

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra veterinárních disciplín



Stříbro a jeho potenciální využití ve veterinární medicíně

Bakalářská práce

Autor práce: Bušáková Eliška

Vedoucí práce: doc. MVDr. Radko Rajmon, Ph.D.

© 2016 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Stříbro a jeho potenciální využití ve veterinární medicíně" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne 15.4.2016

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala panu doc. MVDr. Radko Rajmonovi, Ph.D. za vedení a příjemnou spolupráci při tvorbě této bakalářské práce a také mému otci Ing. Zdeňku Bušákovi, který mi poskytl řadu cenných materiálů a informací.

Stříbro a jeho potenciální využití ve veterinární medicíně

Souhrn

V dnešní humánní i veterinární medicíně přes jejich vyspělost stále existují oblasti, kde dostupné medikamenty a přístupy nejsou dostatečné. Velikým problémem se stává především vzrůstající rezistence patogenů vůči užívaným léčivům a jejich vedlejší účinky. Řešením by mohlo být využití stříbra, které vykazuje silné antimikrobiální účinky. Dnes jeho aplikace není příliš rozšířená, existuje však řada výzkumů a experimentů, které se zabývají jeho účinky na viry a bakterie, ale také jeho chováním vůči živým organismům. Tato práce je shrnuje a srovnává s cílem nalézt potenciál využití stříbra ve veterinární medicíně. Tyto studie ukazují, že stříbro potenciálně nabízí celou řadu možností využití, nejprve je však nutné nalézt odpověď na otázku možných vedlejších účinků a objevit z rozličných forem stříbra tu, která bude požadavkům veterinární medicíny vyhovovat nejvíce.

Klíčová slova: stříbro, nanotechnologie, antimikrobiální, veterinární medicína, mikrobiální rezistence

Silver and its use in veterinary medicine

Summary

Nowadays, inspite of the advanced level of human and veterinary medicine, there are still some areas where available drugs and approaches are not sufficient. It is particularly the increasing resistance of pathogens to used drugs and their side effects that are becoming a serious problem. Having strong antimicrobial effects, silver could be the solution. Its application is not prevalent these days, yet there are many research studies and experiments dealing with its effects on bacteria and viruses, but also with its impact on living organisms. This thesis summarizes and compares them in order to find potential use of silver in veterinary medicine. These studies show that silver may offer a variety of application. However, at first it is necessary to answer the question of potential side effects and to find the right form of silver among various choices that would be the most convenient for the requirements of veterinary medicine.

Keywords: silver, nanotechnology, antimicrobial, veterinary medicine, microbial resistance

Obsah

1 Úvod.....	7
2 Cíl práce	8
3 Literární rešerše	9
3.1 Problémy dnešní medicíny	9
3.2 Stříbro	11
3.2.1 Formy stříbra.....	12
3.2.1.1 Soli.....	12
3.2.1.2 Nanostříbro	12
3.2.1.3 Koloidní stříbro	13
3.2.1.4 Iontové stříbro	14
3.3 Využití stříbra.....	15
3.3.1 Historie.....	15
3.3.2 Využití antiseptických vlastností stříbra v průmyslu.....	15
3.3.3 Medicínské využití.....	16
3.3.4 Veterinární využití	18
3.4 Mechanismus účinku	24
3.5 Vedlejší účinky užívání stříbra	27
3.5.1 Hromadění stříbra ve vnitřních orgánech	28
3.5.2 Narušení střevní mikroflory.....	29
3.5.3 Argyrie	29
3.5.4 Cytotoxicita.....	30
3.6 Potenciální využití stříbra ve veterinární medicíně	31
3.6.1 Jako desinfekce	32
3.6.2 Vnější ošetření	32
3.6.3 Vnitřní užití.....	32
4 Závěr.....	34
5 Zdroje.....	35

1 Úvod

V dnešní době je zdravotnictví rozvinuto natolik, že dokáže úspěšně léčit většinu chorob. Trh je doslova zaplaven nepřehledným množstvím antibiotik, antivirotik, antimykotik, přípravků na tlášení bolesti či zmírnění příznaků nemoci, potravinových doplňků, se kterými můžeme nemocem předcházet, léčivých mastí, gelů, tablet, kapek, čípků, injekcí... Lékárny dnes navíc stojí, s trochou nadsázky, na každém rohu a jejich počet rok od roku roste. Je tedy nasnadě domnívat se, že z hlediska zdravotní péče zažíváme nejlepší dobu v historii lidstva - ve vyspělých zemích jsme vymýtili choroby, na které se dříve běžně umíralo, takže každou zdravotní obtíž dokážeme odstranit nebo alespoň zmírnit.

Ruku v ruce s humánní medicínou, snad jen trochu pozvolnějším tempem, vzkvétá také medicína veterinární. S rozvojem oborů jako virologie, mikrobiologie či parazitologie nebo chirurgie se možnosti veterinární medicíny stále rozrůstají, což je dnes důležité nejen pro chovatele zájmových zvířat, ale také pro chov zvířat hospodářských, kde je vyvíjen čím dál větší tlak na užítkovost, která mimo jiné úzce souvisí právě s veterinární péčí.

Mince však má dvě strany a ani zde na sebe komplikace a negativní dopady nenechaly dlouho čekat. Velikým a často diskutovaným problémem poslední doby je vzrůstající antimikrobiální rezistence vůči užívaným léčivům. Znepokojivé je také množství vedlejších účinků, které jsou s užíváním léčiv spjaty. I přes vyspělost dnešního zdravotnictví také stále existuje množství nemocí, které klasická medicína vyléčit nedokáže. To jsou zřejmě hlavní důvody, proč dnes stále více lidí hledá další, alternativní způsoby léčby. To se týká lékařské i veterinární medicíny. Leč mohlo by se to zdát překvapivým, stříbro potenciálně nabízí efektivní řešení většiny těchto problémů.

„Již na rozhraní 70. a 80. let vědci v řadě zemí zjistili, že mnohé patogenní bakteriální kmeny se dovedou enzymaticky rychle vyvíjet a měnit, čímž se stávají proti antibiotikům značně nebo i naprosto odolnými. Antibiotika jim tedy nejen neublíží, ale sama svými vedlejšími účinky působí organismu vážné škody... Naproti tomu studie s koloidním stříbrem ukázaly, že většina bakterií a virů nedokáže proti němu vyvinout sebeobranný mechanismus.“ (Kessler, 1999).

2 Cíl práce

Cílem práce je zpracování dostupných literárních poznatků na dané téma; popsat limity a problémy dnešní veterinární medicíny, zejména mikrobiální rezistence a vedlejších účinků léčiv. Po stručné charakteristice stříbra obecně a srovnání různých jeho forem si práce za hlavní cíl klade nalézt potenciál využití stříbra ve veterinární medicíně, k čemuž využije dostupné literární zdroje včetně klinických studií a experimentů zabývajících se mechanismem účinku stříbra na patogeny, jeho vlivem na živé organismy a jeho využitím v medicíně, které shrne a srovná. Cílem je tedy s odkazem na uvedené výzkumy, experimenty a vědecké práce nastínit možnosti aplikace stříbra ve veterinární medicíně.

3 Literární rešerše

3.1 Problémy dnešní medicíny

Problémem, který provází užívání farmak, jsou jejich vedlejší účinky. Některé jsou závažné více a některé méně, ale rozhodně jsou neoddelitelnou součástí dnešních léků. Nežádoucím účinkem léčivého přípravku se rozumí taková odezva, která je nepříznivá a nezamýšlená. Rozdělit by se daly do několika kategorií. Jednou z nich jsou toxické účinky. Na ty může organismus reagovat lokální bolestivostí, ale také nekrózou až selháváním orgánů. Dalším, relativně častým, nežádoucím účinkem léčiv, konkrétně antibiotik, je narušení normální mikrobiální flory, což hrozí především při podání antibiotik širokospektrých.

Státní úřad pro kontrolu léčiv (2015) uvádí statistiku za rok 2014: „Z celkového počtu 2 471 hlášení bylo 2 193 závažných, tj. 88,7 %, 278 bylo nezávažných, tj. jen 11,3 %. U závažných nežádoucích účinků byla v 707 případech nutná hospitalizace pacienta. V 89 případech došlo v souvislosti s nežádoucím účinkem k úmrtí...“

Zřejmě by tedy bylo na místě pečlivě zvažovat, kdy je užívání farmak opravdu nutné a kdy bychom se bez nich obešli nebo je mohli nahradit nějakou alternativou například z přírodní medicíny. Ostatně nejsou to pouze nežádoucí účinky, kvůli kterým se k alternativám léčby obrací čím dál více lidí, dalším závažným, ne-li závažnějším, problémem dnešní medicíny, a to jak humánní tak veterinární, je stále se zvyšující antimikrobiální rezistence.

Antimikrobiální rezistence – slovní spojení, které je dnes skloňováno ve všech pádech. Stala se totiž jedním z velkých problémů dnešní medicíny. Je to rezistence mikroorganismů vůči antimikrobiálním přípravkům, vůči kterým byly dříve citlivé. Objevuje se, když mikroorganismus zmutuje nebo získá rezistentní gen. Rezistentní organismy (bakterie, viry, houby, protozoa a parazité) jsou schopné odolat útokům antimikrobiálních přípravků, jako jsou antibiotika, antivirotika apod., takže se standardní léčba stává neefektivní a infekce přetrvává a může se šířit dál.

Od doby zavedení penicilinu ve 40. letech 20. století se stala antimikrobiální léčiva zásadní součástí léčby mnoha mikrobiálních infekcí u lidí a zvířat. Kromě léčby infekčních nemocí a infekcí spojených se zdravotní péčí jsou antimikrobiální léčiva nesmírně důležitá pro snižování rizika komplikací při lékařských zásazích. Dále se používají ve veterinární medicíně a pro jiné, průmyslové, účely (např. pro dezinfekci a konzervaci, jako potravinářské

přídavné látky a doplňkové látky do krmiv). Dnes jsou tyto způsoby použití vážně ohroženy vznikem a šířením mikrobů, které jsou rezistentní vůči dostupným lékům a snižují účinnost dotyčných léčiv při léčbě infekce. Tato rezistence je přirozeným biologickým jevem, který však umocňuje řada faktorů. Vznik a šíření rezistentních mikroorganismů urychluje nevhodné používání antimikrobiálních léčiv v humánní a veterinární medicíně, jejich používání pro jiné než terapeutické účely a také znečištění životního prostředí antimikrobiálními látkami (Evropská komise, 2011).

Důsledky jsou závažné. Skupina bakterií schopných odolávat lékům má každoročně na svědomí přibližně 25 000 lidských životů. Dále představuje antimikrobiální rezistence zvláště závažnou hrozbu ve zdravotnickém prostředí, kde se vyskytují infekce získané při pobytu v nemocnici nebo jiném zdravotnickém zařízení. Odhaduje se, že každý rok získají přibližně 4 miliony pacientů v EU infekci spojenou se zdravotní péčí. Velikým problémem se mikrobiální rezistence stává také v medicíně veterinární. Běžné bakterie způsobující např. průjem nebo respirační infekce u několika zvířecích druhů se staly rezistentnějšími vůči běžně používaným veterinárním antimikrobiálním látkám a zvyšují utrpení a úmrtnost zvířat a v konečném důsledku způsobují ztráty produkce a dodatečné náklady a zvyšují riziko nemoci z povolání pro chovatele zvířat (Evropská komise, 2011).

„Ve veterinárním odvětví byla zavedena spolupráce mezi zúčastněnými stranami (odvětví zdraví zvířat, veterináři a zemědělci) na podporu uvážlivého používání antimikrobiálních látek. Kromě toho mezinárodní organizace, veterinární asociace i členské státy zpracovaly obecné zásady používání antimikrobiálních látek. Některé členské státy zavedly také různá opatření, včetně legislativních, na podporu vhodného používání antimikrobiálních látek. Mezi členskými státy však existují značné rozdíly při prodeji antimikrobiálních látek, které nelze vysvětlit postupy při chovu hospodářských zvířat. Navíc vzrůstají obavy ohledně používání antimikrobiálních látek, které jsou životně důležité pro lidský organismus, ve veterinárním odvětví.“ (Evropská komise, 2011).

Kromě kontroly a snížení užívání antimikrobiálních látek je zároveň důležité pátrat po alternativách léčby. Často se tak lidé vrací, a to jak v případě medicíny humánní tak veterinární, k široké paletě možností, které nabízí přírodní produkty. Dnes jsou horlivě objevovány další a další „novinky“ a dá se říci, že trh je jimi doslova zaplaven. Obvykle se však jedná o věci, které jsou známé třeba i tisíce let a dnes jsou znovu nalézány a podrobovány výzkumům.

Podobně je tomu i v případě stříbra. Nejen velmi rychlý rozvoj nanotechnologií dnes otevírá dříve nevídané možnosti. Konkrétně stříbrné nanočástice (AgNPs) získaly mezi vědci a odborníky velikou pozornost. Stříbro bylo pro své antiseptické a antimikrobiální účinky a nízkou cytotoxicitu již dávno využíváno proti nejrozličnějším chorobám (Biel et al., 2011).

Nanočástice jsou dnes zkoumány jako funkční alternativa antibiotik a zdá se, že mají vysoký potenciál vyřešit problém stále rostoucí bakteriální rezistence (Rai et al., 2012).

3.2 Stříbro

Stříbro je ušlechtilý kov bílé barvy, používaný člověkem již od starověku. Vyznačuje se výbornou elektrickou a tepelnou vodivostí. V přírodě se vyskytuje ve dvou stabilních izotopech. Nalezneme ho především v sulfidických rudách, ale protože se snadno ze svých sloučenin vyredukuje, nachází se někdy společně s nimi v ryzí formě. V zemské kůře je relativní výskyt stříbra 0,08 ppm (tedy 0,08 g na 1tunu zemské kůry), čímž se přirozeně dostává také do potravin na ní pěstovaných a v malém množství se tak dostává do jídelníčku nám i zvířatům. „Již prostřednictvím stravy získáváme denně až 90 mikrogramů stříbra a nejvyšší přípustné hodnoty u pitné vody se v Německu pohybují u 100 mikrogramů na litr a v USA u poloviny. Z pitné vody je organismem přijato asi 10 procent v ní obsaženého stříbra.“ (Pies et Reinelt, 2012).

Co se týče koncentrace stříbra v lidském těle, vědci zjistili následující hodnoty:

- krev: méně než 2,3 mikrogramů na litr
- urina: méně než 2 mikrogramy denně
- játra: méně než 0,05 mikrogramů na gram tkáně
- ledviny: méně než 0,05 mikrogramů na gram tkáně
- lidská tkáň: asi 10 nanogramů na jeden gram

(Pies et Reinelt, 2012)

3.2.1 Formy stříbra

3.2.1.1 Soli

Snaha využít antimikrobiálních vlastností solí se objevuje už daleko v historii, kde se užívaly i vnitřně. Jak se později ukázalo, konzumace stříbrných solí s sebou nese zdravotní rizika. Právě dřívější vnitřní užívání solí stříbra může být jedním z důvodů dnešních obav z využití stříbra k léčebným účelům. Jak uvádí Pies et Reinelt (2012): „Z minulosti pocházejí rovněž i různé zátěže, protože dříve bylo velmi nekriticky s koloidním stříbrem zacházeno a často byly využívány soli a proteiny stříbra, které rovněž i díky vysoké koncentraci stříbra mohly vést k argyrii.“

Využití solí stříbra dnes patří především průmyslu, kde mohou být využiti jejich vlastnosti včetně těch antimikrobiálních, v lékařství se s nimi setkáváme zejména při antimikrobiální úpravě materiálů či povrchů, ale také se jich využívá například při výrobě textilií a gelů k léčbě popálenin.

3.2.1.2 Nanostříbro

Ze všech forem stříbra, které se využívají pro léčebné účely, jsou právě jeho nanočástice v dnešní době nejvíce podrobovány výzkumům a experimentům, neboť samotný obor nanotechnologie se velmi rychle vyvíjí. Nanočástice jsou svými vlastnostmi unikátní, neboť neodpovídají ani „klasické“ fyzice, ani fyzice kvantové. Stříbrné nanočástice mívají velikost 20-100 nanometrů a na jejich vlastnostech se podílí celá řada faktorů. Ve vyvíjených nanotechnologických aplikacích hraje významnou roli velikost používaných nanočástic, dále jejich morfologie, stabilita, stav povrchu z hlediska fyzikálního (např. elektrický náboj) i chemického (modifikace povrchu). Cílená příprava nanočástic stříbra požadovaných vlastností však zdaleka není vyřešeným úkolem současného materiálového výzkumu, čemuž odpovídá i rostoucí počet publikací na toto téma. (Kvítek et al., 2009).

Vlastnosti AgNPs jsou ovlivněny hlavně tvarem a velikostí nanočástic, ale důležitým faktorem jsou také podmínky při syntéze. Proto je nutné vědět, jakým způsobem byly použité nanočástice vytvořeny a ne jen jejich rozměr a tvar, aby byla zachována reprodukovatelnost jednotlivých experimentů (Tilaki et al., 2006).

V současné době se používají dva hlavní způsoby výroby AgNPs. Jsou to techniky top-down, kdy se fyzikálními postupy vytvářejí stále menší částice z většího celku a bottom-up techniky, kdy se chemickými metodami agregují jednotlivé atomy až

na požadovanou velikost, a které momentálně převažují při syntéze AgNPs (Tolaymat et al., 2009).

Dnes se však dostává do popředí také jiný, ekologičtější, způsob výroby AgNPs: tzv. green synthesis. Metody green synthesis v poslední době převažují nad klasickými chemickými metodami. Je to hlavně díky tomu, že jsou oproti nim levnější a lépe reprodukovatelné, protože se zde nemusejí používat drahé a nebezpečné látky. Spojení green synthesis metod a nanotechnologie vedlo ke vzniku nanobiotechnologie jako hlavního prostředku ke tvorbě nanočástic (Prasad et al., 2013).

K výrobě se mohou používat i živé organismy jako bakterie, houby nebo rostliny a každý tento systém má vlastní výhody oproti klasickým metodám (Ramamurthy et al., 2013).

Publikované výsledky studia antibakteriální aktivity nanočástic stříbra ukazují mimo jiné na fakt, že antibakteriální aktivita je silně závislá na velikosti nanočástic a vzrůstá s poklesem jejich rozměru (Panacek et al., 2003) a rovněž tak se ukazuje, že mimo rozměr hraje významnou roli i morfologie nanočástic – nejvyšší aktivitu vykazují nanočástice tvaru komolého trojbokého jehlanu (Pal, 2007).

3.2.1.3 Koloidní stříbro

Koloidní stříbro je tekutou disperzí elementárního stříbra. Disperze je směs dvou v sobě nerozpustných látek, které spolu netvoří žádné chemické spojení. Koloidní stříbro je tedy elementární stříbro velmi jemně rozptýlené v destilované vodě. Slovo „koloidní“ vypovídá o velikosti rozptýlených částic, která se pohybuje od 1 mikrometru po pár nanometrů. Koloidní stříbro vyrobené pomocí generátoru stříbra je složeno z cca 15 atomů a jeho průměr se pohybuje do 5 nm (Pies et Reinelt, 2012).

Výroba je dnes snadná, na trhu lze zakoupit několik typů generátoru, se kterými pak mohou uživatelé vyrábět koloidní stříbro sami doma – kvalita výsledného produktu se může různit v závislosti na konkrétním typu přístroje, protože výrobní procesy se v různých bodech více či méně odlišují. Obecný postup výroby koloidního stříbra využívá elektrolýzy, kdy jsou stříbrné elektrody ponořeny do destilované vody a za dlouhodobého působení velmi nízkého elektrického proudu se do vody uvolňují koloidní částice stříbra a jeho ionty (Pies et Reinelt, 2012).

U koloidního stříbra měříme koncentraci v částicích na milion neboli ppm, odvozeně z anglického výrazu „parts per milion“. Ppm označuje počet částic účinné látky na milion částic nosné látky. U pevných látek jsou to váhové podíly, u kapalin objemové podíly.

Dle mezinárodní nomenklatury (SI-systém) by měla být koncentrace v gramech na tunu (g/t). U koloidního stříbra o koncentraci 1 ppm je tedy poměr 1 gram stříbra na 1 tunu neboli 1000 litrů vody (Pies et Reinelt, 2012).

Koloidní stříbro bohužel nebylo dostatečně podrobena seriózním výzkumům. Přestože se zdá, že spolehlivě pomáhá spoustě lidem po celém světě (dnes i v historii) a že vedlejší účinky koloidního stříbra prakticky neexistují, což se o klasických léčivech říci rozhodně nedá, popularita tohoto přípravku je nízká.

3.2.1.4 Iontové stříbro

Studie, které by se zabývaly výrobou a využitím čistě iontové formy stříbra – tedy například disperzí kationtů Ag v destilované vodě, k dispozici nejsou. O stříbrných iontech tedy mluvíme jako o součásti jiného přípravku, třeba výše zmíněného koloidního stříbra, jehož jsou přirozeně součástí, nebo v souvislosti s jejich uvolňováním z větších částic, např. AgNPs, kde zřejmě sehrávají důležitou roli v jejich antimikrobiální aktivitě.

Studie Kvítka et al. (2009), zabývající se různými možnostmi modifikace povrchu AgNPs, poskytuje srovnání minimální inhibiční koncentrace (MIC) iontů stříbra oproti AgNPs. Výsledky tohoto experimentu popisuje tabulka 1. Minimální inhibiční koncentrace je nejmenší koncentrace antimikrobiální látky, která inhibuje růst mikroorganismu. MIC ukazuje míru rezistence mikroorganismů na antimikrobiální látky, a tedy je základní mírou účinku antimikrobiálního činidla. Experiment se zaměřuje na objevení takového způsobu povrchové úpravy AgNPs, aby MIC byla co nejnižší. Zajímavé je, že i oproti takovým úpravám, které ze sledovaných vychází jako nejlepší, je hodnota MIC stříbrných iontů několikanásobně nižší.

testované bakteriální kmeny	MIC = minimální inhibiční koncentrace (mg/dm ³ Ag)				
	Ag ⁺	nemodifikované nanočástice	modifikované nanočástice		
			SDS	Tween 80	PVP 360
<i>Enterococcus faecalis</i>	1,69	6,75	3,38	6,75	6,75
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,69	3,38	1,69	3,38	3,38
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,84	3,38	1,69	3,38	1,69
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,84	1,69	0,84	1,69	1,69
<i>Enterococcus faecium</i>	1,69	6,75	3,38	3,38	3,38
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,69	6,75	6,75	3,38	6,75

Tab. 1: Srovnání MIC Ag⁺ a AgNPs různě modifikovaným povrchem (Kvítka et al., 2009)

3.3 Využití stříbra

3.3.1 Historie

Antibakteriální účinky stříbra zaznamenává již staroindická i arabská medicína. Ve větší míře se však využívá teprve v antickém Římě. Patricijské domy údajně uchovávaly jídlo ve stříbrných nádobách a do mléka a tekutin ukládaly stříbrné mince, čímž prodlužovaly jejich životnost. Začátkem 19. století chemici začínají vytvářet a studovat první umělé koloidy. Na přelomu 19. a 20. století se objevily první významné vědecké práce o zdravotnických aplikacích koloidního stříbra v USA, Anglii, Německu a Švýcarsku. Po první světové válce se začalo využívání koloidního stříbra ve zdravotnictví rychle šířit. Stříbro se tou dobou již využívalo jako prvotní medikace k léčbě přenosných chorob a aplikovalo se ústně, nitrožilně i nitrosvalově. Zlatou érou tohoto „léku“ bylo období mezi lety 1933 a 1939. V průběhu druhé světové války se však na trhu objevují sulfonamidy a antibiotika (penicilin, streptomycin), tedy léčiva se stejnou indikací, avšak s nižšími náklady na výrobu. Vyrábí se ve formě kapslí a později tablet, jejich dávkování je proto přesné a skladování oproti koloidnímu stříbru rozhodně méně náročné. Po válce ustupuje koloidní stříbro velmi rychle do pozadí; nadále je někde využíváno k dezinfekci pitné vody a po několik let také ve veterinární medicíně, odkud bylo antibiotiky již také téměř vytěsněno. Rychlý rozvoj farmaceutického průmyslu a zjevné výhody léčiv syntetických však nejsou jedinými důvody, proč bylo koloidní stříbro z medicíny i povědomí lidí takřka vytěsněno. Svoji roli sehrálo také to, že v průběhu 60. let 20. století se začal v mezinárodním měřítku prosazovat princip, že přírodní látky nesmí být v jejich čisté podobě patentovány jako léčiva. Na jejich prodej, výzkum ani výrobu tedy nikomu nemůže vzniknout výlučné právo, což koloidní stříbro staví mimo zájmy velkopřůmyslu (Kessler, 1999).

3.3.2 Využití antiseptických vlastností stříbra v průmyslu

Stříbro, nejvíce jeho nanočástice, dnes nachází své uplatnění v několika oblastech průmyslu. Například z příze se pletou antibakteriální ponožky, které odstraňují zápach, působí proti plísním a pozitivně ovlivňují hojení drobných poranění. Tyto ponožky je dokonce možné zakoupit na našem trhu. Další použití je možné při výrobě prádla spodního a funkčního, triček, vložek do bot, kapesníků, povlečení... Firma Samsung používá nanočástice stříbra na plastových plochách svých ledniček, mikrovlnných trub pro zabránění tvorby plísní

a množení bakterií. Hojně se ho začíná využívat také při výrobě dezinfekčních prostředků, tělových krémů, zubních kartáčků, past a šampónů. Pro domácnosti jsou pak vyráběny nejrůznější čisticí prostředky, nátěrové hmoty, povrchy s antimikrobiální povrchovou úpravou, vodovodní kohoutky, vzduchové filtry apod.

3.3.3 Medicínské využití

Zdá se, že zájem o stříbro na vědeckém poli dnes pomalu roste a jeho další možné využití zkoumá řada vědců, za což stříbro vděčí především rychlému rozvoji nanotechnologií, které objevují jeho unikátní vlastnosti. Obecně by se jeho využití dalo dělit na využití dezinfekční, aplikaci vnější a užití vnitřní.

Dezinfekčních vlastností stříbra využívá léčebný průmysl u několika výrobků. Na českém trhu můžeme koupit například výrobek Sanosil super 25 Ag, což je dezinfekční prostředek s obsahem stříbra, který je účinný proti bakteriím, virům, kvasinkám, plísním a bakteriálním endosporám (Sanosil). Dezinfekčních účinků stříbra je dále ve zdravotnictví využíváno například při výrobě katetrů, zubních či kostních náhrad.

Další širokou oblastí, kde stříbro využíváme, je jeho vnější aplikace. Stříbro je velmi nápomocné třeba i při léčbě popálenin. Jedním z výrobků využívaných při léčbě popálenin, který se u nás využívá, je Aquacel Ag, jehož aplikace je zachycena na obrázku 1. Aquacel Ag je hydrofilní netkaná textilie obsahující ionty stříbra. Vyznačuje se velkou absorpční schopností a antibakteriálními účinky. Vyrábí se ve třech rozměrech, takže jedním kusem můžeme krýt souvisle poměrně rozsáhlé plochy (Dočekalová, 2011).



Obr. 1: Ošetření rozsáhlých popálenin Aquacelem Ag (Dočekalová, 2011)

Pies et Reinelt (2012), kteří ve své knize mimo jiné shrnují poznatky a zkušenosti lidí, užívajících koloidní stříbro, které získali rozsáhlou dotazníkovou akcí, uvádí celou řadu kožních onemocnění, která dotazovaní úspěšně vyléčili pomocí koloidního stříbra jeho přímou aplikací na rány (potírání, přikládání namočených tampónů, postříkem, ...). Bohužel k těmto informacím nelze přistupovat s takovou důvěrou, jako například k vědeckým experimentům, ale na druhou stranu by neměly být přehlíženy. Úspěšná léčba je popsána například u akné vulgaris, atopického ekzému, gangrény, bradavic, pásového oparu, kožní plísně a mnohých dalších kožních onemocnění. Autoři uvádí také několik onemocnění očí, která dotázaní lidé úspěšně vyléčili aplikací (kapáním) koloidního stříbra. Jsou to například zánět spojivek, ječné zrno, zánět okraje očních víček či zánět slzného vaku.

Nejméně známou a především nejméně prostudovanou oblastí využití stříbra je jeho užívání vnitřní. K dispozici jsou zkušenosti spousty lidí, kteří užívají koloidní stříbro a úspěšně tak léčí velké množství nemocí – s trochou nadsázkou všechny nemoci. Úspěšné je například v boji s nejrůznějšími onemocněními dýchacích cest, konkrétně například s bronchitidou, chřipkovou infekcí, se zánětem mandlí či hrtanu, kašlem, zánětem hrtanové příklopky, angínou ale dokonce i s černým kašlem nebo zápalom plic. Popsáno je i několik případů takovýchto onemocnění, kdy se nemocný uzdravil díky užívání koloidního stříbra, přestože předchozí konvenční léčba byla dlouhodobě neúspěšná z důvodu rezistence patogenu. Další skupinou chorob, kde se koloidní stříbro mezi uživateli těší oblibě, jsou onemocnění urogenitálního traktu. Konkrétně například zánět močového měchýře, zánět vejcovodů, zánět močové trubice, zánět pochvy, poševní plísň či poševní výtok. I zde je popsán případ, kdy koloidní stříbro bylo úspěšné v boji proti zánětu ledvinné pánvičky, proti kterému konvenční léky nezabíraly (Pies et Reinelt, 2012).

Dalším možným využitím různých forem stříbra v medicíně se zabývá řada studií. „Je zkoumána možnost povlaku kontaktních čoček v oftalmologii, v chirurgii by pak nanočásticemi mohly být ošetřeny roušky nebo pláště. V oblasti zobrazovacích metod jsou vyvíjeny nanokompozity stříbra a dendrimeru pro značení buněk nebo nanokoule s fluoreskujícím jádrem pro zobrazování buněk.“ (Wijnhoven et al., 2009).

Další studie, zabývající se možnostmi využití AgNPs při léčbě rakoviny, dochází k velmi zajímavým výsledkům: „Relativně velký povrch je schopen vázat a přenášet jiné sloučeniny, jako jsou léky, sondy, a proteiny, například ligandy, které rozpoznávají receptory cílových buněk. Vzhledem k mírně kyselému pH nádorových buněk, uvolňování iontů stříbra z AgNPs je vyšší v nádorových buňkách ve srovnání s normálními buňkami. Tak NP může

pomoci zvýšit akumulaci léčiva v nádoru a zároveň omezit hromadění u zdravých orgánů. AgNPs naložené různými chemoterapeutickými léky by tak mohly vyvolat selektivní toxicitu a zvýšit účinnost protinádorových léčiv, čímž umožnit snížení jejich dávkování.“ (Urbańska at al., 2015).

Tatáž studie také popisuje účinek samotných iontů stříbra na rakovinné buňky: „Cytostatický účinek stříbra na rakovinné buňky je výsledkem aktivní fyzikálně-chemické interakce stříbra s funkčními skupinami intracelulárních proteinů, jakož i dusíkatých bází a fosfátových skupin DNA. V naší studii podávání AgNPs způsobilo významné snížení proliferace nádorových buněk.“ (Urbańska at al., 2015).

Profesor Becker, světově renomovaný expert na biologickou elektřinu, v letech 1990-1998 provedl na univerzitních klinikách několik operací svalů, kloubů a vnitřních orgánů, při nichž po ukončení chirurgického zákroku před šitím instaloval v živé ráně stříbrné elektrody pod proudem z generátoru. Stříbro se tak uvolňovalo přímo do poraněné tkáně a doba hojení se oproti normálu zkrátila trojnásobně (Kessler, 1999).

3.3.4 Veterinární využití

Přestože se dnes stříbro ve veterinární medicíně nevyužívá příliš hojně, své místo zde pomalu (opět) nalézá. Několik ordinací ho na svých stránkách doporučuje jako alternativu. Například veterinární centrum Atevet na svých stránkách přímo uvádí: „Koloidní stříbro lze užívat vnitřně, zevně na kůži, na výplach hrdla, ústní dutiny a ostatních dutin, k výplachům pochvy a jako složku klystýru.“

Do kategorie vnějšího využití by se dala zařadit aplikace koloidního stříbra k údržbě akvárií. V roce 2003 byl v USA koloidnímu stříbru udělen patent jako léčebnému prostředku proti rozličným onemocněním akvarijských rybiček (Pies et Reinelt, 2012).

Stříbro také pomáhá při přímé aplikaci na nejrůznější rány či záněty. Jednou z firem, která se zabývá výzkumem a vývojem léčivých přípravků za využití stříbra je firma TraumaPet Ag, která na svých stránkách uvádí: „První klinické testy preparátů s obsahem takto upraveného stříbra prokázaly účinnost zejména při hojení ran a v potlačení bakteriálních i kvasinkových infekcí.“ V současné době firma TraumaPet Ag nabízí tyto výrobky:

- **TraumaPet oto Ag:** je určen k ošetření otitid. Byla prokázána jeho účinnost při bakteriální i kvasinkové infekci. Po kontrole zvukovodu a jeho vyčištění je pro optimální účinnost nutno zajistit, aby se preparát dostal přímo na povrch sliznice zvukovodu. Aplikuje se několik kapek roztoku do zevního zvukovodu, který se následně promasíruje. Aplikace se opakuje nejméně

5 dní. Vzhledem k tomu, že stříbro nevyvolává rezistence je vhodné tento preparát používat i k preventivnímu čištění uší.

- TraumaPet gel Ag: je určen pro aplikaci přímo na povrch otevřené rány, a to i kontaminované a nekrotické rány. Zde podporuje granulaci a zabraňuje primární i sekundární bakteriální infekci. Pro optimální účinnost je nutno zabránit vysychání gelu, proto je třeba takto ošetřenou ránu krýt obvazem. Převasy se doporučují podle postižení a rozsahu rány zpočátku po 12 a později po 24 hodinách. V případě, že postižené místo není možné překrýt obvazem, je potřeba zajistit, aby si pacient ránu neolizoval a gel nanášet častěji, nebo raději použít lékovou formu krému. Vysychání snižuje účinnost přípravku.
- TraumaPet cremor Ag: je krém určený k aplikaci na otevřené povrchy, které nemohou být kryty obvazem nebo na povrchové léze menšího rozsahu. Typickou indikací je ošetření zánětů v mezivrstevních prostorech, pyotraumatických dermatitid (hot spot), kožních zánětů v oblasti hlavy, ocasu, dermatitidy kožních záhybů (intertrigo). Preparát se nanáší opakovaně 2x denně, podle potřeby i častěji.

Firma TraumaPet Ag na svých stránkách také zveřejňuje klinické studie jejich přípravků a články pro odborníky včetně fotografií: „Klinické studie přípravků TraumaPet Ag probíhaly ve spolupráci s Veterinární a farmaceutickou univerzitou Brno a na několika spolupracujících veterinárních klinikách. Odborné vedení zajišťoval pan MVDr. Tomáš Fichtel, Ph.D., který již řadu let pracuje na klinice Chorob psů a koček na Veterinární a farmaceutické univerzitě Brno.“

Úspěšná aplikace těchto přípravků je zdokumentována například na kočičí rýmě. Přípravek byl nasazen po bezmála třech týdnech neúspěšného léčení konvenčními léky. „Dutina ústní stále silně bolestivá eroze již i na jazyku celé dásně, k stávající medikaci antibiotiky přidán Trauma pet oral gel dle možností majitelů potírat a v malém množství aplikovat i per os aby se dostal na kaudální část měkkého patra, po 3 dnech užívání výrazné zlepšení stavu dutiny ústní.“ (TraumaPet Ag).



Obr. 2: Kočičí rýma, stav při příjmu
(TraumaPet Ag)



Obr. 3: Stav ústní dutiny po 10 dnech
neúspěšné konvenční léčby
(TraumaPet Ag)



Obr. 4: Ke stávající medikaci přidán TraumaPet oral gel, stav 9. den po aplikaci: dutina ústní
je zcela zhojená (TraumaPet Ag)

Záněty v ústní dutině patří k častým zdravotním obtížím a jejich léčba bývá náročná. Klinické studie ukazují, že stříbro je v boji proti nim velmi úspěšné. Další fotografie ukazují úspěšnost léčby zánětu paradontu. Na obrázku 5 je zachycen stav ústní dutiny psa se zánětem paradontu. Ošetřen byl TraumaPet gelem a po sedmi dnech je již ústní dutina zcela bez zánětu, jak je vidět na obrázcích 6 a 7.



Obr. 5: Parodont u psa – masivní krvácení v oblasti zubních krčků, zánět dásně
(TraumaPet Ag)



Obr. 6 a 7: Stav po 7 dnech, mezi zuby jsou vidět zbytky TraumaPet oral gelu
(TraumaPet Ag)

Velmi dobrých výsledků stříbro dosahuje i při přímé aplikaci na rozsáhlá poranění. Další klinická studie dokumentuje ošetření devastujícího poranění končetiny psa, kde prvotní konvenční léčba nezabírá. Anamnéza: devastující poranění končetiny následkem autoúrazu.

Končetina chirurgicky ošetřena, rána kryta vlhkým obvazem. Převezky jsou prováděny denně. I přes antibiotickou medikaci a denní péči měkké tkáně končetiny postupně nekrotizují a zapáchají. Do ošetření rány byl jako součást obvazu zařazen TraumaPet gel Ag. Po první aplikaci končetina přestala zapáchat a po třetí aplikaci se zastavil postup nekrózy. Poté se rána začala postupně hojit granulační tkání a epitelizovat. Průběh hojení zachycují obrázky 8 až 11.



Obr. 8: Postupně nekrotizující povrch končetiny po chirurgickém ošetření devastujícího poranění (TraumaPet Ag)



Obr. 9: Rána krytá gelem TraumaPet (TraumaPet Ag)



Obr. 10: Rána po třetí aplikaci TraumaPet gelu (TraumaPet Ag)



Obr. 11: Rána po 18. aplikaci TraumaPet gelu (TraumaPet Ag)

Pozitivní zkušenosti s vnitřním užíváním stříbra jsou zaznamenány se stříbrem koloidním. K obecné prevenci a zvyšování imunity zvířat je možné přidávat trochu koloidního stříbra do vody, lepší však je, když je přijímáno v čisté formě. U menších zvířat je možné stříknout koloidní stříbro pomocí plastové stříkačky přímo do tlamy za horní špičáky, u větších pak přímo do krku. Použití koloidního stříbra samozřejmě nenahrazuje návštěvu veterináře! Některé mírnější obtíže sice spousta majitelů zdárně vyřeší pouze za pomoci stříbra, není-li si však dotyčný jist nebo jsou obtíže vážné, je vyhledání veterináře rozhodně nutné (Pies et Reinelt, 2012).

Majitelé, chovatelé, ale i veterináři s úspěchem využívají koloidní stříbro například k léčbě zánětu spojivek, dále také při zánětu močového měchýře nebo jako podpurná léčba při borelióze. Skvělých výsledků dosahují chovatelé a veterináři také při léčbě onemocnění způsobeném *Escherichia-coli*. U většiny zvířat je *E-coli* přirozenou součástí střevní mikroflóry a k onemocnění dochází jenom u oslabených jedinců nebo při nedodržování hygienických podmínek chovu. Protože je však v současnosti množství kmenů *E-coli* rezistentních vůči antibiotikům, je zde koloidní stříbro dobrou alternativou. Velké oblibě se koloidní stříbro těší také u majitelů psů, neboť napomáhá zbavení se zápachu z tlamy, také však dovede léčit zánět tlamy. Další skupinou nemocí, kde koloidní stříbro pomáhá, jsou nachlazení, chřipky, apod. (Pies et Reinelt, 2012).

Možností využití stříbra ve veterinární medicíně se taktéž věnuje řada studií a experimentů. Například během klinické studie s králíky byla sledována míra pooperačních komplikací při použití endoprotézy se stříbrným povrchem. V praxi dochází při těchto operacích k problémům s infekcemi až v 35 % případů. Cílem studie bylo prozkoumat antimikrobiální účinnost a možné vedlejší účinky takto upravených endoprotéz po infikování králíků bakterií *Staphylococcus aureus*. Byla sledována významně nižší míra infekce a to o 40 % oproti kontrolní skupině. Analýza koncentrace stříbra v orgánech ukázala zvýšený obsah v játrech a ledvinách, ale během této tříměsíční studie na nich nebyly pozorovány degenerativní změny (Gosheger et al., 2004).

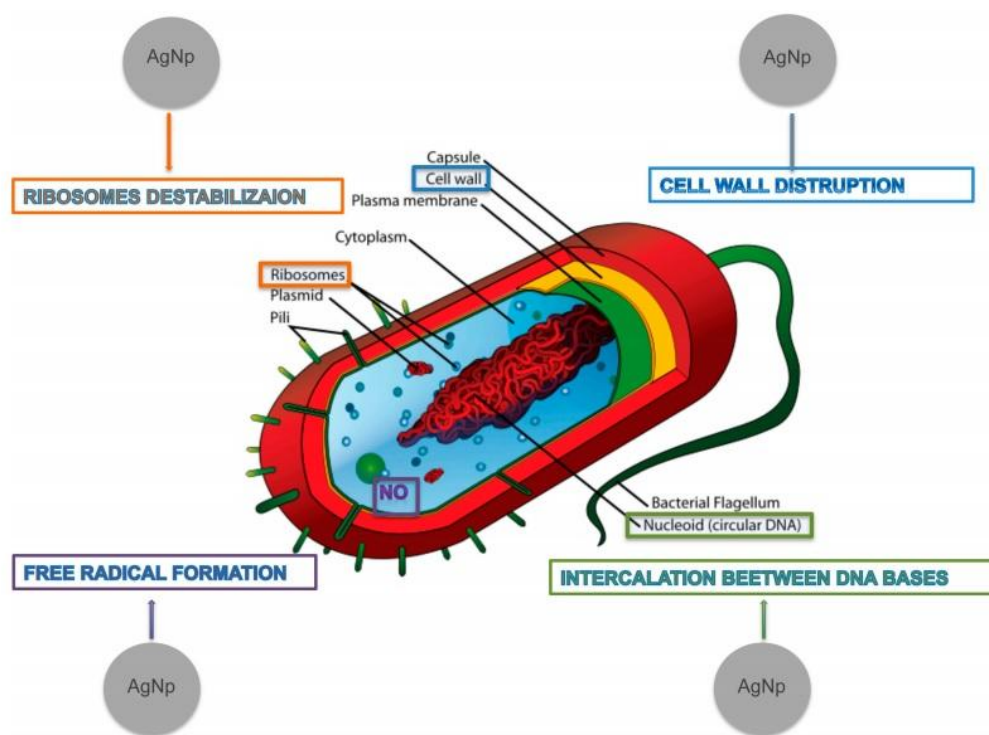
3.4 Mechanismus účinku

V posledních letech se stříbrné nanočástice stávají čím dál atraktivnějšími pro výrobu nové skupiny antimikrobiálních látek a otevírající zcela novou cestu v boji proti širokému spektru patogenů. Přestože je antimikrobiální účinek nanočástic stříbra opravdu vysoký,

mechanismus tohoto účinku ještě nebyl zcela objasněn. Zabývá se jím řada studií, které docházejí k podobným závěrům; zdá se, že silná antimikrobiální a širokospektrá aktivita proti morfologicky a metabolicky odlišným mikroorganismům je zřejmě spojena s mnohostranným mechanismem, kterým nanočástice s mikroby interagují (Franci et al., 2015).

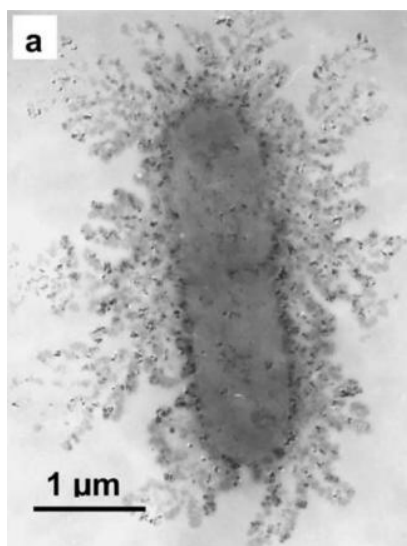
Několik mechanismů působení bylo popsáno různými autory. Většina vědců, která se touto otázkou zabývala, došla ke stejným závěrům a popisuje tři možné způsoby antimikrobiálního působení, znázorněny jsou na obrázku 12:

- 1) Změna buněčné stěny patogenu (Salunke et al., 2014; Łysakowska, 2015)
- 2) Potlačení respirace patogenu (Morones et al., 2005; Wang et al., 2014)
- 3) Potlačení replikace bakteriální DNA (Jain et al., 2009; Shrivastava et al., 2009)



Obr. 12: Mechanismy baktericidního účinku stříbra. (Franci et al., 2015)

Stříbrné částice jsou schopny interagovat s buněčným povrchem různých bakterií, zejména v případě gramnegativních bakterií, u kterých studie popisují přilnutí a akumulaci na povrchu bakterie, jak je zachyceno na obrázku 13. Některé studie popisuje, jak stříbrné částice poškozují buněčnou stěnu, na které dochází ke strukturálním změnám, což ji dělá více permeabilní. Tento efekt je vysoce ovlivněn velikostí, tvarem a koncentrací částic (Lazar, 2011; Periasamy, 2012).



Obr. 13: Shlukování částic Ag na povrchu buněčné stěny (Sondi et Sondi, 2004)

Studie využívající *Escherichia coli* potvrzuje, že akumulace částic stříbra na buněčné membráně vytváří mezery v integritě dvojvrstvy, což ji předurčuje k vyšší propustnosti a vede k buněčné smrti (Rai et al., 2014).

Na antimikrobiální účinky částic stříbra má zásadní vliv jejich velikost; menší částice mají vynikající schopnost proniknout do bakterie. Interakce s membránami a následné škody, které mohou vést k buněčné smrti, jsou více patrné v případě nanočástic s menším průměrem a pozitivním zeta potenciálem, což je další vlastnost, která se podílí na antimikrobiálních vlastnostech stříbra. Elektrostatické síly, které se vyvíjejí, když se nanočástice s pozitivním zeta potenciálem střetává s bakterií s negativním povrchovým nábojem, způsobují vyšší přitažlivost a interakci mezi těmito dvěma subjekty a pronikání skrz bakteriální membrány. Zeta potenciál spolu s velikostí nanočástic je základním parametrem pro řízení antimikrobiální aktivity - účinnější nanočástice mají pozitivní zeta potenciál a menší velikost (Franci et al., 2015).

Dalším důležitým jevem, který nesmí být opomenut, je uvolňování kationtů stříbra Ag^+ z větších částic ve vodném prostředí. Vědci Choi et Hu (2008) ve svém výzkumu dochází k závěru, že nanočástice mají vyšší antimikrobiální aktivitu než samotné volné ionty. Říká, že je to pravděpodobně tím, že kombinace efektu nanočástic a volných iontů přispívá různým způsobem k antimikrobiální aktivitě širokého spektra. Kromě toho fakt, že bakteriální rezistence vůči elementárnímu stříbru je velmi vzácná, klade důraz na přítomnost několika baktericidních mechanismů, které působí v součinnosti.

Další práce popisuje, jakým mechanismem se na antimikrobiálním účinku podílí ionty Ag, které se z větších částic ve vlhkém prostředí přirozeně uvolňují: „Ionty stříbra se vážou na protein a nukleové kyseliny záporně nabitě, což způsobuje strukturální změny a deformace ve stěně, v membránách a nukleových kyselinách bakteriální buňky. Ve skutečnosti stříbrné ionty reagují s celou řadou elektronových donorů funkčních skupin, jako jsou thioly, hydroxyly, fosfáty, imidazoly a indoly. Stříbrné částice také poškozují membrány a indukují uvolňování reaktivních forem kyslíku, které tvoří volné radikály se silným baktericidním účinkem“. (Wu et al., 2014).

Několik vědců také popisuje vazbu stříbra na genetický materiál patogenu. Stříbrné ionty nebo malé nanočástice mohou snadno vstupovat do mikrobu, způsobující poškození jeho intracelulární struktury. Následkem toho mohou být ribozomy denaturovány potlačením syntézy proteinů, jakožto i translokace a transkripce může být blokována vazbou stříbra na genetický materiál bakteriální buňky (Morones et al, 2005; Jung et al., 2008).

3.5 Vedlejší účinky užívání stříbra

Využití antimikrobiálních účinků stříbra v medicíně je dnes stále ještě opředeno řadou pochybností a otázek. Především je tomu tak v případě jeho vnitřního užívání nebo přesněji řečeno v případě užívání takovým způsobem, kdy částice stříbra pronikají do organismu. Obavy plynou především z nedostatku studií, které by se tímto tématem zabývaly, ale též z několika ojedinělých případů, kdy se po užití nějaké formy stříbra vedlejší účinky objevily. Obavy jsou opodstatněné – stříbro je kov, často dokonce nesprávně klasifikován jako kov těžký, jehož hromadění v organismu, lidském i zvířecím, může mít následky. Zde je však nutné uvědomit si, že jak ještě bude později podrobněji popsáno, forem a sloučenin stříbra existuje spousta a je tedy důvodné předpokládat, že právě forma, ale také množství, užitého stříbra, jakožto i doba expozice, rozhodne o dostavení či nedostavení se vedlejších účinků – tyto parametry mají mimo jiné vliv na to, jako se bude stříbro v organismu „chovat“, nakolik snadno či nespada ho tělo vyloučí nebo zda bude či nebude docházet například k jeho hromadění ve tkáních.

Bachler et al. (2013) ve své studii uvádí: „Přestože iontové a nano stříbro je dnes aplikováno mnoha způsoby, zprávy o jeho nepříznivých účincích na zdraví jsou vlastně velmi vzácné a jsou způsobeny krátkodobým vystavením se extrémně silné dávce.“

3.5.1 Hromadění stříbra ve vnitřních orgánech

Práce Kunce Martina (2013), která se zabývá vlivem AgNPs na bezobratlé živočichy shrnuje výzkumy a experimenty na dané téma následovně: „Nejvíce je zkoumána akumulace nanočástic stříbra uvnitř organismů a jejich působení na DNA. Také se zkoumají vlivy na reprodukční schopnosti jako u suchozemských bezobratlých. Naneštěstí studie nejčastěji ukazují negativní působení nanočástic stříbra na živočichy, ale existují zde nějaké výjimky. Někteří autoři potvrdili akumulaci nanočástic uvnitř živočichů, ale následně nezjistili negativní působení tohoto jevu na samotný organismus. Pro potvrzení toho zjištění je však stále třeba udělat řadu výzkumů, ale to je potřeba i pro získání dalších důkazů a vědomostí o negativním působení.“

Výzkum, prováděný na myších, sledoval účinky AgNPs. Popisuje, jak stříbrné ionty a nanočástice mohou procházet krevně-mozkovou bariérou, přičemž byl prokázán jejich výskyt v mozkomíšním moku u myší, které byly vystaveny jejich působení, a také jejich hromadění v myofibrilách. Bohužel i tyto výzkumy jsou ojedinělé a prováděné s velkými koncentracemi AgNPs, proto nevypovídají o dlouhodobém působení nižších dávek. Také se spekuluje, zda AgNPs neovlivňují negativně přirozenou střevní mikroflóru. Ztráta těchto symbiotických bakterií na sliznici střeva může vést k mnoha problémům (Pelkonen et al., 2003).

Ve studii *in vitro* zaměřené na toxicitu AgNPs bylo zjištěno, že vystavení jaterních buněk potkanů expozici AgNPs i na nízké úrovni vyústilo v oxidační stres a omezení mitochondriální aktivity (Hussain et al., 2005).

AgNPs jsou však vyráběny v různých velikostech a právě velikost by mohla mít v otázce hromadění stříbra v orgánech zásadní význam. Podle studie Lankvelda et al. (2010) se zdá, že stříbrné nanočástice se po intravenózní aplikaci v organismu ukládají v závislosti na velikosti. Byly použity nanočástice stříbra o velikosti 20, 80 a 110 nm. Rychlý pokles obsahu nanostříbra v krvi, měřený 10 min po aplikaci, naznačuje, že se stříbrné nanočástice velmi rychle dostávají do tkání. Distribuce nanočástic o velikosti 20 nm byla odlišná v porovnání s většími částicemi. Největší množství těchto nanočástic bylo v játrech, dále v ledvinách a slezině. Koncentrace nalezená ve všech těchto orgánech byla ale výrazně nižší než v případě nanočástic s větší velikostí.

Naopak informace o extrémních koncentracích stříbra v lidském organismu na možné zdravotní riziko nepoukazují. U dělníků, kteří jsou vystaveni vysokým dávkám stříbra, byla naměřena koncentrace 11 mikrogramů na litr séra. U pacientů, kterým byly ošetřeny popáleniny pomocí stříbrné masti, byly zjištěny hodnoty až 600 mikrogramů na litr séra a

až 1,1 miligram v urině za 24 hodin. U žádného z těchto pacientů nedošlo k vedlejším účinkům a neexistují žádné náznaky poškození jater nebo ledvin působením stříbra (Pies et Reinelt, 2012).

3.5.2 Narušení střevní mikroflory

Problematikou narušení střevní mikroflóry se zabývá článek Dr. Kesslera (1999), který pojednává o perorálních uživatelích koloidního stříbra: „Oproti dřívějším mylným tvrzením dnes víme, že koloidní stříbro zabíjí i přátelské bakterie, které žijí s člověkem a všemi teplotokrevnými živočichy v odvěké symbióze a bez nichž by některé vitální procesy těchto tvorů nemohly řádně fungovat. Mikroby ve stovkách miliard jedinců obývají zažívací trakt od ústní dutiny po ústí močovodu a řitní otvor a bez jejich existence by část všech živin nedokázal vůbec vstřebat a využít. V mnohem menších množstvích působí přátelské mikroby také v krvi, lymfě a plicích. Role jednotlivých přátelských druhů a kmenů mikrobů je stále velmi málo objasněna. Jistá jsou pouze dvě fakta – za určitých okolností se z přátelských mikrobů stávají původci akutních i vážných chronických chorob; za určitých okolností by se člověk bez mikrobiální flory zcela obešel. (Vědci od roku 1988 vyšlechtili několik druhů laboratorních zvířat, jejichž organismus je dědičně prostý všech mikrobů – germ-free, aniž by tato skutečnost degradovala biologické funkce zvířat). Následek útoku stříbra na přátelské mikroby není pro zdraví nijak nebezpečný, ale nelze jej ignorovat. Zanícení proponenti užívání koloidního stříbra z řad výzkumníků a lékařů pili po 10 až 20 dní extrémní dávky (až 250 ml koloidního stříbra v koncentraci 250 ppm) jen proto, aby dokázali jeho bezpečnost. Po této kúře u žádného z nich nebyla zjištěna patogeneze zažívání ani jiné subjektivní obtíže.“

3.5.3 Argyrie

Argyrie je vlastně jediným nežádoucím účinkem na lidský organismus, který byl pozorován. Jedná se o modrošedé zbarvení kůže a očí, které je způsobeno hromaděním granulátů sestávajících z nerozpustných stříbrných solí. Nicméně kromě změny vzhledu není argyrie zdraví škodlivá (Bachler et al., 2013).

Ze známých forem stříbra se jako ta s nejnižším rizikem vedlejších účinků jeví stříbro koloidní: „I když se to zdá smělé: koloidní stříbro je bezpečné. Je-li stříbro obezřetně užíváno, není nutné se téměř obávat vedlejších účinků, a rovněž tak i vzájemné interakce s jinými medikamenty nebyly dodnes zdokumentovány. Je pouze jedna kontraindikace pro používání

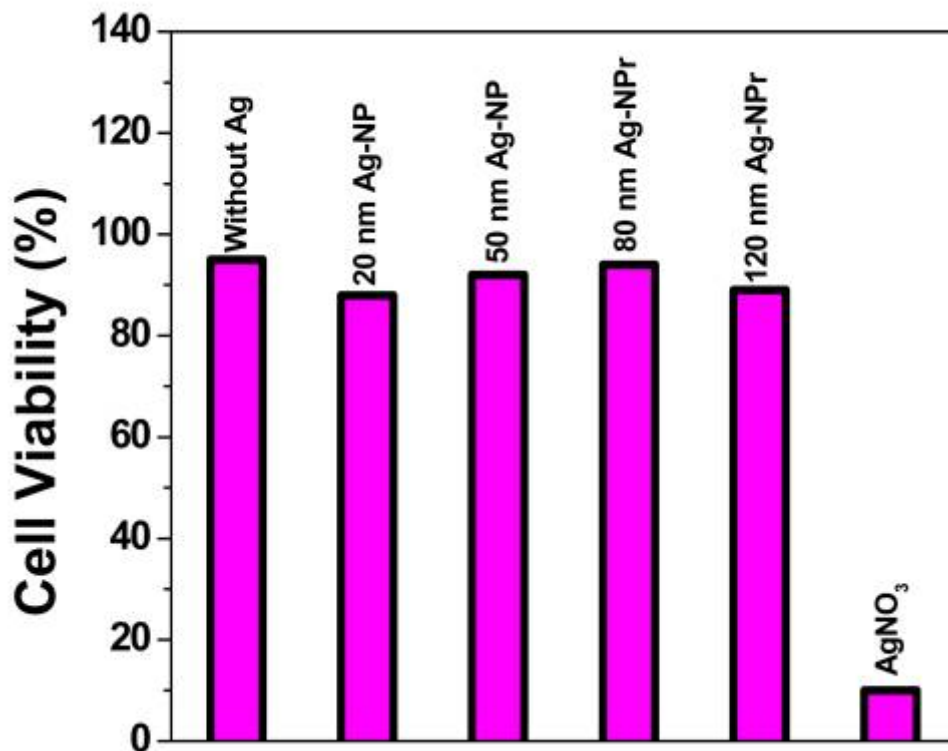
koloidního stříbra, a to pokročilé (těžké) funkční omezení činnosti ledvin (ledvinová insuficience). Zde – a to pouze zde – může dojít k takzvané argyrii, která se projevuje šedavým zbarvením pokožky.“ (Pies et Reinelt, 2012).

Za povšimnutí stojí, že v předchozích kapitolách zmíněné obtíže způsobené hromaděním stříbra v organismu byly vždy pozorovány při pokusech s AgNPs – tedy s částicemi stříbra až řádově většími oproti částicím koloidním. „V této souvislosti je nutné mít na zřeteli, že tzv. „stříbrný cluster“, tedy spojení atomů stříbra, má v koloidním stříbře velikost pouze cca 18 atomů a takto tedy zůstává absolutně průchozím pro ledviny. To znamená, že koloidní stříbro je bezproblémově vylučitelné ledvinami a neukládá se v organismu. K argyrii může dojít pouze ve dvou případech: 1. Při těžké nedostatečnosti ledvinové funkce. 2. Při špatném postupu při výrobě stříbra, např. za použití nedestilované vody nebo přidání solí (tvorba stříbrných solí).“ (Pies et Reinelt, 2012).

3.5.4 Cytotoxicita

Vědci se také zabývají otázkou, zda mohou stříbrné částice poškozovat lidský organismus na buněčné úrovni. Studie Okafora et al. (2013) zabývající se biosyntézou stříbrných nanočástic také zkoumá cytotoxicitu stříbrných částic na lidské buňky. Dochází k závěru, že při užití nízkých koncentrací (2-4 ppm) stříbrné částice toxické nejsou: „V této studii jsme zjistili, že syntetizované AgNPs se zdají být netoxické při koncentraci 2-4 ppm pro kultivované lidské buňky (HEK 293 buňky), ale jsou toxické vůči grampozitivním a gramnegativním mikroorganismům.“

Další studie zkoumá, jak se mění životaschopnost lidských buněk v závislosti na jejich vystavení stříbrným nanočásticím různých velikostí. Kožní buňky byly vystaveny působení nanočástic po dobu 24 hodin v inkubaci. Jak je znázorněno v grafu 1, nebyl pozorován žádný rozdíl v životaschopnosti buněk neošetřených nebo ošetřených nanočásticemi stříbra různých velikostí. To znamená, že nanočástice stříbra různých velikostí nejsou ve své podstatě toxické pro lidské kožní buňky. Expozice následně pokračovala do 48 hodin, po nichž se toxicita taktéž neobjevila. Nicméně, dusičnan stříbrný v roztoku byl vysoce toxický; vystavení 100 ug/ml dusičnanu stříbrnému po dobu 24 h mělo za následek 90 % snížení životaschopnosti buněk (Ray et al., 2009).



Graf 1: Vliv různých typů stříbrných částic na životaschopnost kožních buněk.

(Ray et al., 2009)

3.6 Potenciální využití stříbra ve veterinární medicíně

Přestože se antimikrobiálním účinkům stříbra věnovala a stále věnuje celá řada výzkumů a experimentů, nebylo dosud dosaženo jednoznačných výsledků, které by vedly k jeho širšímu rozšíření do oblasti veterinární medicíny. Pár přípravků, z nichž některé byly v této práci uvedeny, se již na světovém i českém trhu nachází a s úspěchy využívá. Zároveň mezi majiteli či chovateli zvířat, ale i veterináři, se aplikuje koloidní stříbro, které si za pomoci na trhu dostupného generátoru může každý vyrobit doma. Plošné zavádění stříbra jako léčby, ať už prvotní či podpůrné, se však neděje. Aby se stříbro se svými unikátními vlastnosti mohlo rozšířit ve veterinární medicíně a bylo přijato odborníky této lékařské profese, bude ještě zapotřebí provést dostatek kvalitních studií, aby bylo osvětleno, jak tento, zatím nepřilíživý, výjimečný léčebný prostředek vyrábět a využívat tak, aby byly výsledky co nejlepší a riziko možných komplikací co nejnižší.

3.6.1 Jako dezinfekce

Vlastností stříbra dnes již někteří výrobci v produktech určených k dezinfekci využívají. Co se týče dezinfekce prostředí a povrchů, mohlo by stříbro velmi dobře posloužit například ve veterinárních ordinacích a klinikách – největší výhodou je to, že stříbro je účinné i na takové kmeny bakterií, které jsou vůči klasickým přípravkům rezistentní (Kessler, 1999). Plusem je též absence zápachu čisté formy stříbra. Kromě dezinfekce veterinárních prostor existuje veliký potenciál v použití v chovech zvířat, kde by dezinfekce stříbrem mohla vést ke zvýšení celkové hygieny chovu. Kromě dezinfekce prostor a povrchů by se stříbrem mohly dezinfikovat také např. chirurgické nástroje či jiné pomůcky, které je nutno udržovat sterilní. Velikého úspěchu by se také dalo dosáhnout přidáváním koloidního stříbra do vody, určené k napájení zvířat, čímž by voda zůstala déle „čerstvá“ a bez patogenů a zároveň by se tak mohla zvýšit i imunita zvířat (Pies et Reinelt, 2012). Zde by však bylo klíčové využití takové formy stříbra, u které je riziko vedlejších účinků minimální.

3.6.2 Vnější ošetření

Těch pár přípravků, které své místo na trhu již našly a úspěšně se aplikují při léčbě širokého spektra obtíží, jsou důkazem toho, že v tomto směru má stříbro veliký potenciál, leč jeho využití je zatím nepříliš časté. Při vhodně zvolené formě stříbra se nabízí řada možných uplatnění přes dezinfekci drobných zranění, preventivní ošetření pooperačních ran po dezinfekci rozsáhlých poranění. Dále při léčbě kožních chorob způsobených viry, bakteriemi či plísněmi, kde je opět velikou výhodou téměř neexistující rezistence patogenů vůči stříbru. Dále, obdobně jako v medicíně humánní, by se přípravky na bázi stříbra mohly stát výbornou prvotní léčbou popálenin.

Jak bylo uvedeno výše, řada majitelů zvířat, chovatelů i veterinářů má vynikající zkušenost s využitím koloidního stříbra v léčbě očních a ušních chorob, kdy kapou slabý roztok přímo na postižené místo. K tomuto určené přípravky na bázi stříbra však u nás na trhu stále chybí.

3.6.3 Vnitřní užití

Vnitřní využití stříbra zatím zůstává tématem málo prozkoumaným a trochu kontroverzním. Proti spoustě uživatelů, kteří s ním mají výborné zkušenosti, stojí nedostatek výzkumů na toto téma a především strach z vedlejších účinků. Zároveň je to právě ta oblast,

kde se nabízí velmi široké uplatnění antimikrobiálních vlastností stříbra, které by tak ve spoustě případů mohlo léky buď zcela nahradit, nebo alespoň klasickou léčbu podpořit. Vzhledem k vlastnostem stříbra, dosud provedeným výzkumům a experimentům a zkušenostem uživatelů, kteří přes možná rizika stříbro zvířatům podávají, se dá předpokládat, že by vnitřní podání stříbra mohlo znamenat účinnou léčbu v podstatě všech chorob způsobených viry, bakteriemi a plísněmi. Zvláště přínosný by zřejmě byl jeho širokospektrý účinek – aplikace by tedy mohla být výbornou prvotní medikací i u nemoci, jejíž přesný původce není znám (Pies et Reinelt, 2012).

Zejména v této oblasti je však nejdříve nutné provést relevantní výzkumy v otázce možných vedlejších účinků stříbra a nalézt takovou formu, která bude k vnitřnímu užití vhodná, tedy bezpečná.

4 Závěr

Problémy dnešní medicíny, zejména rezistence vůči léčivům a jejich vedlejší účinky, obrací pozornost široké veřejnosti, ale také vědců a odborníků, často směrem zpět k přírodní medicíně, hledajíc alternativu ke klasickým způsobům léčby. Takto se dnes mimo jiné také stříbro, které v historii bylo široce využíváno, stává předmětem zájmu a zkoumání. Vykazuje totiž velmi silnou antimikrobiální aktivitu, kterou realizuje společným působením několika mechanismů, čímž si zřejmě zajišťuje další svou unikátní vlastnost, a sice neexistenci mikrobiální rezistence vůči jeho působení.

V dnešní době nacházejí antimikrobiální účinky stříbra uplatnění v několika oblastech. Využívá se jich v průmyslu, ale také v medicíně humánní i veterinární. Léčiv na bázi stříbra však najdeme na trhu relativně málo. Úspěšná aplikace takovýchto výrobků například při léčbě popálenin v humánní medicíně, ošetření rozsáhlých poranění či léčba zánětu parodontu psa nebo kočičí rýmy jsou praktickou ukázkou potenciálu využití stříbra nejen ve veterinární medicíně. U některých případech, kde aplikace stříbra úspěšně zafungovala, navíc léčba klasickými přípravky nezabrala. Potenciál stříbra však není pouze v jeho dezinfekčních účincích a vnější aplikaci, ale také v užívání vnitřním. Zde se ale pohybujeme na tenkém ledě jak z hlediska zdravotní nezávadnosti, tak z hlediska legality deklarace stříbra jako vhodného k vnitřnímu užití. Přímé zkušenosti chovatelů a veterinářů však téměř bezvýhradně doporučují užívání stříbra i takovýmto způsobem. Přesněji řečeno stříbra koloidního. Úskalím této problematiky je totiž existence několika forem stříbra: přes stříbrné soli, nanočástice, koloidní stříbro až po stříbro iontové. Každá tato forma má svá specifika a zejména v případě stříbrných nanočástic se svými vlastnostmi navíc liší v závislosti na způsobu výroby. Z tohoto důvodu, přestože studií a experimentů na téma využití či působení stříbra existuje celá řada, nelze učinit obecný závěr, který by otázku potenciálního využití stříbra ve veterinární medicíně zodpověděl.

Má-li se uplatnění stříbra v medicíně nadále rozšiřovat, je zapotřebí provést relevantní výzkumy zaměřené zejména na riziko vedlejších účinků, což je především při užívání vnitřním zcela zásadní otázka. S rozvojem nanotechnologií je dnes ze všech forem právě nanostříbro podrobováno nejvíce výzkumům, které však často ukazují například riziko akumulace stříbra ve vnitřních orgánech v závislosti na velikosti částic. U uživatelů stříbra koloidního se ale tento problém, zdá se, nevyskytuje, chybí však vědecká studie, která by to dokazovala. Uskutečnění takového výzkumu by mohlo být odpovědí na otázku potenciálu využití stříbra nejen ve veterinární medicíně.

5 Zdroje

Biel, M.A., Sievert, Ch., Usacheva, M., Teichert, M., Balcom, J. Antimicrobial Photodynamic Therapy Treatment of Chronic Recurrent Sinusitis Biofilms [online]. International Forum of Allergy & Rhinology. 18 August 2011 [cit 2016-02-18]. Dostupné z <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3270367/>>.

Bachler, G. von Goetz, N. Hungerbühler, K. A physiologically based pharmacokinetic model for ionic silver and silver nanoparticles [online]. The National Center for Biotechnology Information. 2 September 2013 [cit 2016-03-10]. Dostupné z <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/infodroje.czu.cz/pmc/articles/PMC3771750/>>.

Dočekalová, Š. 2011. Naše zkušenosti s lokální léčbou popálenin. Dermatologie pro praxi. 5 (3). 152-154.

Evropská komise. Akční plán proti rostoucím hrozbám antimikrobiální rezistence. Sdělení komise evropskému parlamentu a radě [online]. Brusel. KOM(2011) 748 v konečném znění. 15.11.2011 [cit 2016-05-03]. Dostupné z <http://ec.europa.eu/dgs/health_food-safety/docs/communication_amr_2011_748_cs.pdf>.

Franci, G. Falanga, A. Galdiero, S. Palomba, L. Rai, M. Morelli, G. Galdiero, M. Silver Nanoparticles as Potential Antibacterial Agents. *Molecules* [online]. 2015. 20 (5). [cit 2016-02-19]. Dostupné z <<http://www.mdpi.com/1420-3049/20/5/8856/htm>>.

Gosheger, G. Harges, J. Ahrens, H. Streitburger, A. Buerger, H. Erren, M. Gonsel, A. Kemper, F. Winkelmann, W. Eiff, C. Silver-coated megaendoprostheses in a rabbit model-an analysis of the infection rate and toxicological side effects [online]. ScienceDirect. 20 February 2004 [cit. 2016-03-04]. Dostupné z <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961204000092>>.

Hussain, S. M. Hess, K. L. Gearhart, J. M. Geiss, K. T. Schlager, J. J. In vitro toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells [online]. ScienceDirect. 25 August 2005 [cit 2016-02-02]. Dostupné z <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jp063826h>>.

Choi, O. Hu, Z. Size dependent and reactive oxygen species related nanosilver toxicity to nitrifying bacteria [online]. The National Center for Biotechnology Information. 15 June 2008. [cit 2016-02-06]. Dostupné z <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18605590>>.

Jain, J. Arora, S.. Rajwade, J.M. Omay, P. Khandelwal, S. Paknikar, K.M. 2009. Silver Nanoparticles in Therapeutics: Development of an Antimicrobial Gel Formulation for Topical Use. *Molecular pharmaceuticals*. 6 (5). Dostupné také z <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19473014>>.

Jung, W.K. Koo, H. Ch. Kim, K.W. Shin, S. Kim, S.H. Park, Y.H. Antibacterial activity and mechanism of action of the silver ion in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* [online]. *Applied and Environmental Microbiology*. 1 February 2008 [cit 2016-02-17]. Dostupné z <<http://aem.asm.org/content/74/7/2171.full>>.

Kessler, N. 1999. Koloidní stříbro. *Synapse* 3000. 10. 1-7.

Kunc, M. 2013. Nanostříbro a studium jeho vlivu na bezobratlé živočichy. Bakalářská práce. Masarykova univerzita. Přírodovědecká fakulta. Brno. 52 s.

Kvítek, L. Pucek, R. Panáček, A. Soukupová, J. 2009. Nanočástice stříbra – příprava, vlastnosti a aplikace. Sborník přednášek Nanocon 2009. Dostupné také z <http://konsys-t.tanger.cz/files/proceedings/nanocon_09/Lists/Papers/008.pdf>.

Lankveld, D.P. Oomen, A.G. Krystek, P. Neigh, A. Troost-De Jong, A. Noorlander, C.W. Van Eijkeren J.C. Geertsma, R.E. De Jong, W.H. 2010. The kinetics of the tissue distribution of silver nanoparticles of different sizes. *Biomaterials*. 31(32). Dostupné také z <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20684985>>.

Lazar, V. Quorum sensing in biofilms – How to destroy the bacterial citadels or their cohesion/power?. *ScienceDirect* [online]. 8 April 2011 [cit 2016-01-22]. Dostupné z <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1075996411000485>>.

Łysakowska, M.E. Ciebiada-Adamiec, A. Klimek, L. Sienkiewicz, M. 2015. In: Franci, G., Falanga, A., Galdiero, S., Palomba, L., Rai, M., Morelli, G., Galdiero, M. 2015. Silver Nanoparticles as Potential Antibacterial Agents. *Molecules*. 20 (5). Dostupné také z <<http://www.mdpi.com/1420-3049/20/5/8856/htm>>.

Morones, J.R. Elechiguerra, J.L. Camacho, A. Holt. K. Kouri, J.B. Ramírez, J.T. Yacaman, M.J. 2005. The bactericidal effect of silver nanoparticles. *Nanotechnology*. 16(10). Dostupné také z <<http://iopscience.iop.org/article/10.1088/0957-4484/16/10/059/meta;jsessionid=D1068D722B20574AB1F69E59C6013CEF.c3>>.

Okafor, F. Janen, A. Kukhtareva, T. Edwards, V. Curley, M. 2013. Green Synthesis of Silver Nanoparticles, Their Characterization, Application and Antibacterial Activity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 10(10). Dostupné také z <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3823307/>>.

Pal, S. Tak, Y. K. Song, J. M. 2007. Does the Antibacterial Activity of Silver Nanoparticles Depend on the Shape of the Nanoparticle? A Study of the Gram-Negative Bacterium *Escherichia coli*. *Applied and Environmental Microbiology* 73(6). Dostupné také z <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1828795/>>.

Panacek, A. Kvitek, L. Pucek, R. Kolar, M. Vecerova, R. Pizurova, N. Sharma, V. K. Nevecna, T. Zboril, R. 2006. Silver Colloid Nanoparticles: Synthesis, Characterization, and Their Antibacterial Activity. *The journal of physical chemistry*. 110 (33). Dostupné také z <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jp063826h>>.

Pelkonen, K. H. O. Heinonen-Tanski, H. Hänninen, O.O.P. Accumulation of silver from drinking water into cerebellum and musculus soleus in mice[online]. *ScienceDirect*. 24 January 2003 [cit 2016-02-03]. Dostupné z <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X02007436>>.

Periasamy, S. Joo, H.S., Duong, A. C. Bach, T.H. L. Tan, V. Y, Chatterjee, S. S. Otto, M. How *Staphylococcus aureus* biofilms develop their characteristic structure [online]. *The National Center for Biotechnology Information*. 9 January 2012 [cit 2016-02-13]. Dostupné z <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3268330/>>.

Pies, J., Reinelt, U. 2012. Koloidní stříbro. Fontána. Olomouc. 203 s. ISBN: 978-80-7336-677-3.

Prasad, T.N.V.K.V. Kambala, V.S.R. Naidu, R. 2013. Phyconanotechnology: Synthesis of silver nanoparticles using brown marine algae *Cystophora moniliformis* and their characterization. *Journal of applied phycology*. 25(1). Dostupné také z <https://www.researchgate.net/publication/266853257_TNVKV_Prasad_VSR_Kambala_R_Naidu_Phyconanotechnology_Synthesis_of_silver_nanoparticles_using_brown_marine_algae_Cystophora_moniliformis_and_their_characterization_J_Appl_Phycol_25_177-182>.

Rai, M. K. Ingle, A. Duran, N. Galdiero, S. Galdiero, M. Broad-spectrum bioactivities of silver nanoparticles: The emerging trends and future prospects [online]. SpringerLink. 10 January 2014 [cit 2016-03-02]. Dostupné z <<http://link.springer.com/article/10.1007/s00253-013-5473-x/fulltext.html>>.

Rai, M.K. Deshmukh, S.D. Ingle, A. Gade, A.K. 2012. Silver nanoparticles: the powerful nanoweapon against multidrug-resistant bacteria. *Journal of Applied Microbiology*. 112(5). Dostupné také z <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2672.2012.05253.x/full>>.

Ramamurthy, C. Padma, M. Samadanam, I. D. Mareeswaran, M. R. Suyavaran, A. Kumar, M. S. Premkumar, K. Thirunavukkarasu, C. 2013. The extra cellular synthesis of gold and silver nanoparticles and their free radical scavenging and antibacterial properties. *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces* [online]. 102(2). Dostupné z <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927776512005371>>.

Ray, P. C. Yu, H. Fu, P. P. Toxicity and Environmental Risks of Nanomaterials: Challenges and Future Needs. 2009. *Journal of Environmental Science and Health. Part C, Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews* [online]. 27(1). Dostupné z <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844666/>>.

Salunke, G.R. Ghosh, S. Santosh Kumar, R.J. Khade, S. Vashisth, P. Kale, T. Chopade, S. Pruthi, V. Kundu, G. Bellare, J.R. Chopade, B.A. Rapid efficient synthesis and characterization of silver, gold, and bimetallic nanoparticles from the medicinal plant *Plumbago zeylanica* and their application in biofilm control. *Int J Nanomedicine* [online]. September 2014. [cit 2016-02-17]. Dostupné z <<http://europepmc.org/articles/PMC4043712>>.

Sanosil [online]. Desinfekce vody [cit 2016-02-14]. Dostupné z <<http://www.sanosil.cz/>>.

Shrivastava, S. Bera, T. Singh, S.K. Singh, G. Ramachandrarao, P.; Dash, D. 2009. Characterization of antiplatelet properties of silver nanoparticles. *ACS Nano* [online]. 3(6). Dostupné také z <http://www.academia.edu/5491636/Characterization_of_Antiplatelet_Properties_of_Silver_Nanoparticles>.

Sondi, I. Sondi, B.S. Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on *E. coli* as a model for Gram-negative bacteria [online]. *ScienceDirect*. 1 July 2004 [cit 2016-01-26]. Dostupné z <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021979704001638>>.

- Státní úřad pro kontrolu léčiv. Nežádoucí účinky léčivých přípravků hlášené SÚKL v roce 2014. Nežádoucí účinky léčiv [online]. Leden 2015. (8). [cit. 2016-03-04]. Dostupné z <<http://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-1-2015>>.
- Tilaki, R. Zad, A. Mahdavi, S. 2006. Stability, size and optical properties of silver nanoparticles prepared by laser ablation in different carrier media. *Applied Physics aMaterials Science & Processing* 84(1). July 2006 Dostupné také z <https://www.researchgate.net/publication/225541813_Stability_size_and_optical_properties_of_silver_nanoparticles_prepared_by_laser_ablation_in_different_carrier_media>.
- Tolaymat, T. M. El Badawy, A. M. Genaidy, A. Scheckel, K. G. Luxton, T. P. Suidan, M. An evidence-based environmental perspective of manufactured silver nanoparticle in syntheses and applications: A systematic review and critical appraisal of peerreviewed scientific papers [online]. ScienceDirect. 27 November 2009. [cit 2016-01-04]. Dostupné z <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969709010912>>.
- TraumaPet Ag [online]. Články pro odborníky [cit 2016-01-28]. Dostupné z <<http://www.traumapet.cz>>.
- Urbańska, K. Pająk, B. Orzechowski, A. Sokołowska, J. Grodzik, M. Sawosz, E. Sysa, P. The effect of silver nanoparticles (AgNPs) on proliferation and apoptosis of in ovo cultured glioblastoma multiforme (GBM) cells. *Nanoscale Research Letters* [online]. 1 March 2015 [cit. 2016-03-01]. Dostupné z <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4385140/>>.
- Veterinární centrum Atevet [online]. Koloidní stříbro 25 ppm [cit 2016-02-02]. Dostupné z <<http://www.atevet.cz/>>.
- Wang, C. Huang, X. Deng, W. Chang, C. Hang, R. Tang, B. 2014. In: Franci, G., Falanga, A., Galdiero, S., Palomba, L., Rai, M., Morelli, G., Galdiero, M. 2015. Silver Nanoparticles as Potential Antibacterial Agents. *Molecules*. 20 (5). Dostupné také z <<http://www.mdpi.com/1420-3049/20/5/8856/htm>>.
- Wijnhoven, S. W. P. Peijnenburg, W. J. G. M. Herberts, C. A. Hagens, W. I. Oomen, A. G. Heugens, E. H. W. Roszek, B. Bisschops, J. Gosens, I. Meent, D. V. D. Dekkers, S. Jong, W. H. D. Zijverden, M. V. Sips, A. J. A. M. Geertsma, R. E. 2009. In: Jirásková, P. 2014. Stříbrné nanočástice (AgNPs) prospěšné či nebezpečné pro zdraví zvířat. Bakalářská práce. Česká zemědělská univerzita. Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů. Praha. 45 s.
- Wu, D. Fan, W. Kishen, A. Gutmann, J.L. Fan, B. Evaluation of the Antibacterial Efficacy of Silver Nanoparticles against *Enterococcus faecalis* Biofilm [online]. ScienceDirect. 1 October 2013 [cit 2016-02-10]. Dostupné z <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0099239913007322>>.