Review

JOURNAL OF UNIVERSITY OF BABYLON

For Pure and Applied Sciences (JUBPAS)

Vol.32; No.3.| 2024

# Applications of Nanotechnology in Treating Infections Caused by Multidrug Resistance Bacteria

Hawraa M.AL-Rafyai[1*], Dalal M.Ridha[2] , Rasha Hashim Hussein[3]

[1]College of science, University of Babylon, hawraamaster@gmail.com Al-Hilla city, Iraq Province.
[2]College of scinece, University of Babylon, DalalMohammed@gmail.com , Al-Hilla city, Iraq Province.
[3]College of science, University of Babylon, dreamrh1982@gmail.com , Al-Hilla city, Iraq Province.

***Corresponding author email: sci.hawraa.mohammed@uobabylon.edu.iq; mobile 07711769804**

# تطبيقات تقنية النانو في علاج الإصابات المتسببة بواسطة البكتريا المقاومة للعديد من المضادات

حوراء محمد رضا [1] * دلال محمد رضا [2] رشا هاشم حسين[3]

1 كلية العلوم، جامعة بابل، hawraamaster@gmail.com ، المدينة الحلة، الدولة العراق
2 كلية العلوم، جامعة بابل، Dalal Mohammed@gmail.com ، المدينة الحلة، الدولة العراق
3 كلية العلوم جامعة بابل، dreamrh1982@ gmail.com ، المدينة الحلة ، الدولة العراق

**Accepted:** 15/8/2024 **Published:** 30/9/2024

## ABSTRACT

Nanotechnology is increasingly being used for therapeutic applications, particularly as a new paradigm for infectious diseases. Infections caused by multidrug-resistant organisms (MDROs) are becoming a major source of morbidity and mortality around the world. Antibiotic choices for infections caused by MDROs are frequently restricted. These clinical issues underline the crucial need for alternate and effective antibacterial treatments. Nanoparticles (NPs) can penetrate the cell membrane of pathogenic microbes and disrupt critical molecular processes, resulting in novel antibiotic actions. NPs have proven synergy when combined with appropriate antibiotics and may help to prevent the global challenge of growing bacterial resistance. In this review, we summarized current studies on the broad classification of NPs that have shown in vitro antibacterial action against MDROs, including the Pathogens associated with (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter* species) ESKAPE.The pharmacokinetics and pharmacodynamic properties of NPs, as well as bacterial resistance mechanisms to NPs, were also discussed.

**Key word:** Nanoparticales; Antimicrobial resistance; pharmacokinetic; pharmacodynamics; Toxicity



مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية | ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652 | info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com

Review
JOURNAL OF UNIVERSITY OF BABYLON
For Pure and Applied Sciences (JUBPAS)
Vol.32; No.3.| 2024

## الخلاصة

تستخدم تقنية النانوNanotechnology المواد النانوية (Nps ) Nanoparticles بشكل متزايد في التطبيقات السريرية , خاصة كنموذج جديد للأمراض المعدية. اذ اصبحت حالات العدوى التي تسببها الكائنات المجهرية المقاومة للأدوية المتعددة multi drug resistance organisms (MDROs )هي احدى أسباب الأمراضية والوفيات في جميع أنحاء العالم. فغالباً ما تكون خيارات المضادات الحيوية للعدوى التي تسببها MDROs محدودة. تسلط هذه التحديات السريرية الضوء على الحاجة الماسة لستراتيجيات بديلة وفعالة لمضادات الميكروبية. يمكن للجسيمات النانويةNPs أن تخترق غشاء الخلية للكائنات الحية الدقيقة المسببة للأمراض وتتداخل مع المسارات الجزيئية المهمة , وتشكل آليات فريدة مضادة للميكروبات بالاتحاد مع المضادات الحيوية المثلى. اذ أظهرت NPs تآزراً وقد تساعد في الحد من الأزمة العالمية للمقاومة البكتيرية الناشئة. في هذه المراجعة, نركز حول التصنيف الواسع لـ NPs التي أظهرت نشاط مضاد للميكروبات في المختبر ضد MDROs بما في ذلك مسببات الأمراض المتمثلة ببكتريا المكورات المعوية البرازية ( *Enterococcus faecium*), بكتريا المكورات العنقودية الذهبية ( *Staphylococcus aureus*), بكتريا الالتهاب الرئوي (*Klebsiella pneumonia*), بكتريا الراكدة البومانية(*Acinetobacter baumannii*) , بكتريا الزائفة الزنجارية ( *Pseudomonas aeruginosa*) (ESKAPE) .

**الكلمات المفتاحية :** الجزيئات النانوية ;المقاومة للمضادات الحياتية; الحركية الدوائية;الديناميكية الدوائية; السمية

## المقدمة

أصبحت الكائنات الحية المقاومة للأدوية المتعددة MDROs تمثل أزمة صحية عامة متزايدة, العديد من الإصابات يصعب علاجها بالمضادات الحيوية الحالية [1, 2]. على الصعيد العالمي، ان العدوى التي تسببها البكتريا المقاومة للأدوية المتعددة MDROs هي أسباب الامراض والوفيات [3–6]. بالنسبة للإصابة ببكتريا MDROs تتطلب جرعات عالية من المضادات الحيوية وهذه تولد آثاراً سامة وضارة ، كما يتطلب تطوير المضادات الحيوية الجديدة استثمارات اقتصادية هائلة قد تستغرق وقتًا طويلاً [7]. اذ دفع ذلك الى تطوير استراتيجيات بديلة .يوفر تطبيق الجسيمات النانوية ( NPs ) استراتيجية محتملة لإدارة العدوى الناتجة بواسطة بكتريا MDROs في هذا الصدد [8–11 ].أظهرت الجسيمات النانوية (NPs) وعداً علاجياً بسبب صفاتها الفيزيائية والكيميائية. تستهدف الجسيمات النانوية (NPs) التي تمتلك الفعالية المضادة للبكتيريا الجزيئات الحيوية كما وتمتلك احتمالية التقليل من تطور البكتريا المقاومة للأدوية المتعددة (MDROs) [12]. ومع ذلك ، فإن تطبيق NPs في الاستخدام السريري يتطلب ليس فقط الطرق المناسبة لتخليق NPs ولكن أيضاً الفهم الشامل للمميزات الفيزيائية والكيميائية , ودراسة التأثيرات في المختبر والحي ، التوزيع الحيوي ، ومسار NPs داخل الجسم , والديناميكية الدوائية لـNPs [13]. في هذا المراجعة ، سوف نقدم تصنيفا واسعا من NPs التي تظهر نشاط مضاد البكتريا المقاومة للأدوية المتعددة MDROs في المختبر , والتأثيرات التآزرية لل NPs مع المضادات الحيوية المتاحة حاليًا ، كما ستتم مناقشة آليات المقاومة و الخصائص الدوائية والديناميكية لل NPs .



info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652

مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية

## استخدامات المواد النانوية كعوامل مضادة للبكتريا

تمتلك المواد النانوية NPs نشاطاً مضاداً للميكروبات يمكن ان تتغلب على ميكانيكيات المقاومة التي تمتلكها الكائنات المجهرية مثل تثبيط الانزيم , تقليل نفاذية الخلية , تحوير مواقع الهدف, زيادة في مضخات التدفق (efflux pumps) للهروب من فعالية المضادات البكتيرية [14–17] فضلا على ذلك ، تظهر NPs المرتبطة بالمضادات الحيوية تأثيرات تآزرية ضد البكتيريا , وتمنع تشكيل بيوفيلم biofilm [12] تمتلك المواد النانوية خصائص عديدة تمكنها من جعلها بدائل عن المضادات الحيوية التقليدية منها.

أولاً : تمتاز المواد النانويةNPs بمساحة سطحية كبيرة مما يؤدي إلى زيادة منطقة الاتصال مع الكائن الهدف، يمكن أن تعمل NPs كجزيئات متناهية الصغر تتفاعل مع الخلايا البكتيرية ،امكانية اختراقها لغشاء الخلية , وتتداخل مع المسارات الجزيئية [18– 20 ] ثانيا : تزيد NPs من قابلية التثبيط للمضادات [21]. اذ أظهرت المواد النانوية المخلقة من الذهب المرتبطة مع الأمبيسلين , والستربتومايسين,او كاناميسين , بتركيز كحد ادنى للتراكيز المثبطة (MICs) لنظيره من المضادات الحيوية تأثيرا ضد كلا البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة غرام. وبالمثل , أظهر جوبتا وآخرون2017 تأثيرا تآزريا للمواد النانوية المخلقة من الذهب مع أحد أنواع المضادات التي يطلق عليها fluoroquinolone antibiotics لمعالجة الإصابة ببكتريا القولون *Escherichia coli* المقاومة للعديد من المضادات ومع ذلك ، فإن الخصائص الفيزيائية والكيميائية المعقدة التي تشمل الحجم والشكل والتغيير الكيميائي والمذيب والعوامل البيئية , يمكن أن تؤثر على خصائص المواد النانوية المضادة للبكتيريا [13] . وأخيرا , ان دمج المضادات الحيوية مع المواد النانوية يوفر ميكانيكيات معقدة مضادة للبكتريا للتغلب على المقاومة للمضادات [22]. الميكانيكية المضادة للبكتريا الشائعة حاليا التي تشمل :(1) التفاعل المباشر مع البكتيريا يؤدي إلى تدمير الغشاء البكتيري، (2) تحفيز الاستجابات المناعية للمضيف، (3) منع تشكيل بيوفيلم (4) توليد أنواع الأوكسجين التفاعلية reactive oxygen species (ROS)، و (5) تثبيط تخليق البروتين والحمض النووي الرايبوزي RNA من خلال أحداث تأثيرات داخل الخلايا[14] .

من استعمالات المواد النانوية تستخدم كطلاء على الأجهزة القابلة للزرع , ويمكن أن تعمل ضمادات الجروح أو الإسمنت العظمي أو مواد في علاجات الأسنان كطريقة لإيصال المضادات الحيوية المعتمدة على المواد النانوية [23]. كما تستخدم كعوامل ناقلة للمضادات بحيث تكون أعلى جرعة تصل إلى مواقع الإصابة [12] وبالتالي فان الارتباط بين المواد النانوية والمضادات الحياتية يكون مفيدا لمحاربة حالات المقاومة للمضادات الحرجة [10]. وحديثا سلط الضوء على التطبيقات السريرية للمواد النانوية كمواد مضادة للبكتريا في المختبر مع دراسة التأثير العكسي للمواد النانوية على صحة الانسان كما موضح في الجدول (1).

info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652

مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية

**جدول (1) فعالية المواد النانوية ضد بكتريا المقاومة للعديد من المضادات الحياتية وميكانيكية العمل**

| الجزيئات النانوية | الحجم | البكتريا المستهدفة المقاومة للمضاد الحيوي | ميكانيكية المضاد الحيوي | المصادر |
|---|---|---|---|---|
| جزيئات الذهب النانوية | 1-100 nm | بكتريا المكورات العنقودية الذهبية المقاومة لمضاد methicillin ( MRSA) | فقدان فعالية الغشاء البكتيري , خلل في السلسلة التنفسية, اختزال انزيمات الطاقة, تقليل ارتباط الحامض النووي الرايبوزي الناقل مع الوحدات الرايبوزية الثانوية | [14] |
| جزيئات الفضة النانوية | 1-100 nm | بكتريا المكورات العنقودية الجلدية ,المكورات المعوية المقاومة لمضاد vancomycin , البكتريا المنتجة لانزيمات البيتا لاكتميز , بكتريا القولون البرازيه المقاومة للعديد من المضادات , الزائفة الزنجارية المقاومة لمضاد carbapenem , بكتريا الالتهاب الرئوي | انتاج مركبات الاوكسجين التفاعلية, تثبيط انزيمات السايتوكروم في سلسلة نقل الالكترون,تفكك الغشاء البكتيري, تثبيط تخليق الجدار البكتيري, زيادة في نفاذية الغشاء, الالتصاق بسطح الخلية مما يسبب تلف للبروتينات والدهون, عدم استقرار الرايبوسوم وانغرازه بين قاعدة الحامض النووي المنقوص الاوكسجين. | [23] |
| جزيئات النحاس النانوية | 2-350 nm | بكتريا القولون البرازية المقاومة للعديد من | تحلل غشاء الخلية , انتاج مركبات | [17] |



info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652

مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | المضادات, بكتريا الراكدة البومانية | الاوكسجين التفاعلية , انتاج الدهون الفوق المؤكسدة , اكسدة البروتينات , تحطم الحامض النووي المنقوص الاوكسجين DNA | |
| جزيئلت السليكا النانوية | 20-40 nm | بكتريا المكورات العنقودية الذهبية المقاومة لمضاد methicillin ( MRSA) | تحطم جدار الخلية البكتيرية من خلا تكوين مركبات الاوكسجين التفاعلية | [14] |
| جزيئات الالمنيوم النانوية | 10-100 nm | بكتريا القولون البرازية | تحطم جدار الخلية البكتيرية من خلا ل تكوين مركبات الاوكسجين التفاعلية | [14] |
| جزيئات اكاسيد الحديد النانوية | 1-100 nm | بكتريا القولون البرازية المقاومة للعديد من المضادات , بكتريا الالتهاب الرئوي المقاومة لمضاد methicillin ( MRSA) | انتاج مركبات الاوكسجين التفاعلية , انتاج جذور الاكاسيد الفائقة ( $o_2$-),جذور الهيدروكسيل , وانتاج بيروكسيد الهيدروجين | [14] |
| جزيئات اكاسيد الزنك النانوية | 10-100 nm | بكتريا الامعائية , بكتريا الالتهاب الرئوي المقاومة لمضاد methicillin (MRSA) بكتريا القولون البرازية | انتاج مركبات الاوكسجين التفاعلية , امتزاز الى سطح الخلية البكتيرية, وتحطم البروتينات والدهون | [17] |
| جزيئات التيتانيوم ثنائية الاوكسيد | 30-45 nm | بكتريا المكورات العنقودية الذهبية , بكتريا القولون | انتاج مركبات الاوكسجين التفاعلية | [14] |

ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652
info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com

مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | البرازية , بكتريا الامعائية , الزائفة الزنجارية | , امتزاز الى سطح الخلية البكتيرية | |
| جزيئات اكاسيد المغنيسيوم النانوية | 15–100 nm | بكتريا المكورات العنقودية الذهبية , بكتريا القولون البرازية | انتاج مركبات الاوكسجين التفاعلية, بيروكسيد الدهون, تأثيرات قاعدية | [14] |

## الفعالية المضادة للمواد النانوية ضد البكتريا

تمتلك المواد النانوية المصنعة من المواد الأتية ( الذهب, الفضة, النحاس , الألمنيوم, النيكل , المغنيسيوم، التيتانيوم) [14] فعالية مضادة تجاه أنواع من البكتريا مثل بكتريا المكورات المعوية البرازية *Enterococcus faecium* , المكورات العنقودية الذهبية *Staphylococcus aureus* بكتريا الالتهاب الرئوي *Klebsiella pneumonia* بكتريا الزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa*, وأجناس من البكتريا المعوية, *Enterobacter speciesa* عن طريق تمرير آليات مقاومة الأدوية في البكتيريا وتثبيط تكوين الأغشية الحيوية أو غيرها من العمليات المهمة المتعلقة بقدرتها على الضراوة, ويمكن للجسيمات النانوية أن تخترق جدار الخلية وغشاء البكتيريا وتعمل عن طريق تعطيل الآليات الجزيئية المهمة [24, 25] . يتم استخدام الأكاسيد او الشكل الأيوني للمواد النانوية المعدنية المختلفة والتي تعد الأكثر سمية للبكتريا [26]. في الآونة الأخيرة تم استخدام الفضة إلى حد كبير وذلك بسبب امتلاكها آليات متعددة من مضادات البكتيريا [27] فضلا عن سهولة تحديد التوافق الحيوي العالي والوظيفي كما أن مزيج الفضة مع الذهب أظهر مسارًا آخر , لأنها تجمع بين التأثيرات المضادة للميكروبات للفضة Ag مع الفعالية الوظيفية والاستقرار للذهب Au في شكل مواد نانوية ثنائية المعدن [10]. فضلا عن ذلك, أظهر مزيج الفضة والذهب تأثيراً تآزرياً [28] وذلك من خلال توليد مركبات الأوكسجين التفاعلية (ROS). قد يفقد مزيج الفضة مع الذهب قابليته كمضاد بكتيري في حالة أحداث تحوير في اسطحها [19, 20] كذلك بالنسبة للمواد النانوية المصنوعة من النحاس تفقد فعاليتها كمضاد للبكتريا في حالة تغيير في اسطحها كما أنها تفشل في أحداث تغيير مورفولوجي في الخلايا الميكروبية [29]. ومع ذلك ان المواد النانوية المعدنية تسبب سمية للخلايا المصابة والغير مصابة من خلال تحريرها للأيونات السامة وقد تسبب السيتوكينات الالتهابية inflammatory cytokines وتوليدROS [30, 31] . تستخدم أكاسيد الحديد في قطاع الطب الحيوي وذلك بسبب التوافق الحيوي والخصائص المغناطيسية. في الآونة الأخيرة, درست الفعالية المضادة للحديد المختزل وأكاسيد الحديد الذي يحطم الخلية البكتيرية من خلال تدمير الغشاء البكتيري وتوليد الإجهاد التأكسدي داخل الخلية [29] . نظرا للتوافق المميز وخصائص السلامة لأكاسيد الخارصين كمواد نانوية تم استخدامها مع مواد التجميل والأقمشة والأسطح القريبة من جلد الأنسان [25]. في حين أكاسيد النحاس فقد أظهرت أنها مثبطات جيدة خاصة للبكتريا والفطريات [32].

info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652

مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية

## التأثيرات التآزرية للمواد النانوية مع المضادات الحياتية

أن المواد النانوية لها قابلية التغلب على مقاومة المضادات الحيوية وذلك من خلال خلطها وتعبئتها مع أنواع متعددة من المضادات الحياتية. أن تفعيل المواد النانوية مع المضادات الحياتية يمكن ان تكون أسلوبا واعدًا لمكافحة مقاومة البكتيريا. فضلا عن المواد النانوية يمكن ان تقوم بإيصال المضادات الحياتية إلى الهدف أو تستهدف مواقع الإصابة وبذلك تقلل من جرعات وسمية المضادات الحياتية [14] على سبيل المثال الفعل التازري للمواد النانوية المصنعة من الفضة مع المضادات الحياتية المستخدمة لعلاج بعض الاصابات البكتيرية مثل بكتيريا المكورات العنقودية الذهبية *Staph. aureus* ، وبكتريا الزائفة الزنجارية *Pseudomonas. aeruginosa* [34, 33] في حين أن التأثيرات التآزرية المضادة للبكتيريا للمواد النانوية الأتية: الفضة Ag, الذهب Au, أكاسيد الخارصين ZnO مع المضادات الحياتية لوحظت ضد بكتريا المعوية البرازية, بكتريا القولون البرازية, الراكدة البومانية, والزائفة الزنجارية من خلال التغلغل إلى غشاء الخلية البكتيرية والتداخل مع المسارات الجزيئية المهمة فضلا عن ميكانيكيات فريدة مضادة للبكتريا. فعالية المضادات الحياتية مع المواد النانوية متشابهة في كلا البكتريا السالبة والموجبة لغرام على خلاف فعالية المضادات الحياتية لوحدها لقتل البكتريا المقاومة للعديد من المضادات. أن هذا الاندماج بين المواد النانوية والمضادات الحياتية يعزز تأثير المضاد وخاصة المضادات الأتية هي: (بوليميكسين , سيبروفلوكساسين , سيفتازيديم , أمبيسلين , كليندامايسين ,فانكومايسين , أو الاريثروميسين) التي تستخدم غالبا ضد الإصابة بالبكتريا المقاومة للعديد من المضادات [14].

## الجرعة المثلى

تعد الجرعة المثلى للمواد النانوية المستخدمة كمواد مضادة للبكتريا تعتبر من الأمور المهمة والحاسمة للأهداف العلاجية حتى الآن [36,35] جرعات المواد النانوية تسبب تلف الخلايا في المختبر مرتفع بشكل غير واقعي وهو لا يمكن تطبيقه على البشر[37] . أن البيانات التي جمعت من حيوانات الدراسة لا يمكن تطبيقها بصورة مباشرة على الأنسان لذلك الجرعات المناسبة يجب ان تدرس في المستقبل [37, 36] هناك دراسات سريرية قليلة على الجرعات المستخدمة للمواد النانوية ذكر [24] هناك اثنين من الدراسات , أذ أعطت جرعات عن طريق الفم لأشخاص أصحاء متطوعين الجرعة الأولى كانت بمقدار 10 جزء بالمليون وحجم يتراوح من 10–5 نانو متر والثانية 32 جزء بالمليون وحجم 40–25 نانو متر من المحلول التجاري المصنع من المادة النانوية للفضة لكن لم تظهر هذه الجرع أي تحفيز سريري او تغيرات على مستوى التمثيل الغذائي او تغيرات في الدم والإدرار ولم تلاحظ أيضا تغيرات مورفولوجية من خلال ألاعتماد على الفحوصات والاختبارات الشاملة لذلك نحتاج إلى المزيد من الدراسات السريرية قبل تطبيق المواد النانوية على الأنسان.

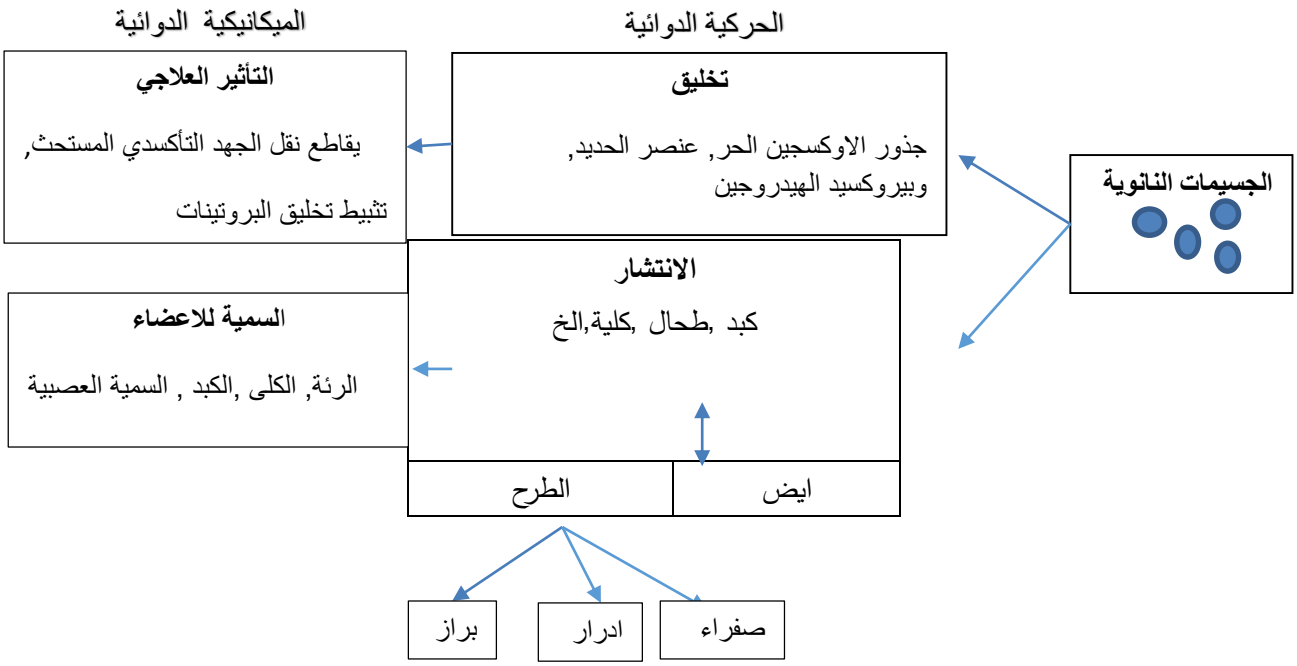
### الخصائص الديناميكية والحركية الدوائية للمواد النانوية

تعتمد الحركية الدوائية للمواد النانوية على جوانب عديدة مثل نوع الجسيمات النانوية (particle type ), حجمها (size ) , شحنة السطح(surface charge) , غطاء السطح (surface coating) , البروتينات الرابطة (binding protein) , طريقة التعرض (exposure route), الجرعة (dose), الانواع الحيوانية (animal species ) . يعد الفهم الشامل للحركية الدوائية امراً مهماً ومحورياً لتقييم المخاطروالسلامة البايلوجية



مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية
info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com | ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652

للجزيئات السريرية [38] الخصائص الديناميكية والحركية الدوائية للجزيئات النانوية موضحة بالشكل (1) التأثيرالموقعي والجهازي وسمية الجزيئات النانوية تعتمد على طريقة السيطرة والخصائص الفيزيائية والكيميائية اما السمية المزمنة للجزيئات النانوية مرتبطة بمسار التخلص المعقد [37]. والامتصاص عن طريق الفم او الجلد او الرئة لجزيئات الفضة او الحديد او اكاسيد التيتانيوم النانوية يكون منخفضا جدا بصورة عامة. يفضل استخدام الوريد في حالات استهداف الكبد والطحال اما بالنسبة لاستهداف العضلات أو الجلد يكون موضوعياً داخل العضلة أو تحت الجلد أو تحت الادمة بينما يتم استخدام الفم او داخل الانف في حالة استهداف الغشاء المخاطي على سبيل المثال استنشاق جزيئات النحاس النانوية يتراوح بين (5.5%– 0.06%) يعتمد على حجم الجزيئات النانوية, اما الامتصاص عن طريق الفم يتراوح بين (5%–0.01%) لجزيئات النحاس النانوية بينما جزيئات الفضة النانوية يتراوح بين (4.2%– 1%) ويتراوح بين (0.05% – 0.01 %) لجزيئات التيتانيوم النانوية بالاعتماد على حجم الجزيئة. بغض النظر عن نوع الجسيمات فأن معظم الجسيمات النانوية تنتشر في الطحال والكبد لكن جسيمات النحاس النانوية بما تمتلكه من صفات الفيزيائية والكيمائية يمكن ان تتغيروتنتشر بأعضاء خاصة أخرى [38]. على الرغم من الدراسات الطويلة المتعلقة بالآثار السمية الناتجة من الامتصاص واختراق الجسيمات النانوية للانسجة غير متوفره لحد الأن.




**الشكل (1) يوضح الخصائص الديناميكية والحركية الدوائية للجزيئات النانوية**

info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652

مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية

## التخلص والقضاء على المواد النانوية

أن القضاء على المواد النانوية المعدنية عبر المسالك البولية والصفراوية بشكل عام تكون منخفضة ، مما يؤدي إلى تراكمها على المدى الطويل في الكبد والطحال [38] فضلا عن ذلك ان المواد النانوية لا تخضع إلى عملية التحلل البيولوجي biodegradation التي تحولها إلى مركبات غير ضارة وهذا يؤدي إلى أن تبقى داخل الأنسجة لفترة طويلة وفي النهاية تؤدي إلى زيادة التأثيرات السامة للمواد النانوية داخل الجسم [39] , وقد لوحظ تراكم عالي لمواد نانوية يبلغ حجمها 10 نانو متر في الكلى [40]. عملية هضم المواد النانوية بواسطة بروتينات المصل تحددها شحنة وحجم المادة النووية ، بواسطة عملية الهضم داخل الجسم الحي يمكن ان يتغير قطر الهيدروديناميكي والحجم الفعال للمواد النانوية. يبلغ حجم مسامات البطانة الداخلية endothelium حوالي 5 نانو متر يمكن ان تمر من خلالها المواد النانوية الصغيرة على العكس من المواد النانوية الكبيرة الحجم ذات الحركة البطيئة عبر البطانة تبقى في جهاز الدوران لفترة طويلة. يمكن للكلية ان تزيل الجزيئات من الأوعية الدموية ,لكن المواد النانوية في حدود 20–10 نانو متر يمكن التخلص منها عن طريق الكبد اما المتبقية يتم التخلص منها عن طريق خلايا كبفر Kupffer cells حيث تبقى لفترة طويلة [39] . لذا فالدراسات المتزايدة ضرورية لاستكشاف طرق لزيادة التخلص من المواد النانوية عن طريق الصفراء والإدرار لتقليل تراكمها وفعاليتها السمية داخل أعضاء الجسم [38].

## الخصائص الدوائية للمواد النانوية

تعتمد فعالية المواد النانوية كمضادات للبكتريا على عدة خصائص فيزيائية وكيميائية ، منها: الحجم والشكل والذوبان ,

والقدرة على تكوين أيونات معدنية قاتلة بيولوجية [36]. بشكل عام المواد النانوية صغيرة الحجم اكثر فعالية كمضادات حياتية من المواد النانوية الكبيرة الحجم [41]. تختلف البكتيريا موجبة لغرام والبكتيريا السالبة لغرام من حيث مكونات غشاء الخلية والتركيب وقابلية امتصاصها للمواد النانوية [42]. قابلية تأثر البكتريا بالمواد النانوية تعتمد على التركيب الكيموحيوي للمواد النانوية اذ تستهدف جزيئات حيوية مختلفة [36] فضلا عن ذلك تكون البكتريا سريعة النمو تكون اكثر حساسة من البكتريا البطيئة النمو يعزى هذا بسبب التعبير المتغير للجينات المسؤولة عن الاستجابة للإجهاد [43]. وقد لوحظ أن تأثيرات المواد النانوية المضادة للبكتريا اكثر وضوحا للبكتريا الموجبة من البكتريا السالبة لغرام قد تكون هذه النتيجة مرتبطة بالحقيقة أن جدران الخلايا غير المسامية للبكتيريا سالبة الغرام تخدم كحواجز لدخول المواد النانوية. يرتبط جدار البكتريا الموجبة لغرام مع البروتينات والمكونات المجاورة بروابط تساهمية تكون مسامية نسبيا لذلك تسمح بدخول الجزيئات الغريبة [39].

## السمية

أن المضاعفات السامة الموضعية والجهازية و الآثار الضارة على البكتيريا المفيدة في الانسان, هي من مخاوف استخدام المواد النانوية [44].المواد النانوية ونواتجها المتحللة السامة فكلاهما يسببان انحلال الدم والتدخل في مسارات تخثر الدم [45], الآلية الدقيقة للمضاعفات السامة غير واضحة, ولكن لوحظ أنه كلما زاد حجم المواد النانوية, زادت مخاطر الآثار الصحية الضارة [46]. من المواد النانوية التي درست سميتها هي المادة النانوية المصنعة من الفضة حيث درست سميتها على نطاق واسع ولوحظ ان الفضة اكثر سمية على الخلايا



مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية
info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com | ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652

[48, 47]. ومع ذلك أجريت الدراسات في المختبر ولوحظ ترسب المواد النانوية في الكبد والطحال والرئتين والأعضاء الأخرى التي تعاني من خلل وظيفي ويقلل بشكل خطير من فعاليتها [14] كما لوحظ أن المستويات المرتفعة من الفضة تتركز في الدم والإدرار [36]. تستخدم البلورات النانوية للفضة كضمادات للجروح ومرضى الحروق [49]. كما درس تأثير سمية أكاسيد الألمنيوم ووجد إنها تتفاعل مع الجزيئات الحيوية الخلوية وتسبب اثاراً عكسية سمية للخلايا العصبية كما تعمل كمضاد للبكتريا واسع المدى [24]. تتراكم المواد النانوية عند أخذها عن طريق الوريد في القولون , الرئة ونخاع العظام والكبد والطحال والجهاز الليمفاوي [50] كما يتسبب استنشاق المواد النانوية تسمم للخلايا الرئوية [51]. تتفاعل الجذور الحرة المؤكسدة المتولدة من قبل أكاسيد النحاس النووية مع مكونات الخلية وتحث على سمية الكبد والكلية [53, 52] . السمية المزمنة مثل سمية الكبد، سمية الكلية والسمية الرئوية تنتج بسبب تراكم المواد النانوية في تلك الأنسجة [ 54–57] . ومع ذلك فأن تقييم السمية على المستوى الخلوي والجهازي تبقى مهمة جدا من الناحية السريرية [36].

## المقاومة للمواد النانوية

تمتلك المواد النانوية آليات متعددة لمهاجمة البكتريا تختلف عن تلك الموجودة في المضادات الحيوية المتوفرة حاليًا دمج المواد النانوية مع المضادات الحياتية تزيد من فعالية المضادة للبكتريا[58, 57] الخلايا البكتيرية تحتاج إلى طفرات متعددة لتطوير مقاومة تجاه المواد النانوية. تصنيع مواد نانوية ترتبط مع البروتينات والسكريات المتعددة أو المركبات الحيوية النشطة تعزز من الفعالية المضادة تجاه البكتريا التي تمتلك مقاومة متعددة للمضادات [8]. المقاومة للمواد النانوية يشكل قلق سريري على الرغم من ندرة مقاومة البكتريا للمواد النانوية المصنعة من الفضة، الذهب، النحاس حتى بعد تعرض البكتريا إلى جرعة واحدة من هذه المواد[57–59]. المقاومة مرتبطة بالتغيرات في نفاذية الغشاء الخارجي ومضخات التدفق efflux pumps [59, 58]. مثال اخر للمقاومة هو بعد تعرض البكتريا للمواد النانوية المصنعة من النحاس وأكاسيد التيتانيوم مع النحاس حيث لوحظ قلة الفعالية المضادة وهذا التأثير قد يعزى إلى قلة الامتصاص أو زيادة التدفق للمواد النانوية إلى الخارج [61, 60]. كذلك ان السبب في تقليل التأثير السمي للمواد النانوية المصنعة من أكاسيد التيتانيوم وأكاسيد الألمنيوم يعود إلى قلة امتصاص الغشاء البلازمي أو جدار الخلية أو بسبب زيادة تدفق المادة النانوية إلى الخارج [62]. قد تؤدي التغييرات الجينية في البكتريا إلى التطور السريع للمقاومة [63] كما ان أكاسيد الألمنيوم النانوية تؤدي الى زيادة التعبير الجيني لجينات الاقتران والجينات المسؤولة عن المقاومة للمضادات التي تنتقل بصورة أفقية horizontal transfer [14].

## نقاط القوة والمحددات في تطبيق المواد النانوية ضد البكتريا المتعددة المقاومة للمضادات

تمتلك المواد النانوية القدرة على علاج الإصابات البكتيرية ولكن لا تزال هناك العديد من التحديات أمام تطبيقها بنجاح من الناحية السريرية بما في ذلك المزيد من الدراسات حول تفاعل المواد النانوية مع الخلايا والأنسجة والأعضاء، ودراسة الجرعة المثلى واختيار الطريقة المناسبة لإعطاء الجرعة، والسمية الشديدة التي تتبع التعرض الطويل الأمد للمواد النانوية [64]. يوفر التركيب الفيزيائي المميز صفات مميزة مقارنة بالمضادات الحياتية التقليدية من ناحية المقاومة المتعددة للمضادات يتوقع في الوضع الحالي إمكانيات قوية لمعالجة الالتهابات الجلدية في المستقبل القريب. بذلت جهود كبيرة لتطبيق المواد النانوية على اسطح الأجهزة الطبية وفي الألياف



info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652

مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية

والمنسوجات[57]. صياغة المبادئ التوجيهية المناسبة للإنتاج وتوسيع نطاق تصنيع هذه المواد النانوية من خلال دراسة الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمواد النانوية وتأثيراتها على التوافق الحيوي واختبارات السمية ومقارنة البيانات والنتائج في المختبر وداخل الجسم الحي وهذه ضرورية ومهمة للتطبيقات السريرية [54 –57] بالإضافة عن الدراسات قبل السريرية التي يجب الأخذ النظر بها من الناحية العلاجية وسلامة نظام المواد النانوية وأخيرا دراسة الأثر الاقتصادي للمواد النانوية على الناحية السريرية وعلاقته مع الفعالية العلاجية [65] .

## Conflict of interests

There are non-conflicts of interest

## References

[1] H. Boucher, G. Talbot, J. Bradley, J. Edwards, D. Gilbert, L. Rice, et al, "Bad bugs, no drugs no ESKAPE an update from the Infectious Diseases Society of America", *Clin. Infect. Dis*, vol. 48, no.1, pp. 1-12, Jan. 2009.

[2] A. Peleg, and D. Hooper, "Hospital-acquired infections due to gram negative bacteria", *N. Engl. J. Med*, vol.36, no.2, pp.1804–1813, Jun 2010.

[3] B. Ismail, M. Shafei, A. Harun, S. Ali, M. Omar, and Z. Deris, "Predictors of polymyxin B treatment failure in Gram-negative healthcare associated infections among critically ill patients", *J. Microbiol. Immunol. Infect*,vol. 51, no. 6, pp.763–769, Dec .2018.

[4] A. Kuo, J. Shu, T. Liu, J. Lu, J. Lee, T. Wu, et al, "Vancomycin-resistant Enterococcus faecium at a university hospital in Taiwan, 2002–2015 fluctuation of genetic populations and emergence of a new structure type of the Tn1546-like element", *J. Microbiol. Immunol. Infect*, vol.51, no.6, pp. 821–828. Oct. 2018.

[5] S. Ting, C. Lee, and J. Liu, "Risk factors and outcomes for the acquisition of carbapenem-resistant Gram-ne gative bacillus bacteremia: a retrospective propensity-matched case control study", *J. Microbiol. Immunol. Infect*, vol . 51, no.5, pp. 621–628, Oct, 2018.

[6] L. Tsao, C. Hsin, H. Liu, H. Chuang, L. Chen, and Y. Lee, "Risk factors for healthcare-associated infection caused by carbapenemresistant Pseudomonas aeruginosa", *J. Microbiol. Immunol. Infect,* vol,51, no, 3, pp. 359–366, Mar. 2018.

[7] A.Huh, and Y. Kwon, "Nanoantibiotics a new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era", *J. Control. Release,*vol. 156, no.2, pp. 128–145, Dec. 2011.

[8] R. Singh, M. Smitha, and S. Singh, "The role of nanotechnology in combating multi-drug resistant bacteria", *J. Nanosci. Nanotechnol*, vol. 14, no. 4, pp.4745– 4756, Jul .2014.

[9] M. Natan, and E. Banin, "From nano to micro using nanotechnology to combat microorganisms and their multidrug resistance", *FEMS Microbiol,* vol. 41, no.3, pp.302–322, may .2017.



مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية | مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية | مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية
info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com | ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652

[10] P. Baptista, M. Mccusker, A. Carvalho, D. Ferreira, N. Mohan, M. Martins, et al, "Nano-strategies to fight multidrug resistant bacteria"a battle of the titans", *Front. Microbiol*, vol.no. 9, pp. 1441. Jul. (2018).

[11] S. Muzammil, S. Hayat, E. Fakhar, B. Aslam, M. Siddique, M. Nisar, et al, "Nanoantibiotics: future nanotechnologies to combat antibiotic resistance", *Front. Biosci*, vol. 10, no. 2, pp. 352–374, Mar. 2018.

[12] R. Pelgrift, and A. Friedman, "Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance", *Adv. Drug Deliv. Rev*,vol. 65, no. 13, pp.1803–1815, Nov. 2013.

[13] N. Beyth, Y. Domb, W. Khan, and R. Hazan,"Alternative antimicrobial approach: nano-antimicrobial materials", *Evid. Based. Complement Alternat. Med.* Vol. 20, no.15, pp. 246-260, Mar. 2015.

[14] H. Hemeg, "Nanomaterials for alternative antibacterial therapy", *Int. J. Nanomed*, vol.12, no.10 pp.8211–8225, Nov. 2017.

[15] Y. Slavin, J. Asnis, U. Hafeli, and H. Bach, "Metal nanoparticles: understanding the mechanisms behind antibacterial activity", *J. Nanobiotechnology*, vol.15, no. 5, pp. 15-65, Oct. 2017.

[16] A. Burdusel, O. Gherasim, A. Grumezescu, L. Mogoanta, A. Ficai, and E. Andronescu, "Biomedical applications of silver nanoparticles", *Nanomaterials Basel,* vol. 8, no. 9, pp.681-696, Aug. 2018.

.[17] M. Mulvey, and A. Simor, "Antimicrobial resistance in hospitals: how concerned should we be", *CMAJ,* vol. 180, no.4, pp. 408–415, Feb. 2009.

[18] M. Rai, A. Ingle, S. Gaikwad, I. Gupta, A. Gade, and S. Silverio da Silva, "Nanotechnology based anti-infectives to fight microbial intrusions", *J. Appl. Microbiol*, vol.120, no.3, pp.527–542, Feb. 2016.

[19] T. Dakal, A. Kumar, R. Majumdar, and V. Yadav, "Mechanistic basis of antimicrobial actions of silver nanoparticles", *Front. Microbiol*, vol.7, no. 2, pp.1831-1846, Nov. 2016.

[20] N. Duran, M. Duran, M. De Jesus, A. Seabra, W. Favaro, and G. Nakazato, "Silver nanoparticles: a new view on mechanistic aspects on antimicrobial activity", *Nanomedicine*, vol. 12, no. 3, pp.789–799, Apr. 2016.

[21] B. Saha, J. Bhattacharya, A. Mukherjee, A. Ghosh, C. Santra, A. Dasgupta, et al, "In vitro structural and functional evaluation of gold nanoparticles conjugated antibiotics", *Nanoscale Res. Lett*, vol2, no. 614, pp. 614–622, Nov. 2007.

[22] A. Gupta, N. Saleh, R. Das, R. Landis, A. Bigdeli, K. Motamedchaboki, et al, "Synergistic antimicrobial therapy using nanoparticles and antibiotics", *Nano Futures*, vol. 1, no. 1, pp. 2399-2412. May. 2017.

[23] L. Wang, C. Hu, and L. Shao, "The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future", *Int. J. Nanomed,* vol.12, no.12 pp.1227–1249. Feb. 2017.

[24] M. Ansari, H. Khan, A. Khan, S. Cameotra, Q. Saquib and J. Musarrat , "Interaction of Al (2) O (3) nanoparticles with Escherichia coli and their cell envelope biomolecules", *J. Appl. Microbiol.* Vol.116, no.4, pp.772–783. Apr. 2014.

مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية | ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652
info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com

[25] S. Dizaj, F. Lotfipour, M. Barzegar, M. Zarrintan, and K. Adibkia, "Antimicrobial activity of the metals and metal oxide nanoparticles", *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. App,* vol.44, no.1 pp. 278–284, Nov. 2014.

.[26] J. Seil, and T. Webster, "Antimicrobial applications of nanotechnology: methods and literature". *Int. J. Nanomed*, Vol.7, no. 2, pp.2767–2781, Jun. 2012.

[27] G. Cheng, M. Dai, S. Ahmed, H. Hao, X. Wang, and Z. Yuan, "Antimicrobial drugs in fighting against antimicrobial resistance", *Front. Microbiol*, vol.7, no.3, pp. 470-795, Apr. 2016.

[28] A. Fakhri, S. Tahami, and M. Naji, "Synthesis and characterization of core shell bimetallic nanoparticles for synergistic antimicrobial effect studies in combination with doxycycline on burn specific pathogens", *J. Photochem. Photobiol. B,* vol.169, no.4, pp. 21–26, Apr. 2017.

[29 ] A. Baranwal, A. Srivastava, P. Kumar, V. Bajpai, P. Maurya, and P. Chandra, "Prospects of nanostructure materials and their composites as antimicrobial agents", *Front. Microbiol,* vol.9, no.4, pp. 422-437, Mar. 2018.

[30] A. Schrand, M. Rahman, S. Hussain, J. Schlager, D. Smith, and A. Syed, "Metal-based nanoparticles and their toxicity assessment", *Wiley Interdiscip Nanomed. Nanobiotechnol*, vol.2, no. 5, pp.544–568, Oct. 2010.

[31] L. Ding, M. Aggrey, J. Chen and L. Tong, "Nanotoxicity: the toxicity research progress of metal and metal-containing nanoparticles", *Mini. Med. Chem*, vol.15, no.7, pp. 529–542, Sep. 2015.

[32] G. Ren, E. Cheng, M.Vargas-Reus, P. Reip , and R. Allaker, "Characterisation of copper oxide nanoparticles for antimicrobial applications", *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol.33, no. 6, pp.587–590, Jun. 2009.

[33] S.Naqvi, U. Kiran, M. Ali, A. Jamal, A. Hameed, S. hmed, et al, "Combined efficacy of biologically synthesized silver nanoparticles and different antibiotics against multidrug-resistant bacteria", *Int. J. Nanomed*, vol.8, no. 3, pp. 3187–3195, Aug. 2013.

[34] A. Panacek, M. Smekalova, M. Kilianova, R. Prucek, K. Bogdanova, R. Vecerova, et al, "Strong and nonspecific synergistic antibacterial efficiency of antibiotics combined with silver nanoparticles at very low concentrations showing no cytotoxic effect", *Molecules,* vol. 21, no. 1, pp. 3878- 3892, Dec. 2015.

[35] S. Scandorieiro, L. De Camargo, C. Lancheros, S.Yamada, C. Nakamura, A.De Oliveira,,et al, "Synergistic and additive effect of oregano essential oil and biological silver nanoparticles against multidrug-resistant bacterial strains", *Front. Microbiol*, vol. 23, no 7, pp.760-775, Jun. 2016.

[36] S. Khan, J. Musarrat, and A. Al-Khedhairy, "Countering drug resistance, infectious diseases, and sepsis using metal and metal oxides nanoparticles: current status", *Colloids Surf. B Biointerfaces*, vol. 5, no. 46, pp. 70–83, May. 2016.

.[37] S. Hua, M.de Matos, J. Metselaar, and G. Storm, "Current trends and challenges in the clinical translation of nanoparticulate nanomedicines pathways for translational development and commercialization", *Front. Pharmacol*, vol.9, no. 3, pp. 790- 805, Jul. 2018.

مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية | info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com | ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652

[38] Z. Lin, N. Monteiro-Riviere, and J. Riviere, "Pharmacokinetics of metallic nanoparticles. Wiley Interdiscip", *Nanomed. Nanobiotechnol*, vol.9, no. 7, pp. 189–217, Jul 2015.

[39] S. Zaidi, L. Misba, and A. Khan, "Nano-therapeutics: a revolution in infection control in post antibiotic era", *Nanomedicine* ,vol. 13, no. 7, pp. 2281–2301, Oct. 2017.

.[40] N. Hoshyar, S. Gray, H. Han, and G. Bao, "The effect of nanoparticle size on in vivo pharmacokinetics and cellular interaction", *Nano medicine*, vol. 11, no. 6, pp.673–692, Mar. 2016.

[41] Z. Lu, K. Rong, J. Li, H. Yang, and R. Chen, "Size-dependent antibacterial activities of silver nanoparticles against oral anaerobic pathogenic bacteria", *Materials Science: Materials in Medicine*, vol. 24, no. 6, pp 1465–1471 Feb. 2013.

[42 ] A. Lesniak, A. Salvati, M. Santos, M. Radomski, K. Dawson, and C. Aberg, "Nanoparticle adhesion to the cell membrane and its effect on nanoparticle uptake efficiency", *J. Am. Chem. Soc,* vol.135, no. 4, pp. 1438–1444, Jan. 2013.

[43] P. Stewart, "Mechanisms of antibiotic resistance in bacterial biofilms", *Int. J. Med. Microbiol*, vol.292, no. 2, pp. 107–113, Jul. 2002.

[44] L. Zhang, D. Pornpattananangku, C. Hu, and C. Huang, "Development of nanoparticles for antimicrobial drug delivery", *Curr. Med. Chem*, vol.17, no.4, pp. 6585–594, Mar. 2010.

[45] V. Kandi, and S. Kandi, "Antimicrobial properties of nanomolecules: potential candidates as antibiotics in the era of multi-drug resistance", *Epidemiol. Health*, vol.17, no. 37, pp. 201-220, Apr. 2015.

[46] C.Dos, M. Seckler, A. Ingle, I. Gupta, S. Galdiero, M. Galdiero. A. Gade, M. Rai, "Silver nanoparticles: therapeutical uses, toxicity, and safety issues", *J. Pharm. Sci*. vol. 103, no.7, pp.1931–1944, Jul. 2014.

[47] O. Bondarenko, K. Juganson, A. Ivask, K. Kasemets, M. Mortimer, and A. Kahru, "Toxicity of Ag, CuO and ZnO nanoparticles to selected environmentally relevant test organisms and mammalian cells in vitro", *a critical review. Arch., Toxicol*, vol.87, no.7, pp. 1181–1200, Jul. 2013.

[48] A. Ivask, K. Juganson, O. Bondarenko, M. Mortimer, V. Aruoja, K. Kasemets, et al, "Mechanisms of toxic action of Ag, ZnO and CuO nanoparticles to selected ecotoxicological test organisms and mammalian cells in vitro: a comparative review", *Nanotoxicology,* vol. 8, no.1, pp. 57–71, Aug. 2014.

[49] E. Vlachou, E. Chipp, E. Shale, Y. Wilson, R. Papini, and N. Moiemen, "The safety of nanocrystalline silver dressings on burns: a study of systemic silver absorption", *Burns,* vol.33, no.8, pp. 979–985, Dec. 2007.

[50] W. Hagens, A. Oomen, W. De Jong, F. Cassee, and A.Sips, "What do we (need to) know about the kinetic properties of nanoparticles in the body", *Regul. Toxicol. Pharmacol*, vol.49, no.3, pp. 217–229, Dec. 2007.

[51] S. Leucuta, "Systemic and biophase bioavailability and pharmacokinetics of nanoparticulate drug delivery systems", *Curr. Drug Deliv*, vol. 10, no, 2, pp. 208–240, Apr. 2013.

[52] W.De Jong, and P. Borm, "Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards", *Int. J. Nanomed*, vol.3, no.2, pp.133–149, Jun 2008.



مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية | مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية
info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652

[53] R. Lei, C. Wu, B. Yang, H. Ma, C. Shi, Q. Wang, et al, "Integrated metabolomic analysis of the nano-sized copper particle-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats: a rapid in vivo screening method for nanotoxicity", *Toxicol. Appl. Pharmacol*,vol . 232, no. 2, pp. 292–301, Oct. 2008.

[54 ] R. Duncan and R. Gaspar, "Nanomedicine(s) under the microscope", *Mol. Pharm*, vol.8, no. 6, pp. 2101–2141, Dec. 2011.

.[55] R. Arvizo, S. Bhattacharyya, R. Kudgus, K. Giri, R. Bhattacharya, and P. Mukherjee," Intrinsic therapeutic applications of noble metal nanoparticles",*past, present and future. Chem. Soc* ,vol. 41, no. 7, pp.2943–2970, Apr. 2012.

[56] L. Wei, J. Lu, H. Xu, A. Patel, Z.Chen, and G. Chen, "Silver nanoparticles: synthesis, properties, and therapeutic applications", *Drug Discov. Today,* vol. 20, no.pp.595–601, May. 2015.

[57] H. Zazo, C. Colino, and J. Lanao, "Current applications of nanoparticles in infectious diseases", *J. Control. Release*, vol. 5, no.7, pp. 86–102, Jan. 2016.

[58]Y. Zhao, and X. Jiang, "Multiple strategies to activate gold nanoparticles as antibiotics", *Nanoscale*, vol. 5, no.18, pp. 8340–8350, Oct. 2013.

[59 ] P. Finley, R. Norton, C. Austin, A. Mitchell, S. Zank, and P. Durham," Unprecedented silver resistance in clinically isolated Enterobacteriaceae: major implications for burn and wound management. Antimicrob". *Agents Chemother*, vol. 59, no. 8, pp. 4734–4741, Aug. 2015.

[60] W. Huang, B. Sahu, R. Feng, X. Biswas, and Y.Tang, "Bacterial responses to Cu-doped TiO(2) nanoparticles", *Sci. Total Environ*, vol. 408,no. 7, pp. 1755– 1758, Mar. 2010.

[61] M. Hajipour, K. Fromm , A. Ashkarran, D. Jimenez, I. De Larramendi, T. Rojo, et al, "Antibacterial properties of nanoparticles",*Trends Biotechnol*, vol. 3, no. 3, pp.499–511, Jul. 2012.

[62] R. Pelgrift, and A. Friedman, "Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance", *Adv. Drug Deliv*, vol. 65, no. 7, pp.1803–1815, Mar. 2013.

[63] J. Graves, M. Tajkarimi, Q. Cunningham, A. Campbell, H. Nonga, S. Harrison, et al, "Rapid evolution of silver nanoparticle resistance in Escherichia coli", *Front. Genet*, vol. 6, no.3, pp.42-56, Mar. 2015.

[64] S. Sandhiya, S. Dkhar, and A. Surendiran, "Emerging trends of nanomedicine an overview. Fundam", *Clin. Pharmacol*.vol. 23, no. 3, pp. 263–269, Jun. 2009.

[65] C. Chen, C. Hsu, S. Lai, J. Syu , W.Wang, and P. Lai, "Metal nanobullets for multidrug resistant bacteria and biofilms", *Adv. Drug Deliv*, vol.78, no. 4, pp. 88–104, Aug. 2014.

مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية | مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية
info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652