведена ее всесторонняя токсикологическая оценка и определен показатель безопасности NOAEL (No-Observed Adverse Effect Level) – уровень, при котором не наблюдается неблагоприятного воздействия на организм. Это максимальная доза препарата, не вызывающая обнаруживаемого вредного воздействия на здоровье человека (1 мг активного фармакологического ингредиента на 1 кг массы тела). Согласно исследованиям, выполненным в Федеральном исследовательском центре питания и биотехнологии (г. Москва) [9–12], NOAEL для арговита-С составляет 0,1 мг/кг массы тела в день по серебру, т.е. 7 мг серебра в день для человека массой 70 кг. Рекомендуемые для использования терапевтические дозировки серебра не превышают этот показатель, т.е. совершенно безопасны.

В работе [13] сравнили применение растворов хлоргексидина и арговита для санации брюшной полости в комплексной схеме лечения гнойного перитонита с использованием регионарной лимфотропной терапии. У лиц контрольной (44 пациента с острым распространенным перитонитом) и опытной (42 человека с аналогичным заболеванием) групп санацию брюшной полости проводили соответственно стандартным 0,2%-м водным раствором хлоргексидина и 0,25%-м раствором арговита. По сравнению с раствором хлоргексидина использование для санации брюшной полости раствора арговита уменьшило количество осложнений и летальность в послеоперационном периоде. Наиболее частым осложнением было нагноение послеоперационной раны, которое наблюдалось в восьми случаях в контрольной группе, в пяти случаях – в опытной группе. Продолжающийся перитонит был отмечен в трех случаях в контрольной группе, в опытной группе не наблюдался, системная воспалительная реакция составила 18,1 и 9,5 %, частота кишечных осложнений – 20,4 и 9,5 %, летальность – 20,4 и 11,9 % соответственно. У четырех больных в контрольной группе в послеоперационном периоде была отмечена ранняя спаечная кишечная непроходимость, что потребовало экстренного оперативного вмешательства. Средний срок пребывания больных в стационаре в опытной группе сократился на 4,4 койкодня по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты свидетельствуют о более высокой терапевтической эффективности арговита по сравнению с хлоргексидином.

В работе [14] показана высокая эффективность применения раствора арговита для лечения

диабетической стопы: терапии поддавались диабетические язвы II и даже III степени по классификации Вагнера.

Большой объем исследований был выполнен по изучению антибактериальной активности арговита, включая его эффективность в отношении антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов [15–19]. Как известно, антибиотики не действуют на вирусы. Но вирусные инфекции обычно сопровождаются бактериальными осложнениями (смешанные инфекции), для борьбы с которыми и используют антибиотики. Появление и быстрое распространение антибиотико-устойчивых штаммов болезнетворных бактерий (супербактерий) превратилось в серьезную проблему. Это вызывает необходимость подбора и замены одних антибиотиков другими, а в целом – необходимость постоянной разработки новых антибиотиков. Но устойчивые штаммы бактерий появляются очень быстро, в первые же годы от начала массового использования нового антибиотика или даже на стадии его регистрации. Для фармацевтических компаний утрачивается экономический смысл вкладывать средства в разработки новых антибиотиков, поскольку нет гарантий возврата вложений. Показана эффективность арговита в отношении антибиотикоустойчивых штаммов бактерий, вызывающих ЛОР-инфекции [15–19], а также препаратов на его основе при лечении больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза [20, 21].

В работе [22] приведены данные по изучению влияния арговита на течение хронического туберкулеза в эксперименте. Показано, что ингаляционное введение наночастиц серебра мышам, больным туберкулезом, приводило к снижению обсемененности легких и селезенки микобактериями на 2 порядка. У этих животных уменьшалось содержание белка в жидкости бронхолегочного лаважа в 2 раза, что свидетельствовало об угнетении воспалительных процессов в легких; увеличивалась продукция активных форм кислорода нейтрофилами, отражающая их бактерицидный потенциал; восстанавливались соотношение популяций лимфоцитов в селезенке и цитокиновый баланс (снижался уровень интерферона-гамма, фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-4 в сыворотке крови и жидкости бронхолегочного лаважа). Таким образом, показано, что ингаляционное введение наночастиц серебра приводило не только к заметному бактерицидному эффекту, но и восстанавливало баланс иммунной системы мышей. Препараты наносеребра «арговит» способны восстанавливать чувствительность бактерий к действию антибиотиков [23], при их совместном использовании наблюдаются эффекты

синергизма [24]. Другими словами, вместо дорогостоящей и длительной разработки нового антибиотика, причем без гарантий успеха, для борьбы с антибиотикоустойчивыми штаммами можно использовать комбинации имеющихся антибиотиков с арговитом.

Принципиальным недостатком антибиотиков является их негативное действие на нормальную микрофлору организма, что ведет к развитию дисбактериозов. Для препарата наносеребра обнаружено селективное действие на патогенную и полезную микрофлору [25]: в первую очередь подавляется патогенная микрофлора (бактерицидное действие), нормальная (пробиотическая) микрофлора угнетается умеренно (бактериостатическое действие), а после прекращения приема наносеребра нормофлора быстро восстанавливается, дисбактериозы не развиваются. Отмечена противораковая и антипаразитарная активность арговита [26], что открывает возможности его использования для профилактики и лечения злокачественных новообразований и паразитарных инфекций.

С использованием арговита получены модифицированные серебром сорбенты, предназначенные для целей как энтеросорбции, так и вальверсорбции (пудра, присыпки) [27–31]. Известно, что сорбенты широко используют в медицинской практике для детоксикации организма при различных заболеваниях. Дополнительное придание их поверхности антимикробных свойств за счет иммобилизованного серебра позволяет усилить саногенное действие. Сорбционные материалы интересны не только в роли детоксикантов, используемых для удаления токсических агентов из жидких сред, но и в качестве носителей для доставки в зоны терапевтического воздействия биологически активных веществ.

Противовирусная активность и терапевтическая эффективность препарата «арговит» отмечена в отношении как РНК-, так и ДНК-содержащих вирусов: лихорадки долины Рифт, РНК-содержащего [32]; чумы плотоядных, РНК-содержащего [33]; парвовирусного энтерита, ДНК-содержащего [34]; синдрома белого пятна у креветок, ДНК-содержащего [35, 36]; ротавирусной инфекции, РНК-содержащего [34]; инфекционного ринотрахеита, ДНК-содержащего [34]; инфекционного бронхита у кур (коронавирусная пневмония птиц), который может рассматриваться как модель COVID-19 [37].

Приведенные данные свидетельствуют об универсальности противовирусного действия арговита и придают уверенность, что разработанная субстанция может быть эффективно использована для борьбы с уже имеющейся коронавирусной

инфекцией (COVID-19), а также с другими как бактериальными, так и вирусными инфекциями, которые могут появиться в будущем.

Эффективность использования разбавленного раствора арговита для дополнительной защиты от инфицирования коронавирусом проверена на практике в клинике. В исследовании, выполненном в Головной больнице г. Тихуана (Мексика), принимали участие более 200 медицинских работников (врачей, медсестер, санитарок), имевших непосредственный ежедневный контакт с госпитализированными пациентами с COVID-19. Медицинский персонал находился в одинаковых условиях и использовал стандартные меры и средства защиты (защитные медицинские маски, перчатки, антисептики и т. д.). Отметим, что исследование проводилось в феврале – апреле 2020 г., и в этот период персонал больницы еще не был обеспечен изолирующими костюмами. В опытной группе медицинский персонал (114 человек) дополнительно к стандартным средствам применял разбавленный раствор арговита в виде спрея для обработки слизистых носоглотки (миндалины, горло, рот, нос) или раствора для полоскания горла. В контрольной группе (118 человек) раствор арговита не использовали. За 9 недель наблюдения в опытной группе из 114 человек заболели двое (1,8 %). Оба заболевших в опытной группе перенесли легкую форму COVID-19. В контрольной группе (медицинский персонал больницы, не использовавший раствор арговита) из 118 человек 33 работника (27 %) заболели COVID-19. В примерно аналогичном исследовании, выполненном в Городской больнице № 3 г. Новосибирска, из 73 медицинских работников (практически весь персонал, за исключением 2–3 человек), обслуживающих пациентов с COVID-19 и использовавших раствор арговита для обработки слизистых носоглотки, за весь период работы данного «ковидного» отделения никто не заболел. По результатам исследования сделан вывод, что препарат наносеребра «арговит» в виде спрея для обработки слизистых оболочек носоглотки или раствора для полоскания горла может быть рекомендован в качестве средства дополнительной защиты от коронавирусной инфекции.

Также исследована эффективность использования препарата наносеребра в комплексной терапии больных коронавирусом. Проведено рандомизированное проспективное клиническое исследование воздействия препарата «витарген» (разбавленный раствор арговита, концентрация серебра 1 мг/мл) на течение COVID-19 с участием 92 больных. В исследовании принимали участие мужчины и женщины в возрасте от 21 до 68 лет с диагнозами «Коронавирусная инфекция,

вызванная SARS-CoV, легкая форма» (45 человек) и «Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV, среднетяжелая форма» (47 человек), установленными в соответствии с Временными методическими рекомендациями МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, версия 9. Диагноз подтверждался с помощью метода ПЦР. На участие в исследовании все больные дали добровольное письменное информированное согласие до его начала.

Пациенты были разделены на опытные и контрольные группы, сопоставимые по антропометрическим, лабораторным и клиническим исходным показателям (лица с легкой формой – O1 ($n = 23$) и K1 ($n = 22$), со среднетяжелой формой – O2 ($n = 24$) и K2 ($n = 23$) соответственно). Все больные получали стандартную терапию при заболевании в соответствии с рекомендованными схемами лечения, представленными во ВМР МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции. Дополнительно в схему лечения пациентов опытных групп (O1, O2) были включены ингаляции с витаминизированным раствором 2 раза в день длительностью 10 минут в течение 10 дней (O1) или до выписки из стационара (O2).

Эффективность терапии оценивалась по количеству дней лечения до улучшения клинического статуса, по времени элиминации вируса (отсутствие SARS-CoV-2 по результатам ПЦР в двух мазках из рта и носоглотки, взятых с интервалом более 24 ч) и по данным компьютерной томографии легких (согласно «эмпирической» визуальной шкале оценки степени поражения легких в соответствии с Временными методическими рекомендациями МЗ РФ по диагностике и лечению COVID-19).

Сравнительный анализ клинического статуса пациентов показал, что повышение температуры

тела на 10-й день лечения отмечалось у меньшего числа пациентов опытной группы (O1), чем контрольной (K1); снижение интенсивности болевого синдрома наступило быстрее в группе, получавшей ингаляции с препаратом наносеребра (на 5-й день терапии), так же как и восстановление обоняния и вкусовых ощущений (таблица).

По данным ПЦР-анализа, к 10-му дню терапии в опытной группе (O1) доля больных с элиминацией COVID-19 составила 97 %, в контрольной (K1) – 81 %, среднее время до наступления клинического улучшения, согласно категориальной порядковой шкале ВОЗ, – соответственно 6 и 10 дней. Полученные данные свидетельствуют о повышении эффективности терапии при включении препарата наносеребра в комплексные схемы лечения COVID-19, по крайней мере при легких, незапущенных формах заболевания.

В случае больных коронавирусной инфекцией среднетяжелой формы течения изучение клинического статуса пациентов опытной (O2) и контрольной (K2) групп не выявило статистически значимых различий исследуемых показателей. Это может быть связано в той или иной степени либо с малой концентрацией действующего вещества (1 мг/мл наносеребра), недостаточной для оказания должного терапевтического эффекта при среднетяжелых формах инфекции, либо с тем, что при данном способе применения (спрей, ингаляции) наносеребро преимущественно локализуется в верхних отделах дыхательного тракта (носоглотка, ротоглотка, нос, миндалины, горло) и не достигает нижних отделов дыхательной системы, пораженных вирусом. То есть надо увеличивать концентрацию серебра и совершенствовать способ доставки действующего вещества в очаги поражения (в частности, использовать аэрозоль), что послужит предметом дальнейших исследований.

Таблица. Динамика клинического состояния больных коронавирусной инфекцией легкой формы течения, n (%)

Table. Dynamics of the clinical condition of patients with mild coronavirus infection, n (%)

Клиническая симптоматика	До начала лечения		Через 5 дней		Через 10 дней	
	O1	K1	O1	K1	O1	K1
Повышение температуры тела	18 (78,3 %)	17 (77,3 %)	8 (34,8 %)	13 (59,0 %)	1* (4,3 %)	6 (27,3 %)
Боль в горле	15 (65,2 %)	13 (59,1 %)	4* (17,4 %)	11 (50,0 %)	0	3 (13,6 %)
Сухой кашель	22 (96,6 %)	20 (90,9 %)	2 (8,7 %)	6 (27,3 %)	1 (4,3 %)	5 (22,7 %)
Слабость, потливость, боль в мышцах	23 (100 %)	22 (100 %)	15 (65,2 %)	19 (86,3 %)	1* (4,3 %)	7 (31,8 %)
Нарушение вкуса и обоняния	21 (91,3 %)	20 (90,9 %)	13 (56,5 %)	18 (81,8 %)	3* (13,0 %)	9 (40,9 %)

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя группы контроля статистически значимо при $p < 0,05$ (точный тест Фишера).

Напомним, что для респираторных инфекций, передающихся воздушно-капельным путем, входными воротами являются носоглотка и ротоглотка. На слизистых оболочках носоглотки формируются первичные очаги инфекции, из которых вирус далее распространяется по всему организму, поражает легкие и другие органы. Важно не допустить образования и развития этих первичных очагов. Дополнительная обработка слизистых оболочек носоглотки и ротоглотки (горло, миндалины, рот, нос) раствором (спреем) наносеребра инактивирует вирус и препятствует образованию и развитию первичных очагов инфекции, что в свою очередь уменьшает вероятность образования и развития вторичных очагов и осложнений. Простая, доступная, легко выполняемая процедура обработки слизистых оболочек носоглотки серебросодержащим спреем или раствором позволяет осуществлять профилактику заболевания, а также купировать процесс развития COVID-19 на ранних стадиях.

Субстанция наносеребра «арговит» и препараты на ее основе оказывают биотическое действие. Обширный цикл исследований по применению арговита в качестве биологически активной добавки к пище у животных и птицы выполнен в Сибирском Федеральном научном центре агроботехнологий РАН [38]. Показано, что его использование в биотических дозах (1–2 мкг на 1 кг живой массы) повышает продуктивность животных, снижает заболеваемость, увеличивает сохранность. При назначении арговита увеличивается стрессоустойчивость животных под действием неблагоприятных факторов, улучшается качество производимой продукции, возрастает лизоцимная активность сыворотки крови, т.е. усиливается неспецифический иммунитет.

Заключение

Как уже отмечалось, существует реальная и достаточно высокая вероятность появления как новых инфекций, так и новых вариантов уже существующих инфекций, представляющих повышенную опасность для человека. Для борьбы (профилактики и лечения) с ними необходимы препараты нового типа, отличающиеся по механизму действия от существующих антимикробных средств и таким образом дополняющие их. Эти препараты должны обладать комплексной универсальной активностью в отношении болезнетворных микроорганизмов независимо от их вида (бактерии, вирусы, грибы, простейшие и т.д.) и в целом повышать устойчивость макроорганизма к инфицированию болезнетворными агентами, т.е. стимулировать неспецифический

иммунитет, как общий, так и местный. Субстанция наноструктурированного серебра «арговит», получаемая по оригинальной запатентованной технологии, обладает комплексом положительных биологических свойств: оказывает антибактериальное, противовирусное, фунгицидное, противовоспалительное действие, проявляет противопаразитарную и противораковую активность. Субстанция обладает низкой токсичностью (в рекомендуемых к применению профилактических и терапевтических дозировках совершенно безопасна), оказывает биотическое действие, повышает устойчивость организма к действию болезнетворных возбудителей, усиливает неспецифический иммунитет. Производится серийно по инновационной масштабируемой технологии. Субстанция стабильная, срок годности не менее двух лет. Показана эффективность и, соответственно, перспективность данной субстанции и препаратов на ее основе для борьбы с инфекционными возбудителями в разных областях медицины: кишечные инфекции различной этиологии; острые респираторно-вирусные инфекции и связанные с ними бактериальные осложнения (ЛОР-заболевания), в том числе при заражении антибиотикоустойчивыми штаммами бактерий; гнойная хирургия, диабетическая стопа; лекарственно устойчивые формы туберкулеза; вирусные инфекции, обусловленные ДНК- и РНК-содержащими вирусами. В клинике на волонтерах показана эффективность применения данного наносеребра для защиты от инфицирования коронавирусом и для лечения ранних стадий COVID-19.

В целом все это позволяет утверждать, что субстанция «арговит» может быть эффективно использована для борьбы с уже имеющейся коронавирусной инфекцией (COVID-19), включая постковидный синдром, а также с другими новыми как бактериальными, так и вирусными инфекциями, которые могут появиться в будущем.

Список литературы / References

1. Блажитко Е.М., Бурмистров В.А., Колесников А.П., Михайлов Ю.И., Родионов П.П. Серебро в медицине. Новосибирск: Наука-Центр, 2004. 256 с.
Blagitko E.M., Burmistrov V.A. Kolesnikov A.P., Michailov Yu.I., Rodionov P.P. Silver in medicine. Novosibirsk: Nauka-Center, 2004. 256 p. [In Russian].
2. Зиньковская И., Ивлиева А.Л., Петрицкая Е.Н., Рогаткин Д.А. Неожиданный эффект длительного перорального приема наночастиц серебра на рождаемость у мышей. *Экол. человека*. 2020; 10: 23–30. doi: 10.33396/1728-0869-2020-10-23-30
Zinkovskaya I., Ivlieva A.L., Petritskaya E.N., Rogatkin D.A. Unexpected effect of prolonged oral ad-

ministration of silver nanoparticles on the birth rate in mice. *Ekologia cheloveka = Human Ecology*. 2020; 10: 23–30. [In Russian]. doi: 10.33396/1728-0869-2020-10-23-30

3. Ruiz-Ruiz B., Arellano-García M.E., Radilla-Chávez P., Salas-Vargas D.S., Toledano-Magaña Y., Casillas-Figueroa F., Vazquez-Gomez R.L., Pestryakov A., García-Ramos J.C., Bogdanchikova N. Cytokines block micronucleus assay using human lymphocytes as a sensitive tool for cytotoxicity. *ACS Omega*. 2020; 5 (21): 12005–12015. doi: 10.1021/acsomega.0c00149

4. ООО НПЦ «Вектор-Вита». Наши разработки для профилактики COVID-19. Режим доступа: <http://vector-vita.narod.ru/links.html>

LLC SPC «Vector-Vita». Our developments for the prevention of COVID-19. Available at: <http://vector-vita.narod.ru/links.html> [In Russian].

5. Бурмистров В.А., Бурмистров А.В., Бурмистров И.В., Бурмистров А.В., Пестряков А.Н., Одегова Г.В., Богданчикова Н.Е. Способ получения коллоидных наночастиц серебра. Пат. РФ № 2602534; опубл. 20.11.2016.

Burmistrov V.A., Burmistrov A.V., Burmistrov I.V., Burmistrov A.V., Pestryakov A.N., Odegova G.V., Bogdanchikova N.E. Method of obtaining colloidal silver nanoparticles. Patent RF № 2602534; published 20.11.2016. [In Russian].

6. Шкиль Н.А., Шкиль Н.Н., Бурмистров В.А., Соколов М.Ю. Антимикробные свойства, фармако-токсикологические характеристики и терапевтическая эффективность препарата Арговит при желудочно-кишечных болезнях телят. *Науч. ж. КубГАУ*. 2011; 68: 527–537.

Shkil N.A., Shkil N.N., Burmistrov V.A., Sokolov M.Yu. Antimicrobial properties, pharmacotoxicological characteristics and therapeutic efficacy of Argovit in gastrointestinal diseases of calves. *Nauchnyy zhurnal Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta = Scientific Journal of the Kuban State Agrarian University*. 2011; 68: 527–537. [In Russian].

7. Шкиль Н.А., Бурмистров В.А., Шкиль Н.Н., Юхин Ю.М., Соколов М.Ю., Зайченко В.И. Использование серебросодержащего препарата Арговит в ветеринарии. *Международ. научно-исслед. ж.* 2016; 46 (4-5): 68–70. doi: 0.18454/IRJ.2016.46.305

Shkil N.A., Burmistrov V.A., Shkil N.N., Yukhin Yu.M., Sokolov M.Yu., Saichenko V.I. Use of Argovit product with silver content in veterinary. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal*. 2016; 46 (4-5): 68–70. [In Russian]. doi: 10.18454/IRJ.2016.46.305

8. Шкиль Н.Н., Шкиль Н.А., Бурмистров В.А., Юхин Ю.М. Фармако-токсикологические характеристики наночастиц препаратов серебра и висмута. *Сиб. вестн. с.-х. науки*. 2017; 47 (2): 80–84.

Shkil N.N., Shkil N.A., Burmistrov V.A., Yukhin Yu.M. Pharmacotoxicological characteristics of nanoparticles of silver and bismuth preparations. *Sibirskiy vestnik sel'skokhozyaystvennoy nauki = Siberian Herald of Agricultural Science*. 2017; 47 (2): 80–84. [In Russian].

9. Шумакова А.А., Шипелин В.А., Сидорова Ю.С., Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Придворова С.М., Гмошинский И.В., Хотимченко С.А. Токсикологическая оценка наноразмерного коллоидного серебра, стабилизированного поливинилпирролидоном. I. Характеристика наноматериала, интегральные, гематологические показатели, уровень тиоловых соединений и апоптоз клеток печени. *Вопр. питания*. 2015; 84 (6): 46–57.

Shumakova A.A., Shipelin V.A., Sidorova Yu.S., Trushina E.N., Mustafina O.K., Pridvorova S.M., Gmshinsky I.V., Khotimchenko S.A. Toxicological assessment of nanosized colloidal silver stabilized with polyvinylpyrrolidone. I. Characteristics of nanomaterial, integral, hematological parameters, the level of thiol compounds and apoptosis of liver cells. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*. 2015; 84 (6): 46–57. [In Russian].

10. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Звездин В.Н., Довбыш А.А., Гмошинский И.В., Хотимченко С.А., Акафьева Т.И. Токсикологическая оценка наноразмерного коллоидного серебра, стабилизированного поливинилпирролидоном, в 92-дневном эксперименте на крысах. II. Морфология внутренних органов. *Вопр. питания*. 2016; 85 (1): 47–55.

Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Zvezdin V.N., Dovbysh A.A., Gmshinsky I.V., Khotimchenko S.A., Akafyeva T.I. Toxicological evaluation of nanosized colloidal silver stabilized with polyvinylpyrrolidone in a 92-day experiment on rats. II. Morphology of internal organs. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*. 2016; 85 (1): 47–55. [In Russian].

11. Гмошинский И.В., Шипелин В.А., Ворожко И.В., Сенцова Т.Б., Сото С.Х., Авреньева Л.И., Гусева Г.В., Кравченко Л.В., Хотимченко С.А., Тутьян В.А. Токсикологическая оценка наноразмерного коллоидного серебра, стабилизированного поливинилпирролидоном. III. Энзимологические, биохимические маркеры, состояние системы антиоксидантной защиты. *Вопр. питания*. 2016, 85 (2): 14–23.

Gmshinsky I.V., Shipelin V.A., Vorozhko I.V., Sentsova T.B., Soto S.Kh., Avrenyeva L.I., Guseva G.V., Kravchenko L.V., Khotimchenko S.A., Tutelyan V.A. Toxicological assessment of nanosized colloidal silver stabilized with polyvinylpyrrolidone. III. Enzymological, biochemical markers, the state of the antioxidant defense system. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*. 2016; 85 (2): 14–23. [In Russian].

12. Шумакова А.А., Шипелин В.А., Ефимочкина Н.Р., Минаева Л.П., Быкова И.Б., Маркова Ю.М.,

- Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Гмошинский И.В., Ханферьян Р.А., Хотимченко С.А., Шевелева С.А., Тутельян В.А. Токсикологическая оценка наноразмерного коллоидного серебра, стабилизированного поливинилпирролидоном. IV. Влияние на микробиоту кишечника, иммунологические показатели. *Вопр. питания*. 2016; 85 (3): 27–35.
- Shumakova A.A., Shipelin V.A., Efimochkina N.R., Minaeva L.P., Vykova I.B., Markova Yu.M., Trushina E.N., Mustafina O.K., Gmoshinsky I.V., Hanferyan R.A., Khotimchenko S.A., Sheveleva S.A., Tutelyan V.A. Toxicological assessment nanosized colloidal silver stabilized with polyvinylpyrrolidone. IV. Influence on the intestinal microbiota, immunological parameters. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*. 2016; 85 (3): 27–35. [In Russian].
13. Рабаданов Ш.Х. Комплексное лечение распространенного перитонита с использованием регионарной лимфотропной терапии и санацией брюшной полости Арговитом: автореф. дис... канд. мед. наук. Махачкала, 2017.
- Rabadanov Sh.Kh. Complex treatment of advanced peritonitis using regional lymphotropic therapy and rehabilitation of the abdominal cavity with Argovitis. Abstract of thesis... cand. med. sci. Makhachkala, 2017. [In Russian].
14. Almonaci Hernández C.A., Juarez-Moreno K., Castañeda-Juarez M.E., Almanza-Reyes H., Pestryakov A., Bogdanchikova N. Silver nanoparticles for the rapid healing of diabetic foot ulcers. *Medical Nano Research*. 2017; 4 (1): 1–6. doi: 10.23937/2378-3664/1410019
15. Фидарова К.М., Семенов Ф.В., Бабичев С.А., Качанова О.А. Перспективы использования препарата, содержащего наночастицы серебра, для эмпирической терапии ЛОР-инфекций, вызванных *S. aureus*. *Рос. оториноларингол.* 2015; 78 (5): 127–129.
- Fidarova K.M., Semenov F.V., Babichev S.A., Kachanova O.A. Prospects for the use of a drug containing silver nanoparticles for the empirical therapy of ENT infections caused by *S. aureus*. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2015; 78 (5): 127–129. [In Russian].
16. Фидарова К.М., Семенов Ф.В. Местное применение препаратов на основе наночастиц серебра после операций в полости носа и околоносовых пазухах. *Рос. оториноларингол.* 2016; 82 (3): 147–151. doi: 10.18692/1810-4800-2016-3-147-151
- Fidarova K.M., Semenov F.V. Local application of preparations based on silver nanoparticles after operations in the nasal cavity and paranasal sinuses. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2016; 82 (3): 147–151. [In Russian]. doi: 10.18692/1810-4800-2016-3-147-151
17. Семенов Ф.В., Бабичев С.А., Качанова О.А., Фидарова К.М. Экспериментальное обоснование использования препаратов, содержащих наночастицы серебра, в местной эмпирической терапии заболеваний лорорганов, вызванных *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* sp. *Рос. оториноларингол.* 2013; 66 (5): 88–90.
- Semenov F.V., Babichev S.A., Kachanova O.A., Fidarova K.M. Experimental substantiation of the use of preparations containing silver nanoparticles in the local empirical therapy of ENT organ diseases caused by *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* sp. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2013; 66 (5): 88–90. [In Russian].
18. Семенов Ф.В., Фидарова К.М. Лечение больных с хроническим воспалением трепанационной полости после санирующих операций открытого типа на среднем ухе препаратом, содержащим наночастицы серебра. *Вестн. оториноларингол.* 2012; 6: 117–119.
- Semenov F.V., Fidarova K.M. Treatment of patients with chronic inflammation of the trepanation cavity after open-type sanitizing operations on the middle ear with a drug containing silver nanoparticles. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2012; 6: 117–119. [In Russian].
19. Бурмистров В.А., Рачковская Л.Н., Попова Т.В., Котлярова А.А., Королев М.А., Летыгин А.Ю. Перспективы применения препаратов коллоидного серебра для активной санации организма от патогенных микробов. *Вестн. КРСУ*. 2018; 18 (9): 23–26.
- Burmistrov V.A., Rachkovskaya L.N., Popova T.V., Kotlyarova A.A., Korolev M.A., Letyagin A.Yu. Prospects for the use of colloidal silver preparations for active sanitation of the body from pathogenic microbes. *Vestnik Kirgizsko-Rossiyskogo slavyanskogo universiteta = Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University*. 2018; 18 (9): 23–26. [In Russian].
20. Ураскулова Б.Б., Гюсан А.О. Клинико-бактериологическое исследование эффективности использования наночастиц серебра для лечения туберкулеза верхних дыхательных путей. *Вестн. оториноларингол.* 2017; 82 (3): 54–57. doi: 10.17116/otorino201782354-57
- Uraskulova B.B., Gyusan A.O. Clinical and bacteriological study of the effectiveness of the use of silver nanoparticles for the treatment of upper respiratory tract tuberculosis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017; 82 (3): 54–57. [In Russian]. doi: 10.17116/otorino201782354-57
21. Гюсан А.О., Ураскулова Б.Б. Вопросы туберкулеза в оториноларингологии. *Рос. оториноларингол.* 2017; 89 (4): 32–38. doi: 10.18692/1810-4800-2017-4-32-38
- Gyusan A.O., Uraskulova B.B. Questions of tuberculosis in otorhinolaryngology. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2017; 89 (4): 32–38. [In Russian]. doi: 10.18692/1810-4800-2017-4-32-38

22. Калмантаева О.В., Фирстова В.В., Грищенко Н.С., Рудницкая Т.И., Потапов В.Д., Игнатов С.Г. Антибактериальная и иммуномодулирующая активность наночастиц серебра на модели экспериментального туберкулеза мышей. *Прикл. биохимия и микробиол.* 2020; 56 (2): 190–197. doi: 10.31857/S0555109920020087
- Kalmantaeva O.V., Firstova V.V., Grishchenko N.S., Rudnitskaya T.I., Potapov V.D., Ignatov S.G. Antibacterial and immunomodulatory activity of silver nanoparticles on a model of experimental mouse tuberculosis. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya = Applied Biochemistry and Microbiology.* 2020; 56 (2): 190–197. [In Russian]. doi: 10.31857/S0555109920020087
23. Шкиль Н.Н., Нефедова Е.В. Влияние антибиотиков и наночастиц серебра на изменение чувствительности *E. coli* к антибактериальным препаратам. *Сиб. вестн. с.-х. науки.* 2020; 50 (2): 84–91. doi: 10.26898/0370-8799-2020-2-10
- Shkil N.N., Nefedova E.V. Influence of antibiotics and silver nanoparticles on changes in the sensitivity of *E. coli* to antibacterial drugs. *Sibirskiy vestnik sel'skhozaystvennoy nauki = Siberian Herald of Agricultural Science.* 2020; 50 (2): 84–91. [In Russian]. doi: 10.26898/0370-8799-2020-2-10
24. Vazquez-Muñoz R., Meza-Villezcás A., Fourrier P.G.J., Soria-Castro E., Juárez-Moreno K., Gallego-Hernández A.L., Bogdanchikova N., Vazquez-Duhalt R., Huerta-Saquero A. Enhancement of antibiotics antimicrobial activity due to the AgNPs impact on the cell membrane. *PLoS ONE.* 2019; 14 (11): e0224904. doi: 10.1371/journal.pone.0224904
25. Guerra J.D., Sandoval G., Patron A., Avalos-Borja M., Pestryakov A., Garibo D., Susarrey-Arce A., Bogdanchikova N. Selective antifungal activity of silver nanoparticles: A comparative study between *Candida tropicalis* and *Saccharomyces boulardii*. *Colloid and Interface Science Communications.* 2020; 37: 100280. doi: 10.1016/j.colcom.2020.100280
26. Valenzuela-Salas L.M., Blanco-Salazar A., Perrusquía-Hernández J.D., Nequiz-Avedaño M., Mier-Maldonado P.A., Ruiz-Ruiz B., Campos-Gallegos V., Arellano-García M.E., García-Ramos J.C., Pestryakov A., Villarreal-Gómez L.J., Toledano-Magaña Y., Bogdanchikova N. New protein-coated silver nanoparticles: characterization, antitumor and amoebicidal activity, antiproliferative selectivity, genotoxicity and biocompatibility evaluation. *Pharmaceutics.* 2021; 13 (1): 65. doi: 10.3390/pharmaceutics13010065
27. Рачковская Л.Н., Лetyагин А.Ю., Бурмистров В.А., Королев М.А., Гельфонд Н.Е., Бородин Ю.И., Коненков В.И. Модифицированные сорбенты для практического здравоохранения. *Сиб. науч. мед. ж.* 2015; 35 (2): 47–54.
- Rachkovskaya L.N., Letyagin A.Yu., Burmistrov V.A., Korolev M.A., Gelfond N.E., Borodin Yu.I., Konenkov V.I. Modified sorbents for practical health care. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2015; 35 (2): 47–54. [In Russian].
28. Попова Т.В., Толстикова Т.Г., Лetyагин А.Ю., Рачковская Л.Н. Исследование аллергогенных свойств нового серебросодержащего тонкодисперсного сорбента. *Сиб. науч. мед. ж.* 2016; 36 (2): 24–28.
- Popova T.V., Tolstikova T.G., Letyagin A.Yu., Rachkovskaya L.N. Investigation of the allergenic properties of a new silver-containing fine-dispersed sorbent. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2016; 36 (2): 24–28. [In Russian].
29. Попова Т.В., Толстикова Т.Г., Лetyагин А.Ю., Рачковская Л.Н., Бурмистров В.А. Экспериментальное исследование показателей гемодинамики при парентеральном введении серебросодержащего тонкодисперсного сорбента. *Хим.-фармац. ж.* 2016; 50 (3): 16–19.
- Popova T.V., Tolstikova T.G., Letyagin A.Yu., Rachkovskaya L.N., Burmistrov V.A. Experimental study of hemodynamic parameters during parenteral administration of a silver-containing fine sorbent. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2016; 50 (3): 16–19. [In Russian].
30. Рачковская Л.Н., Попова Т.В., Лetyагин А.Ю., Толстикова Т.Г., Корольков М.А., Богдanchikova Н., Пестряков А.Н., Котлярова А.А., Бурмистров В.А., Коненков В.И. Silver containing sorbents: Physicochemical and biological properties. *Resource-Efficient Technologies.* 2016. 2 (2): 43–49. doi: 10.1016/j.reffit.2016.06.001
31. Попова Т.В., Карабинцева Н.О., Рачковская Л.Н., Толстикова Т.Г., Котлярова А.А., Лetyагин А.Ю. Возможности создания полифункционального серебросодержащего препарата с детоксикационным эффектом. *Фармация и фармакол.* 2017; 5 (3): 242–253. doi: 10.19163/2307-9266-2017-5-3-243-253
- Popova T.V., Karabintseva N.O., Rachkovskaya L.N., Tolstikova T.G., Kotlyarova A.A., Letyagin A.Yu. The possibilities of creating a multifunctional silver-containing drug with a detoxifying effect. *Farmatsiya i farmacologiya = Pharmacy and Pharmacology.* 2017; 5 (3): 242–253. [In Russian]. doi: 10.19163/2307-9266-2017-5-3-243-253
32. Borrego B., Lorenzo G., Mota-Morales J.D., Almanza-Reyes H., Mateos F., López-Gil E., de la Llosa N., Burmistrov V.A., Pestryakov A.N., Brun A., Bogdanchikova N. Potential application of silver nanoparticles to control the infectivity of Rift Valley fever virus *in vitro* and *in vivo*. *Nanomedicine.* 2016; 12 (5): 1185–1192. doi: 10.1016/j.nano.2016.01.021
33. Bogdanchikova N., Vázquez-Muñoz R., Huerta-Saquero A., Pena-Jasso A., Aguilar-Uzcanga G., Picos-Díaz P.L., Pestryakov A., Burmistrov V., Martynuk O., Luna-Vazquez-Gomez R., Almanza H. Silver

- nanoparticles composition for treatment of distemper in dogs. *International Journal of Nanotechnology*. 2016; 13 (1–3): 227–237. doi: 10.1504/IJNT.2016.074536
34. Бурмистров В.А., Бурмистров А.В. Биосеребро – здоровью добро! Новосибирск, 2014. 140 с.
- Burmistrov V.A., Burmistrov A.V. BioSilver – good for health! Novosibirsk, 2014. 140 p. [In Russian].
35. Moreno K.O., Mejía-Ruiz C.H., Herrera F.D., Díaz F., Reyna-Verdugo H., Re A.D., Vazquez-Felix E.F., Sánchez-Castrejón E., Mota-Morales J.D., Pestryakov A., Bogdanchikova N. Effect of silver nanoparticles on metabolic rate, hematological response and survival of juvenile white shrimp *Litopenaeus vannamei*. *Chemosphere*. 2017; 169: 716–724. doi: 10.1016/j.chemosphere.2016.11.054
36. Romo-Quiñonez C.R., Álvarez-Sánchez A.R., Álvarez-Ruiz P., Chávez-Sánchez M.C., Bogdanchikova N., Pestryakov A., Mejía-Ruiz C.H. Evaluation of a new Argovit as antiviral agent included in feed to protect the shrimp *Litopenaeus vannamei* against White Spot Syndrome Virus infection. *PeerJ*. 2020; 8: e8446. doi: 10.7717/peerj.8446
37. Миронова Т.Е., Афонюшкин В.Н., Козлова Ю.Н., Бобикова А.С., Коптев В.Ю., Черепушкина В.С., Сигарева Н.А., Колпаков Ф.А. Изучение защитных эффектов вирусцидных препаратов на модели коронавирусной пневмонии. *Вет. и кормление*. 2020; (7): 35–38. doi: 10.30917/АТТ-ВК-1814-9588-2020-7-10
- Mironova T.E., Afonyushkin V.N., Kozlova Yu.N., Bobikova A.S., Koptev V.Yu., Cherepushkina V.S., Sigareva N.A., Kolpakov F.A. Study of the protective effects of virocidal drugs on a model of coronavirus pneumonia. *Veterinariya i kormleniye = Veterinary and Feeding*. 2020; (7): 35–38. [In Russian]. doi: 10.30917/АТТ-ВК-1814-9588-2020-7-10
38. Носенко Н.А., Солошенко В.А., Гомбоев Д.Д., Мерзлякова О.Г., Чегодаев В.Г., Егоров С.В., Рогачев В.А., Магер С.Н., Коптев В.Ю., Леонова М.А., Скрябин В.А., Чиркин А.П., Михайлов Ю.И., Бурмистров В.А., Бурмистров А.В. Применение наносеребра в рационах сельскохозяйственных животных: научные рекомендации. Новосибирск: СФНЦА РАН, 2020. 90 с.
- Nosenko N.A., Soloshenko V.A., Gomboev D.D., Merzlyakova O.G., Chegodaev V.G., Egorov S.V., Rogachev V.A., Mager S.N., Koptev V.Yu., Leonova M.A., Skryabin V.A., Chirkin A.P., Mikhailov Yu.I., Burmistrov V.A., Burmistrov A.V. Application of nanosilver in the diets of agricultural animals: scientific recommendations. Novosibirsk: SFNCARAS, 2020. 90 p. [In Russian].

Сведения об авторах:

Василий Александрович Бурмистров, к.х.н., ORCID: 0000-0002-7351-434X, e-mail: vector-vita@ngs.ru
Нина Евгеньевна Богданчикова, к.х.н., ORCID: 0000-0003-0929-3535, e-mail: nina@cnyun.unam.mx
Арсентий Оникович Гюсан, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-8792-5021, e-mail: gujsan@mail.ru
Белла Барадиновна Ураскулова, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1596-0410, e-mail: uraskulova_bella@mail.ru
Орасио Альманса-Рейес, ORCID: 0000-0002-1874-3975, e-mail: almanzareyes@hotmail.com
Марта Альварардо-Вера, ORCID: 0000-0003-2272-5427, e-mail: martha.alvarado24@gmail.com
Измаэль Пласенсия-Лопес, проф., ORCID: 0000-0003-2860-1417, e-mail: pismael76@gmail.com
Алексей Николаевич Пестряков, д.х.н., проф., ORCID: 0000-0002-9034-4733, e-mail: pestryakov2005@yandex.ru
Любовь Никифоровна Рачковская, к.х.н., ORCID: 0000-0001-9622-5391, e-mail: noolit@niikel.ru
Андрей Юрьевич Летыгин, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-9293-4083, e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru

Information about the authors:

Vasily A. Burmistrov, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0002-7351-434X, e-mail: vector-vita@ngs.ru
Nina E. Bogdanchikova, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0003-0929-3535, e-mail: nina@cnyun.unam.mx
Arsentiy O. Gyusan, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-8792-5021, e-mail: gujsan@mail.ru
Bella B. Uraskulova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1596-0410, e-mail: uraskulova_bella@mail.ru
Horacio Almanza-Reyes, ORCID: 0000-0002-1874-3975, e-mail: almanzareyes@hotmail.com
Marta Alvarado-Vera, ORCID: 0000-0003-2272-5427, e-mail: martha.alvarado24@gmail.com
Izmael Plascencia-Lopez, professor, ORCID: 0000-0003-2860-1417, e-mail: pismael76@gmail.com
Alexey N. Pestryakov, doctor of chemical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-9034-4733, e-mail: pestryakov2005@yandex.ru
Lubov N. Rachkovskaya, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0001-9622-5391, e-mail: noolit@niikel.ru
Andrey Yu. Letyagin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-9293-4083, e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru

Поступила в редакцию 07.06.2021

После доработки 16.06.2021

Принята к публикации 30.07.2021

Received 07.06.2021

Revision received 16.06.2021

Accepted 30.07.2021