

## OBTAINING BIOGENIC SILVER NANOPARTICLES USING YEAST AND PROSPECTS FOR THEIR APPLICATION IN ANTIMICROBIAL THERAPY

Y. Kharchenko, Y. Laziuka, O. Skrotska

*National University of Food Technologies*

Yu. Penchuk

*Taras Shevchenko National University of Kyiv*

---

**Key words:**

*Nanoparticles*

*Biosynthesis*

*Yeast*

*Saccharomyces cerevisiae*

*Antiviral activity*

*Antimicrobial action*

---

**Article history:**

Received 19.04.2021

Received in revised form  
30.04.2021

Accepted 14.05.2021

---

**Corresponding author:**

Y. Kharchenko

**E-mail:**

npnuht@ukr.net

---

**ABSTRACT**

Nanomaterials are used in many industries. And there are different ways to obtain them — chemical, physical and biological. The biological method of nanoparticle synthesis, which involves the use of plant, bacteria, fungi and yeast cells, is environmentally friendly and cost-effective, because this method of synthesis eliminates the need for usage of toxic and expensive materials. The biological method allows to obtain nanoparticles with different shapes and sizes, depending on different conditions, such as changes in temperature, pH, cultivation time. Also, in contrast to nanoparticles obtained by chemical or physical method, biogenic nanoparticles contain biomolecules on the surface, which makes them biocompatible and allows to use them in medicine and related fields.

Nanoparticles synthesized with microorganisms showed number of biological properties — antibacterial, antifungal, antiviral and anticancer activity. Among metal nanoparticles, special attention is paid to silver nanoparticles, which have antimicrobial action against antibiotic-resistant bacterial strains, also showed antiviral activity, in particular in the treatment of coronavirus infection. There are literature data indicating fundamentally different ways of biological action mechanism of silver nanoparticles. The most common mechanism of antibacterial action is direct contact of nanoparticles with peptidoglycan and disruption of the cell wall structure, which leads to cell destruction. The most probable mechanism of the antiviral action of nanoparticles is blocking the stages of virus attachment to sensitive cells.

This article provides information on the possibility of the use of silver nanoparticles in the treatment of coronavirus infection. The analysis of preparations containing silver nanoparticles and which are implemented on the territory of Ukraine has been carried out. Various variants of the synthesis of silver nanoparticles using yeast of the genus *Saccharomyces*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula*, *Yarrowia* are shown. The shape, size and the biological effect of these nanoparticles were described. Calculations concerning the production of silver nanoparticles using *Saccharomyces cerevisiae* were given. Various mechanisms of antimicrobial action of nanoparticles were described.

---

**DOI:** 10.24263/2225-2924-2021-27-3-6

---

## ОТРИМАННЯ БІОГЕННИХ НАНОЧАСТОК СРІБЛА З ВИКОРИСТАННЯМ ДРІЖДЖІВ І ПЕРСПЕКТИВИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ У ПРОТИМІКРОБНІЙ ТЕРАПІЇ

Є. І. Харченко, Ю. В. Лазюка, О. І. Скроцька

Національний університет харчових технологій

Ю. М. Пенчук

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

*Наноматеріали використовуються в багатьох галузях промисловості. При цьому існують різні способи їх отримання — хімічні, фізичні та біологічні. Саме біологічний метод синтезу наночастинок, що передбачає використання клітин рослин, бактерій, грибів і дріжджів, є екологічно чистим та економічно вигідним, оскільки не потребує використання токсичних і дорогих матеріалів. Вказаний метод дає змогу отримувати наночастилки з різною формою та розмірами, що досягається різними умовами, такими, як зміна температури, рН, часу культивування тощо. Також, на відміну від наночастинок, отриманих хімічним чи фізичним методом, біогенні наночастилки містять на поверхні біомолекули, що робить їх біосумісними. Це дає змогу використовувати їх у медицині та суміжних галузях.*

*Наночастилки, синтезовані з використанням мікроорганізмів, проявляють ряд біологічних властивостей — антибактеріальну, протигрибкову, антивірусну та протиракову активність. Серед наночастинок металів особливу увагу приділяють наночастилкам срібла, які чинять антимікробну дію щодо стійких до антибіотиків штампів бактерій, а також противірусну активність, зокрема при лікуванні коронавірусної інфекції. Що стосується механізму дії наночастинок срібла, то в літературі наводяться дані, які вказують на принципово різні шляхи їх біологічної дії. Найбільш поширений механізм протибактеріальної дії — безпосередня взаємодія наночастинок з пептидогліканом і порушення структури клітинної стінки, що призводить до руйнування клітини. Найімовірніший механізмом противірусної дії наночастинок — блокування етапів прикріплення вірусу до чутливих клітин.*

*У статті наведено інформацію щодо можливості використання наночастинок срібла при лікуванні коронавірусної інфекції та здійснено аналіз препаратів, що містять наночастилки срібла і реалізуються на території України. Показані різні варіанти синтезу наночастинок срібла з використанням дріжджів роду *Saccharomyces*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula*, *Yarrowia*. Описано форму та розмір, а також біологічну дію цих наночастинок. Наведені розрахунки, що стосуються виробництва наночастинок срібла з використанням *Saccharomyces cerevisiae*. Описано різні механізми антимікробної дії наночастинок.*

**Ключові слова:** наночастилки, біосинтез, дріжджі, *Saccharomyces cerevisiae*, противірусна активність, антимікробна дія.

**Постановка проблеми.** Дослідженню наночастинок срібла приділяють велику увагу в галузях матеріалознавства та колоїдної науки. Проте в останні роки дослідники почали звертати увагу на їхні біологічні властивості. Так, завдяки унікальним властивостям, що залежать від розміру та форми, наночастинок срібла проявляють антибактеріальні, антифугальні та протівірусні властивості.

Найпростіший спосіб отримання наночастинок срібла полягає у відновленні нітрату срібла ( $\text{AgNO}_3$ ) в етанолі за присутності поверхнево-активних речовин. Срібні наночастинок синтезують за допомогою хімічного відновлення. Стабілізуючими агентами для наночастинок срібла є полівініловий спирт, полівінілпіролідон, бичачий сироватковий альбумін, цитрат і целюлоза. Використання фізичних і хімічних підходів до синтезу наночастинок пов'язане з підвищеним екологічним навантаженням і забрудненням навколишнього середовища. Тому популярності набуває синтез наночастинок біологічним шляхом, який має забезпечувати такі переваги: нетоксичність, відтворюваність у виробництві, просте масштабування та можливість отримання частинок з чітко визначеною морфологією.

Розглядаючи наночастинок срібла у розрізі практичного застосування в медицині, великий практичний інтерес як продуцент викликають дріжджі. Дріжджі *Saccharomyces cerevisiae* є одним з найбільш досліджених і широко використовуваних у промисловості мікроорганізмів, адже культура сахароміцетів досить швидко росте, невибаглива до поживних середовищ і не потребує особливих умов проведення процесу біосинтезу. Тому **метою статті** є представлення гіпотетичної моделі для промислового синтезу біогенних наночастинок срібла, можливості їх використання як антивірусних сполук та аналіз різних родів і видів дріжджів як біологічних агентів для їх біосинтезу.

**Викладення основних результатів дослідження.** *Актуальність впровадження препарату на основі наночастинок срібла на фоні коронавірусної інфекції.* Наночастинок металів традиційно синтезують, використовуючи фізичні та хімічні методами. Однак ці методи характеризуються використанням небезпечних та агресивних речовин, включаючи боргідрид натрію ( $\text{NaBH}_4$ ), реактив Толленса, N,N-диметилформамід (DMF) і поліетиленгліколь, які шкодять довкіллю, а також спричиняють серйозні проблеми зі здоров'ям. Слід наголосити, що отримання наночастинок за допомогою мікроорганізмів є екологічно безпечним, оскільки при цьому способі синтезу немає необхідності у використанні токсичних матеріалів (Iqtedar, 2019).

Протягом останніх десятиліть з'явилась велика кількість публікацій, що стосуються біосинтезу металевих наночастинок. Біологічні методи синтезу наночастинок відносяться до нових процесів зеленої генерації і розвиваються як альтернативний екологічно чистий напрямок. Цей спосіб є надійною альтернативою хімічним і фізичним методам синтезу наночастинок.

У літературних джерелах описано синтез наночастинок з використанням біологічних агентів, таких як рослинні екстракти, гриби, водорості, ціанобактерії, бактерії, дріжджі та актиноміцети (Mittal та ін., 2013). Біосинтез наночастинок здійснюється мікроорганізмами, які захоплюють іони-мішені з розчинів і потім накопичують відновлений метал у його елементарній формі через ферментативну активність (як біоредуктор), що утворюється в результаті метаболічної діяльності мікробних клітин.

Наночастки металів широко використовуються у противірусній терапії впродовж останніх кількох десятиліть. Наприклад, наночастки срібла, золота, титану, силіцію та купруму застосовують при різних вірусних інфекціях, включаючи вірус гепатиту В (HBV), H3N2 та H1N1, ВЛІ-1, вірус простого герпесу, везикулярний стоматит, ящур і вірус денге.

Інфекційні хвороби призводять до 20% смертей, а віруси відповідають приблизно за одну третину з них. Так SARS-CoV-2, вірус коронавірусної хвороби (COVID-19), передається безпосередньо від однієї людини до іншої. Спалах COVID-19 розпочався наприкінці 2019 р., а станом на липень 2020 р. вірусом SARS-CoV-2 інфіковано 16430566 осіб у 215 країнах світу. Кількість інфікованих випадків і смертей зростає з кожним днем практично у всіх країнах світу. Найкращим підходом до запобігання вірусних інфекцій є вакцинація. Однак розробка вакцин займає багато часу, є дорогавартісною і вимагає використання складного обладнання. Препарати наночастинок металів є альтернативою, що заслуговує на увагу при розробці протоколу лікування COVID-19 (Gurunathan та ін., 2020). Так, було встановлено мінімальну інгібуючу концентрації (МІК) наночастинок срібла (AgNPs) в різних відділах дихальної системи при ураженні COVID-19. Визначено, що оптимальним розміром наночастинок є 3—7 нм. Зокрема, використовуючи колоїдне срібло з розміром 5 нм та забезпечуючи вдихання стандартних аерозольних крапель діаметром 5 мкм, МІК наночастинок срібла можна досягти за використання 2 см<sup>3</sup> концентрацією 100 мкг/мл при введенні у верхні дихальні шляхи та 6 см<sup>3</sup> концентрацією 200 мкг/мл при введенні у нижні дихальні шляхи (Zachar, 2020).

Нині на ринку України представлені такі препарати з наночастками срібла (табл. 1).

*Таблиця 1. Препарати, представлені на ринку України, що містять наночастки срібла*

Назва	Діюча речовина	Дозування	Ціна	Виробник (країна)
Сінумікс Аква	Наночастки срібла (колоїдне срібло)	45—55 мг/л	35 грн/флакон (10 мл)	Фітопродукт (Україна)
Дефлю Сильвер	Наночастки срібла (колоїдне срібло)	45—55 мг/л	90 грн/флакон (10 мл)	Delta Medical (Швейцарія)
Нокспрей Сільвер	Наночастки срібла (срібла протеїнат)	1,25 мг/мл	70 грн/флакон (10 мл)	Sperco (Іспанія)

Противірусні механізми наночастинок металів спрямовані на прикріплення, проникнення та розмноження вірусів. Можливі механізми включають інактивацію вірусу прямо чи опосередковано, запобігаючи приєднанню вірусів до чутливих клітин і блокуючи етапи реплікації вірусів. Найчастіше наночастинок блокують вищевказані етапи, змінюючи структуру капсидного білка і зменшуючи вірулентність. З іншого боку, непрямий противірусний механізм дії наночастинок включає блокування проникнення вірусу в клітину через зміну мембранного потенціалу. Інгібування також може відбуватися, коли наночастинок виступають блокторами ферменту нейрамінідази, який розщеплює зв'язок між гемаглютиніном вірусу та рецептором сілової кислоти чутливих клітин (Gurunathan та ін., 2020).

*Огляд перспективних методів синтезу біогенних наночастинок срібла.* Металеві наночастинок можуть бути синтезовані різними способами. Хімічний синтез

досить поширений, проте біосинтез є більш перспективним. Особливо важливою є розробка екологічно чистих методів синтезу наночастинок срібла через їх високу антимікробну активність. Розроблено багато методів біологічного синтезу срібних наночастинок з використанням дріжджових, грибних або бактеріальних метаболітів (табл. 2).

**Таблиця 2. Можливі механізми біосинтезу металічних наночастинок різними біологічними агентами (Khan та ін., 2017)**

Біологічний агент	Механізм біосинтезу
Бактерії	Специфічні білки (NADH-залежна редуктаза або нітрат-залежна редуктаза) беруть участь у біоредукції іонів металів
Водорості	Функціональні групи, наприклад, гідроксильні беруть участь у біоредукції та стабілізації наночастинок
Гриби (фільтрат)	Специфічні ферменти, що беруть участь у відновленні металів і біоміметична мінералізація
Дріжджі	Зв'язані з мембранами цитозольні оксидоредуктази та хінони забезпечують відновлення та стабілізацію наночастинок
Рослини	У ролі відновлювальних стабілізуючих агентів виступають алкалоїди, флавоноїди, сапоніни, стероїди, дубильні речовини тощо

Як видно з табл. 2, біосинтез наночастинок клітинами дріжджів пов'язаний з мембранними білковими структурами та ферментами. Тому до переваг синтезу за допомогою дріжджів можна віднести можливість використання безклітинного водного екстракту, розмір отриманих наночастинок, статичні умови синтезу, низьку температуру та коротку тривалість біосинтезу.

Останні роки на фармацевтичному та косметичному ринках світу зростає попит на наночастинок срібла. Зважаючи на це, впродовж останнього десятиліття проводиться науковий пошук перспективних штамів дріжджів-продуцентів (табл. 3) наночастинок срібла та сировини, при використанні якої вдається отримати стабільні розчини наночастинок.

**Таблиця 3. Використання дріжджів для біосинтезу наночастинок срібла**

Продуцент	Параметри біосинтезу	Характеристика наночастинок	Біологічна дія	Джерело
1	2	3	4	5
<i>Candida sp.</i> VITDKGB	Супернатант + + 1 мМ AgNO <sub>3</sub> , 35°C, 48 год, перемішування — 120 об/хв	Сферичні наночасти, середній розмір — 87 нм	Антибактеріальна активність	Dinesh K. S. та ін., 2011
<i>Cryptococcus laurentii</i> BNM 0525	Супернатант + + 1 мМ AgNO <sub>3</sub> , 28°C, 48 год, перемішування — 100 об/хв	Полідисперсні наночасти, розмір 35—400 нм	Аантифунгальна дія	Fernandez J. G., та ін., 2016
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	Інактивована біомаса дріжджів + + 100 мг/л AgNO <sub>3</sub> , 30°C, 60 год, перемішування — 150 об/хв	Здебільшого сферичні наночасти, розмір — 11 нм	Антибактеріальна, антифунгальна та протиракова активність	Salvadori M. R., Monezi T. A., Mehnert D. U., Corrêa B., 2019

1	2	3	4	5
<i>Rhodotorula</i> sp. ATL72	Безклітинний екстракт + 1 мМ AgNO <sub>3</sub> , 27,5°C, 24 год, без доступу світла	Сферичні наночастки, розмір 9—21 нм	Антибактеріальна та антифугальна дія	Soliman H. M. та ін., 2018
<i>Rhodotorula glutinis</i>	Безклітинний екстракт + 1 мМ AgNO <sub>3</sub> , 25°C, 168 год	Полідисперсні наночастинки, розміром 50—175 нм	Антифунгальна та каталітична активність	Cunha F. A. та ін., 2018
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Супернатант + 1 мМ AgNO <sub>3</sub> , 30°C, 24 год	Сферичні наночастки, розмір 10—40 нм	Антибактеріальна активність	Badhusha M. S. M., Mohideen M. M. A. K., 2016
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> BU-MBT-CY1	Безклітинний екстракт + 1 мМ AgNO <sub>3</sub> , 25°C, 72 год	Сферичні наночастки, розмір 10—30 нм	Антибактеріальна активність	Selvakumar R. та ін., 2011
<i>Yarrowia lipolytica</i> NCYC 789	Біомаса клітин + 3 мМ AgNO <sub>3</sub> , 20°C, 120 год, перемішування — 130 об/хв, без доступу світла	Наночастки розміром від 0,5 до 1 нм	Антибактеріальна активність	Apte M., Sambre D., Gaikawad S., та ін., 2013

Як можна побачити з табл. 3, залежно від продуцента та походження матеріалу для синтезу (безклітинний екстракт, біомаса або супернатант) можна отримати наночастки різних розмірів. Проте у всіх випадках є незмінним джерело срібла — його нітрат. Це пов'язано з тим, що хімічна форма Ag визначає швидкість вивільнення йонів срібла і, зрештою, формування наночастинок. Сіль нітрату срібла має найбільший потенціал вивільнення йонів Ag<sup>+</sup> у водному розчині, та не вимагає особливих умов (контролю температури або рН) (Nowack та ін., 2011). Якщо звернути увагу на характеристики наночастинок, то найбільший терапевтичний інтерес можуть представляти наночастки розміром 2—15 нм (Jeremiah та ін., 2020). Наночастки цього діапазону продукують одразу декілька варіантів дріжджів: *Rhodotorula mucilaginosa* (11 нм), *Rhodotorula* sp. ATL72 (9—21 нм) та *Saccharomyces cerevisiae* (10—40 нм). Для промислового виробництва варто брати до уваги показники, що мають економічний ефект: час синтезу, необхідність підтримки специфічних температурних і механічних умов. Так, продуцент *Rhodotorula mucilaginosa* має найдовшу тривалість процесу — 60 год при постійному перемішуванні. *Rhodotorula* sp. ATL72 має практично однакові з *Saccharomyces cerevisiae* умови проведення процесу: 24 год без перемішування, а температурний режим ближчий до стандартної кімнатної температури (27,5°C). Проте процес отримання наночастинок за допомогою *Rhodotorula* sp. ATL72 проводять з використанням безклітинного екстракту, що порівняно з *Saccharomyces cerevisiae*, де використовують для синтезу наночастинок супернатант, економічно менш

рентабельно. Найзручнішим і найбільш дешевим способом промислового синтезу вважається спосіб з використанням супернатанту, тому що виключаються додаткові стадії дезінтеграції клітин та відмивання наночасток від залишків клітин. Але, слід наголосити, що при використанні супернатанту клітин для біосинтезу наночасток можуть формуватись конгломерати наночасток у процесі їх зберігання, що призводить до втрати їх стабільності та зменшення антимікробної активності.

Отже, серед вказаних у табл. 3 продуцентів найбільший практичний інтерес викликають дріжджі *Saccharomyces cerevisiae*, що є одним з найбільш досліджених і широко використовуваних у промисловості мікроорганізмів.

*Представлення гіпотетичної моделі промислового виробництва біогенних наночасток для їх використання проти коронавірусної інфекції.* Гіпотетичний процес промислового синтезу може виглядати так: за період епідемії COVID-19 в Україні, починаючи з березня 2020 р. по березень 2021 р., зареєстровано 1,82 млн випадків інфікування SARS-CoV-2. Водночас станом на кінець березня 2021 р. зареєстровано 350000 активних хворих на коронавірусну інфекцію. Враховуючи наявні на ринку України противірусні препарати, а також складність включення препарату до протоколів лікування коронавірусної хвороби, пропонується забезпечити цим противірусним засобом 1% хворих. Встановлено, що наночастки срібла ефективно інгібують SARS-CoV-2 у концентрації 100 мкг/мл при введенні у верхні дихальні шляхи у вигляді спрею (Jeremiah та ін., 2020). Курс лікування становить 7 днів, 2 мл на добу, тобто 1400 мкг наночасток срібла. Отже, нескладні математичні розрахунки показують, що для забезпечення лікування 1% хворих необхідно отримати близько 4,9 г наночасток срібла.

Для подальшого моделювання необхідно врахувати такі дані:

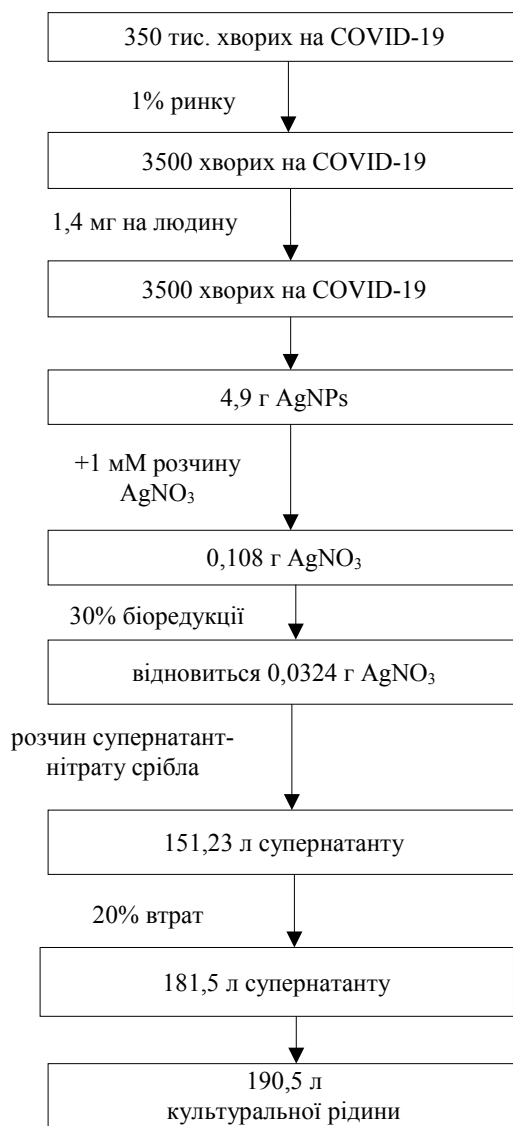
1. Для біогенного синтезу використовують супернатант *Saccharomyces cerevisiae* (Badhusha & Mohideen, 2016). З 1 л культуральної рідини отримують 950 мл супернатанту.

2. Для біогенного синтезу наночасток срібла використовують розчин нітрату срібла ( $\text{AgNO}_3$ ), який додають у супернатант до кінцевої концентрації 1 мМ. Таке значення концентрації еквівалентне 0,108 г срібла. Отже, для отримання 4,9 г наночасток срібла необхідно використати 4,54 мМ  $\text{AgNO}_3$ .

3. Враховуючи, що біоредукція срібла становить максимум 30% (Тюпа та ін., 2014), з 0,108 г нітрату срібла відновиться 0,0324 г срібла.

Отже, знаючи масу срібла, яку можна отримати з 1 л супернатанту з розчином нітрату срібла, визначаємо кількість супернатанту, необхідного для отримання 4,9 г наночасток. Кількісно це буде становити 151,23 л супернатанту.

Враховуючи сумарні втрати цільового продукту при виділенні (20%), потрібно отримати таку кількість супернатанту — 181,5 л. Для отримання такої кількості супернатанту необхідно мати 190,5 л культуральної рідини (рис. 1).



**Рис. 1. Схема розрахунків необхідної кількості супернатанту дріжджів для отримання 4,9 г наночастинок срібла**

Далі, знаючи об'єм культуральної рідини, потрібно підібрати ферментер необхідного об'єму для вирощування дріжджів. Якщо прийняти кількість робочих трудоднів рівною 60, то кількість культуральної рідини, яку можна отримати за цикл, становитиме 5,7 л. Отже, процес слід реалізувати у ферментері з геометричним об'ємом 10 л. Після завершення процесу культивування необхідно відділити супернатант від клітин за допомогою фільтр-пресу. Очищений від клітин супернатант використовують для біосинтезу наночастинок срібла.

*Механізм синтезу біогенних наночастинок та ймовірний механізм протимікробної дії.* Загальний спосіб одержання біогенних наночастинок срібла включає



відновлення іонів срібла за присутності відповідної речовини-відновника або поверхнево-активної речовини (Cheng та ін., 2016). У ролі речовин-відновників часто виступають продукти життєдіяльності клітини (похідні органічних кислот та білки) або її структурні елементи (фрагменти клітинної стінки або інших мембранних структур) як матриця для відновлення і стабілізації наночастинок (Jian Zhang & Hanying Zhao, 2009). Схематичне зображення процесу відновлення іонів срібла та формування наночастинок срібла відображено на рис. 2.

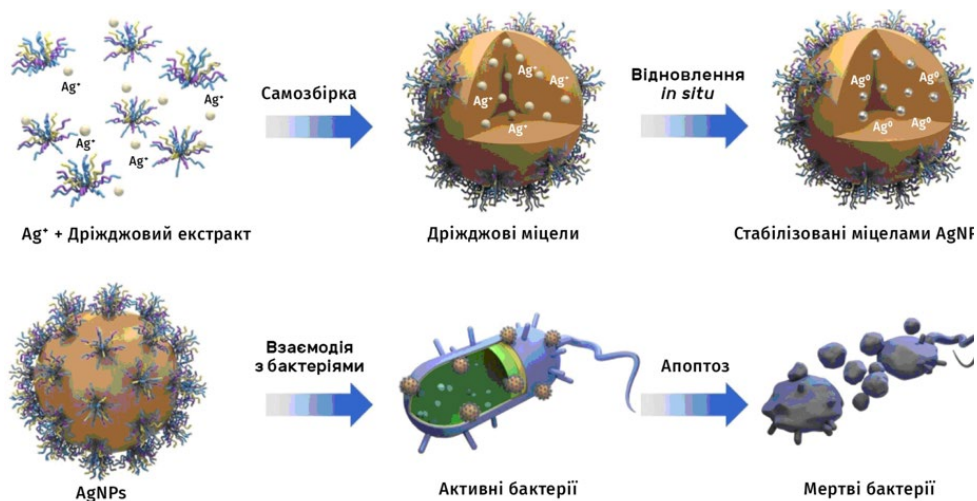


Рис. 2. Схематичне зображення механізму утворення і механізму антибактеріальної дії наночастинок срібла (Shu та ін., 2020)

Відомо, що наночастинки срібла проявляють антимікробну активність проти грибків, деяких вірусів і стійких до антибіотиків штамів бактерій. Що стосується механізму дії наночастинок срібла, то є літературні дані, що вказують на принципово різні шляхи їх біологічної дії. Так, серед можливих механізмів протимікробної дії виділяють: проникнення у внутрішньоклітинний простір і пригнічення реплікації ДНК; блокування транспортної системи у цитоплазматичних мембранах, що пов'язані з різницею електрохімічних потенціалів (натрієві канали); порушення роботи дихального ланцюга та синтезу АТФ. Найбільш поширений механізм протибактеріальної дії — безпосередній контакт наночастинок з пептидогліканом і порушення структури клітинної стінки, що призводить до руйнування клітини (рис. 2). Отже, спосіб протимікробної дії може бути кардинально різним і залежить від таких факторів: розміру, структури поверхні та форми наночастинок срібла.

## Висновки

Через поширення інфекційних захворювань виникла необхідність пошуку альтернативних антимікробних сполук. Одними з таких перспективних засобів є наночастинки срібла. Механізм їхньої дії відрізняється залежно від характеристик (форма, розміри), а також від біологічного об'єкта. Антивірусна активність наночастинок може бути обумовлена блокуванням зв'язування вірусу з клітиною за

рахунок зміни структури вірусних капсидних білків, а також блокуванням етапу проникнення вірусу в клітину через зміну мембранного потенціалу. Механізм протибактеріальної дії наночастинок срібла полягає у безпосередньому контакті наночастинок з пептидогліканом, що призводить до порушення структури клітинної стінки та загибелі клітини.

Найбільший практичний інтерес для біосинтезу наночастинок срібла викликають дріжджі *Saccharomyces cerevisiae* як один з найбільш досліджених і широко використовуваних у промисловості мікроорганізмів. Біотехнологічний синтез наночастинок має великі перспективи до промислового впровадження, адже є економічною та екологічною альтернативою хімічним і фізичним підходам.

### Література

Тюпа, Д. В., Алексеева, Л. С., Калёнов, С. В., Кузнецов, А. Е. (2014). Поиск наиболее активных микробных продуцентов наночастиц серебра. *Успехи в химии и химической технологии*, 5, 74—77.

Apte, M., Sambre, D., Gaikawad, S., Joshi, S., Bankar, A., Kumar, A., & Zinjarde, S. (2013). Psychrotrophic yeast *Yarrowia lipolytica* NCYC 789 mediates the synthesis of antimicrobial silver nanoparticles via cell-associated melanin. *AMB Express*, 3(1), 32, 1—8. doi:10.1186/2191-0855-3-32.

Badhusha, M. S. M., Mohideen, M. (2016). Biosynthesis of Silver Nanoparticles Using *Saccharomyces cerevisiae* with Different pH and Study of Antimicrobial Activity against Bacterial Pathogens. *Chem. Sci. Trans.*, 5(4): 906—911. doi:10.3109/21691401.2014.937870.

Cheng, Z., Li, Z., Xu, J., Yao, R., Liang, S., Cheng, G., Zhou, Y., Luo, X., Zhong, J. (2019) Morphology-controlled fabrication of large-scale dendritic silver nanostructures for catalysis and SERS applications. *Nanoscale Res. Lett.*, 14:89. doi:10.1186/s11671-019-2923-0.

Cunha, F. A., Cunha, M. da C. S. O., da Frota, S. M., Mallmann, E. J. J., Freire, T. M., Costa, L. S., Fechine, P. B. A. (2018). Biogenic synthesis of multifunctional silver nanoparticles from *Rhodotorula glutinis* and *Rhodotorula mucilaginosa*: antifungal, catalytic and cytotoxicity activities. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 34(9). doi:10.1007/s11274-018-2514-8.

Dinesh, K. S., Karthik, L., Gaurav, K., Bhaskara, R. K. V. (2011). Biosynthesis of Silver nanoparticles from Marine Yeast and Their Antimicrobial Activity Against Multidrug Resistant Pathogens. *Pharmacologyonline*, 3: 1100—11.

Fernández, J. G., Fernández-Baldo, M. A., Berni, E., Camí, G., Durán, N., Raba, J., & Sanz, M. I. (2016). Production of silver nanoparticles using yeasts and evaluation of their antifungal activity against phytopathogenic fungi. *Process Biochemistry*, 51(9), 1306—1313. doi:10.1016/j.procbio.2016.05.021.

Gurunathan, S., Qasim, M., Choi, Y., Do, J. T., Park, C., Hong, K., Kim, J. H., Song, H. (2020). Antiviral Potential of Nanoparticles — Can Nanoparticles Fight Against Coronaviruses? *Nanomaterials.*, 10(9). doi: 10.3390/nano10091645.

Iqtedar, M. (2019). Extracellular biosynthesis, characterization, optimization of silver nanoparticles (AgNPs) using *Bacillus mojavensis* BTCB15 and its antimicrobial activity against multidrug resistant pathogens. *Prep. Biochem. Biotechnol*, 2(49): 136—142. doi: 10.1080/10826068.2018.1550654.

Jeremiah, S. S., Miyakawa, K., Morita, T., Yamaoka, Y., Ryo, A. (2020). Potent antiviral effect of silver nanoparticles on SARS-CoV-2. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1(533): 195—200. doi:10.1016/j.bbrc.2020.09.018.

Khan, N. T. et al. (2017). Biogenic Nanoparticles: An Introduction to what they are and how they are Produced. *Int J Biotech & Bioeng*, 3:3, 66—70. doi:10.25141/2475-3432-2017-3.0066.

Mittal, A. K., Chisti, Y., Banerjee, U. C. (2013). Synthesis of metallic nanoparticles using plant extracts. *Biotechnol. Adv.* 31, (3), pp. 346—356. doi: 10.1016/j.biotechadv.2013.01.003.

Nowack, B., Krug, H. F., Height, M. (2011). 120 Years of Nanosilver History: Implications for Policy Makers. *Environmental Science & Technology*, 45(4), 1177—1183. doi:10.1021/es103316q.

Salvadori, M. R., Monezi, T. A., Mehnert, D. U., Corrêa, B. (2019). Antimicrobial Activity of Ag/Ag<sub>2</sub>O Nanoparticles Synthesized by Dead Biomass of Yeast and their Biocompatibility with Mammalian Cell Lines. *International Journal of Research Studies in Microbiology and Biotechnology (IJRSMB)*. Volume 5(1), PP 7—15. doi: 10.20431/2454-9428.0501002.

Selvakumar, R., Arul Jothi, N., Jayavignesh, V., Karthikaiselvi, K., Antony, G. I., Sharmila, P. R., Swaminathan, K. (2011). As(V) removal using carbonized yeast cells containing silver nanoparticles. *Water Research*, 45(2), 583—592. doi:10.1016/j.watres.2010.09.034.

Shu, M., He, F., Li, Z. et al. (2020). Biosynthesis and Antibacterial Activity of Silver Nanoparticles Using Yeast Extract as Reducing and Capping Agents. *Nanoscale Res. Lett.* 15, 14. doi:10.1186/s11671-019-3244-z.

Soliman, H., Elsayed, A., Dyaa, A. (2018). Antimicrobial activity of silver nanoparticles biosynthesised by *Rhodotorula* sp. strain ATL72. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*, 5(3), 228—233. doi:10.1016/j.ejbas.2018.05.005.

Zachar, O. (2020). Formulations for COVID-19 Early Stage Treatment via Silver Nanoparticles Inhalation Delivery at Home and Hospital. *Science Open Preprints*. doi: 10.14293/S2199-1006.1.

Zhang, J., Zhao, H. (2009). Surfactant based synthesis of metal nanosystems. *Recent Advances in Nanoscience and Technology*, Pp 12—24. doi:10.1186/s11671-019-2923-0.