



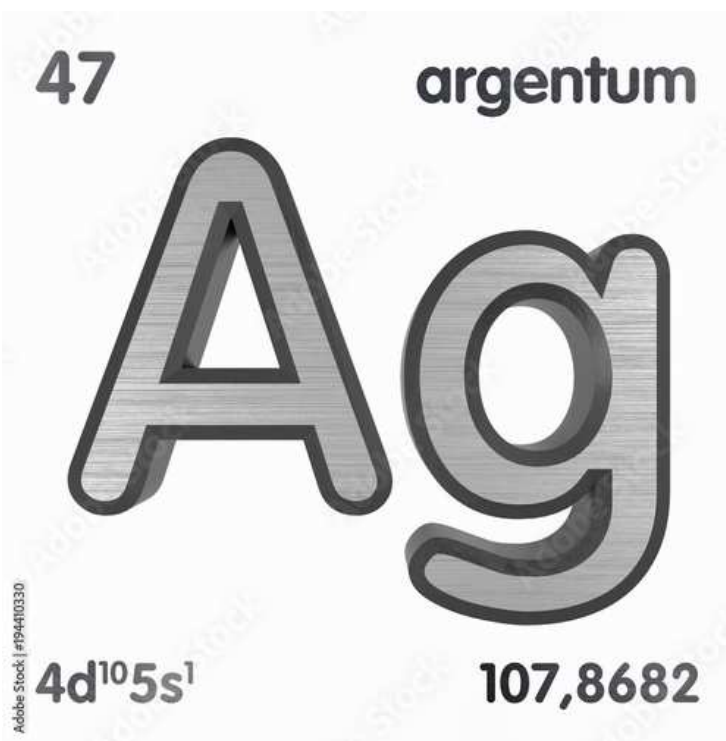
VFN PRAHA

Otravy stříbrem, toxikokinetické a toxikodynamické odlišnosti stříbra v různých lékových formách, léčba otrav, srovnání s platinovými kovy

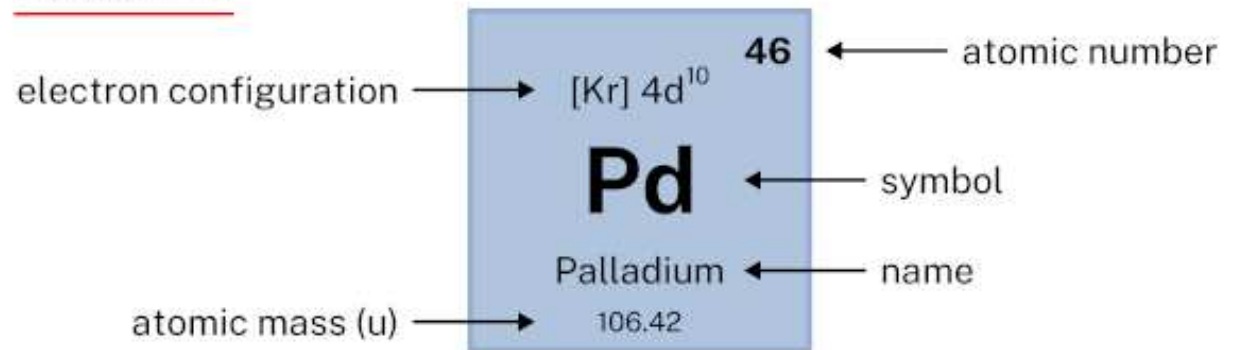
PharmDr. Andrej Uličný
klinický farmaceut KPL, TIS VFN
Na Bojišti 1, 12200 Praha 2
andrej.ulicny@vfn.cz


stříbro

- Chemické označení Ag, at. číslo 47, 11.sk. 5. perioda blok d PS, mol. hmotnost, 107.868 g/mol



Palladium



crystal structure		 - d block (transition metal)	
		electrons per shell: 2, 8, 18, 18	
		van der waals radius: 163 pm	state: solid
face-centered cubic (FCC)		ionization energy: 804.4 KJ/mol	

stříbro v různých formách

- anorganické (chlorid, dusičnan, bromid, iodid) a organické soli (laktát, pikrát, octan) a synteticky nanoformy. Oxidační stavy +1, +2, kovového stříbro má nejlepší vodivost ze všech kovů. Ochotně tvoří slitiny s mědí.
- nanosuspenze, teoreticky pouze čisté nanočástice, v praxi jako mixtury stříbrných iontů, nanočástic, sub-nano frakce a agregovaných nanočástic v nano velikosti (100nm nebo méně)
- větší stříbrné částice – koloidní stříbro. Jsou definovány jako dispergované mikročástice v další substanci (vehikulu), kde jejich velikost dispergované fáze je typicky od 5-500 μ m
- není stopovým prvkem a není tedy fyziologicky esenciální

stříbro, použití

- bakteriostatický efekt – účinná látka zdravotnických prostředků, kontaktního krytí na rány, ušních a očních kapek, ZP odvykání od kouření, kosmetické prostředky – v ČR není doplňkem stravy
- zlatnictví, pájení, zubní výplně
- koloidní stříbro (dermatologikum, antiseptikum) 0,02%, 10, 20, 40, 50 ppm/g. jako kosmetický prostředek

Stříbro, použití ve farmacii



nanostříbro

- kosmetický přípravek, který čistí a regeneruje pleť, vykazuje antimikrobiální aktivitu. Snižuje vylučování mazu a příznivě působí na akné, rozšířené póry, kožní plísně, záněty. Uklidňuje podrážděnou, případně začervenalou pokožku.
- velikost částic u koncentrací 10 až 20 ppm se pohybuje v rozmezí 3 do 38 nm. Čím jsou částice menší, tím je produkt stabilnější a částice účinnější. Velikost částic u koncentrací 25 až 50 ppm se pohybuje v rozmezí 3 do 72 nm. Jelikož se větší koncentrace vyrábí dvoufázově, tak se uvolňují i větší částice. Za nano částice se považují látky do 100nm.

nanostříbro syntéza, vlastnosti

- Syntéza probíhá polyolovým procesem (EG a PVP)– rozsuspendováním PVP (10000) matrix (stabilizátor reakce, variace částic) v EG a následném zahřátí na 130st.c., dále metalický prekurzor AgNo₃, EG 130 st. C. Po následném sloučení a ochlazení + metanol a extrakce v 150st.C odstraněním organického solventu. Pro syntézu menších částic se používá molárnější PVP (40000)

nanostříbro

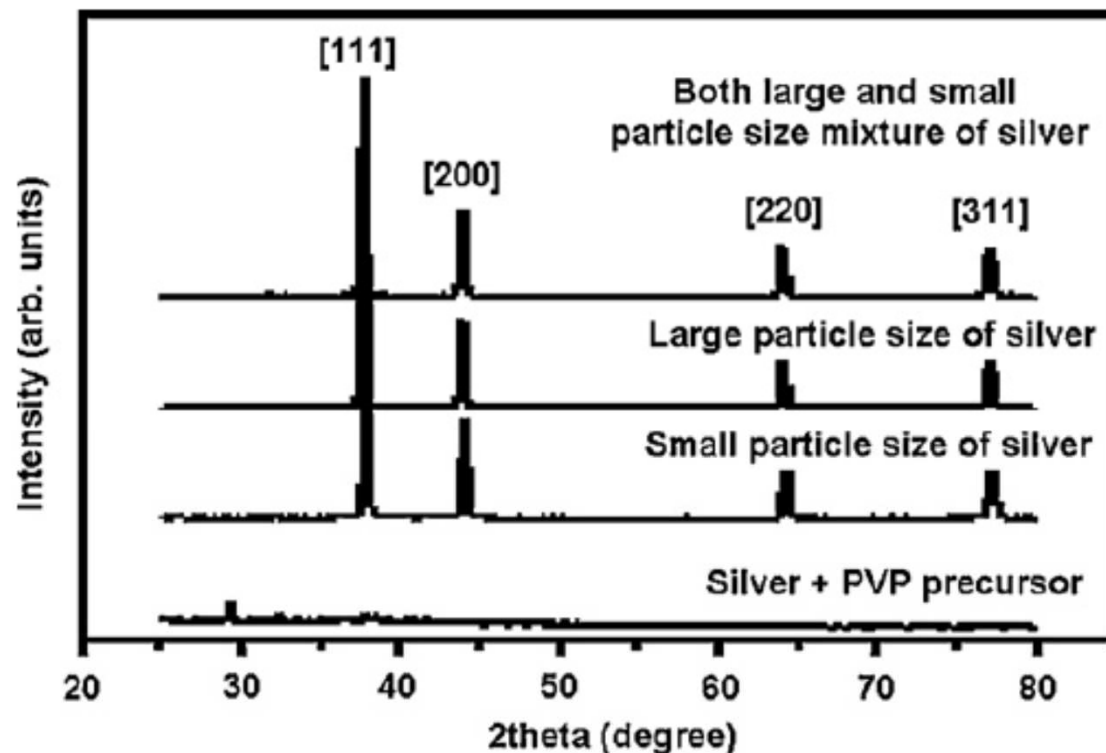


Fig. 5. X-ray diffraction of silver nanoparticle.

- homogenní distribuce
- 40000 PVP částice velikosti 20nm
- 10000PVP 100um
- distribuce je uniformní

nanostříbro

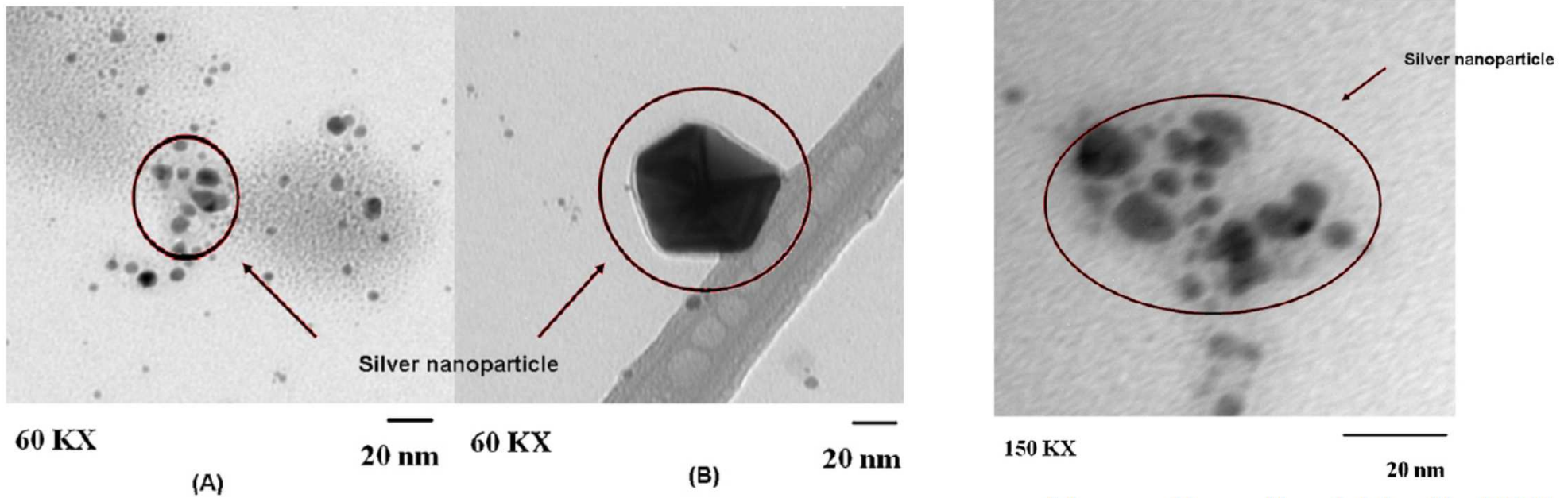


Fig. 3. Transmission electron microscope of silver nanoparticle. A. Silver nanoparticle prepared from polyvinylpyrrolidone (PVP) ($M_w \sim 40,000$). B. Silver nanoparticle prepared from PVP ($M_w \sim 10,000$) at $60 \text{ k} \times$ magnifications.

Fig. 4. Transmission electron microscope of silver nanoparticle prepared from polyvinylpyrrolidone (PVP) ($M_w \sim 40,000$) at $150 \text{ k} \times$ magnification.

nanostříbro

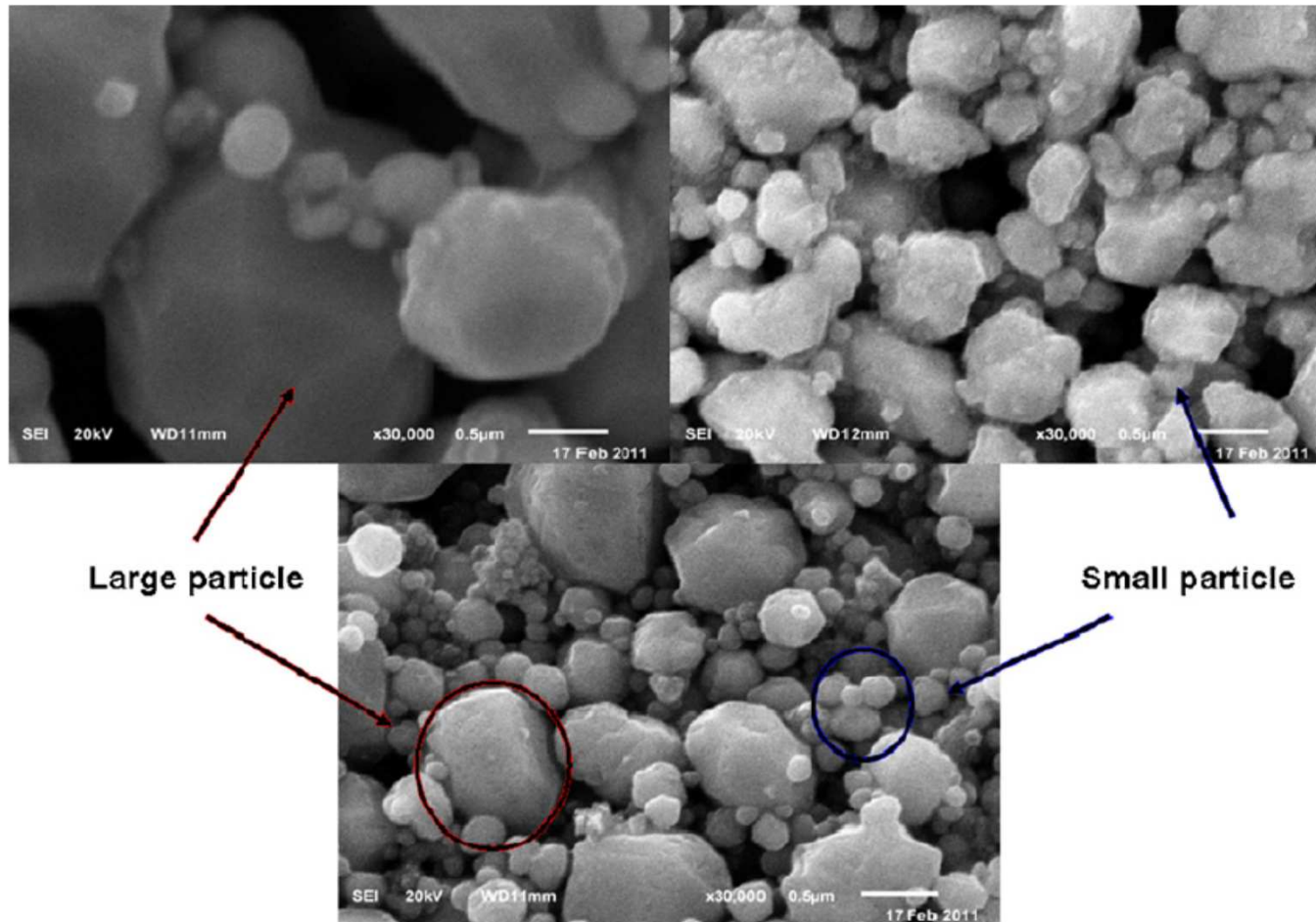


Fig. 7. Scanning electron microscope (SEM) image of silver nanoparticle at 30 k × magnification.

toxikokinetika stříbra

- v závislosti na solích, expozici a lékové formě - organické, koloidní stříbro, nanoformy (nižší biologická dostupnost), anorganické soli ve vysoké koncentraci leptají sliznice
- váže se na vysokomolekulární proteiny a metallothiomy (sirné ligandy) v cytosolu
- u anorganických solí v GIT se rychle tvoří ve vodě nerozpustný chlorid stříbrný, nebo reakcí s SH skupinou hlenu se tvoří sulfid stříbrný, krevní cestou se ukládá v sliznicích a kůži -argyrie, dermální expozice vazbou na albumin.
- nanostříbro lehce prostupuje HEB-em, kumuluje se v mozku a je neurotoxické, distribuce do plic, svalů a krevní plasmy
- kumulace: GIT, játra, slezina, ledviny, mozek, plíce, krev. (sestupně)
- významná kumulace taky v myokardu, cerebellu

toxikokinetika, eliminace

- hepatálně
- stolicí
- žlučí
- močí minimálně
- eliminační poločas obecně 50 dní u chronického předávkování měsíce.

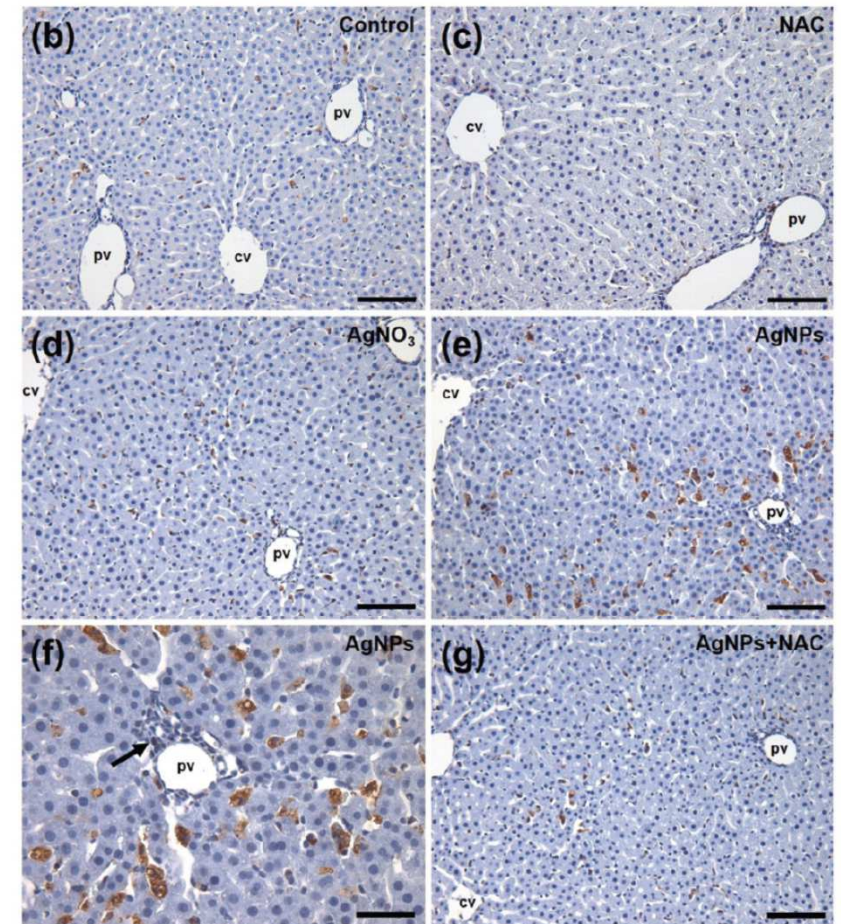


Figure 2. Immunostaining of CD68 + Kupffer cells in rat liver sections. (a) Percentage of pixels density of CD-68 labeled macrophages. (b–g) Representative photomicrographs of resident macrophages (brown) 24 h after administration of (b) 0.9% saline, (c) NAC, (d) AgNO₃, (e,f) AgNPs and (g) AgNPs + NAC. Bars: 100 μm (a–d, f), 50 μm (e). cv centrilobular vein; pv portal vein. The arrow indicates inflammatory cells encasing the portal triad. Values are expressed as mean ± SEM ($n = 3$ animals/group) in comparison to a control, b NAC, c AgNO₃, d AgNPs + NAC and e the AgNPs groups. *** $p < 0.001$ for a,b,c,d; ## $p < 0.01$ for b; ### $p < 0.001$ for c,e. One-way ANOVA plus Tukey post-comparison test.

toxikodynamika stříbra

- u anor. solí AgNO_3 a AgI (mírný genotoxický efekt TK6 lymfoblastoid micronucleus indukce po 5nm a 14nm stříbrě smrt PC12 buněk)
- GIT toxicita – destrukce mikrokloků, intestinálních žláz a gobletových buněk - uvolnění sekrece hlenu – disulfidicky vázané glykoproteiny, to má za následek abnormální pigmentaci ilea (125-500mg/kg 56nm Ag)
- hepatotoxicita – octan stříbrný a 60um nanoAg zvyšují hladinu alk.fosfatázy a k. močové (zvýšená exkrece k. močové a allantoinu), hyperplazie žlučovodu s eosinofilní infiltrací, zvýšený sérový cholesterol, toxický pro slezinu
- kardiotoxicita – 900ppm AgNO_3 4 týdny zv. hematokrit, hemoglobin, aortický elastin, ventrikulární hypertrofie kumulace Ag v glomerulech), po vysazení ale mizí
- nefrotoxicita – nekróza glomerulu, Bowmanoho pouzdra a proximálního tubulu
- letální dávka anorganických solí (AgNO_3): 280mg/kg p.o. u potkana, 800mg/kg u králíka, u nanoformy velmi nízká toxicita 5000mg/kg

toxikodynamika stříbra

- tvorba volných kyslíkových radikálů, disrupce energetického metabolismu a genové transkripce, vazba na volné thiolové skupiny enzymů a celulárních proteinů. To má za následek tvorbu proinflamačních cytokinů, poškození DNA a buněčnou apoptózu ev. nekrózu
- toxicita vyplývá z kumulace: mozek, srdce, játra, ledviny, slezina
- závisí na dávce, lékové formě
- zatím neexistuje antidotum/vhodný terapeutický postup

toxicita stříbra

- klíčem k monitoraci hladiny je sérový ceruloplasmin (spolu s mědí se AgNP lehce váže na apoceruloplasmin za vzniku denaturovaného Ag-ceruloplasminu)
- v GITu soutěží s mědí, absorbuje se a může vést k hypocupremii – suspektně WN)
- tvorba reaktivních forem kyslíku
- nedostatek ferro-oxidázy v komplexu Ag-ceruloplasmin=oxidační stres např. u jater, mozku. Apoceruloplasmin (ferrooxidační aktivita), fyziologicky oxiduje intracelulární železo z 2mocného na 3 mocné, které se následně odstraňuje exocytózou a inkorporuje do transferinu. Nízká hladina transferinu a vysoká feritinu (probíhající zánětlivá reakce, 2 mocné železo způsobuje oxidační stres Fentonovou reakcí)
- hyperferitémie vzniká taky sekundárně – oxidační stres
- FR je chemická reakce, kdy v přítomnosti tranzitních kovů (Fe^{2+} , Cu^{+}) se H_2O_2 redukuje a vzniká vysoce aktivní a toxický hydroxylový radikál. Tato vlastnost u platinových kovů, zejména Palladia, absentuje
- Nanostříbro je neurotoxické (u pacientů s argyrií)

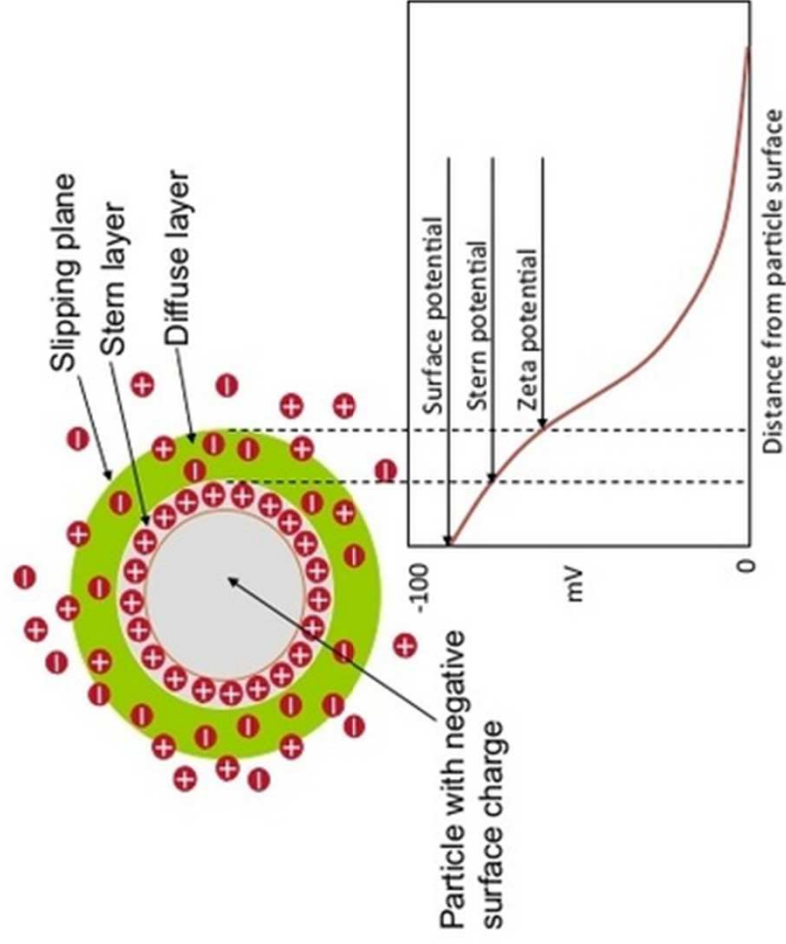
léčba

- závisí na dávce, lékové formě
- zatím neexistuje antidotum/vhodný terapeutický postup
- trolox (ve vodě solubilní analog vit. E), vit. C
- perspektivní jsou thiolové antioxidanty: chelatotvorní antidota
- n-acetylcystein, L-lysin, glutation

léčba, detekce toxikokineticko-dynamický model

- toxicita byla monitorována v různých vodních organismech. Je obtížné ji vztáhnout buď na AgNPs v PVP nosiči nebo samotné Ag⁺, které se z nanočástic stříbra uvolňují kontinuálně v místě expozice
- lze vysvětlit zeta potenciálem – elektrokinetický potenciál koloidní disperze, na rozhraní mezi povrchovou vrstvou částice a okolní kapalinou. Charakterizuje náboj a fyzikální stabilitu vrstvy nanočástic ve vodním roztoku/rozhraní povrchu částic a roztoku, kde vzniká elektrická dvouvrstva, závislé od kompartmentu.
- polydisperzní index (částice různých velikostí) použitím dynamic light scattering metody

Electrical Double Layer & Zeta Potential



➤ účinnost NAC, vit. C a GSH na detoxikaci AgNPs

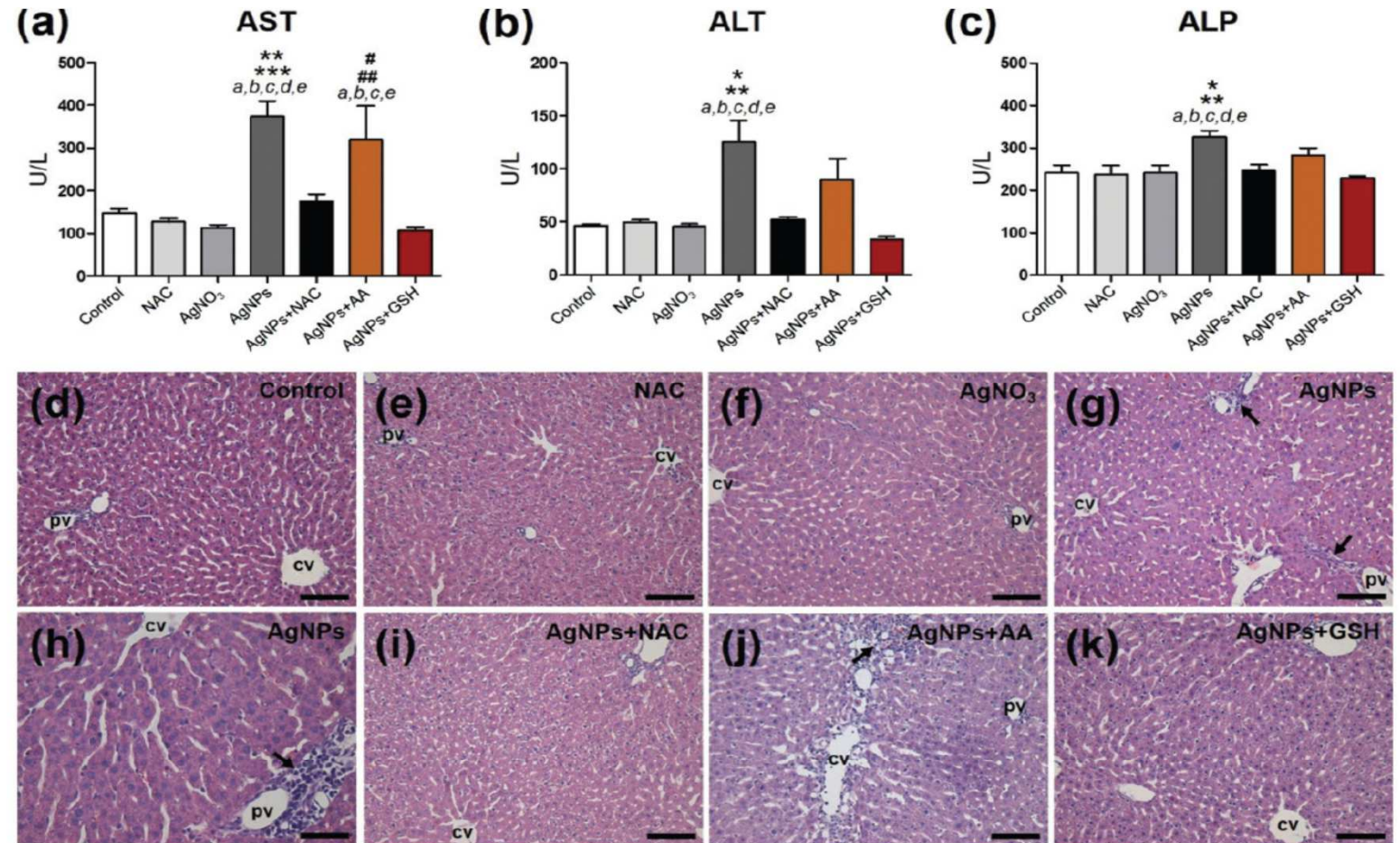
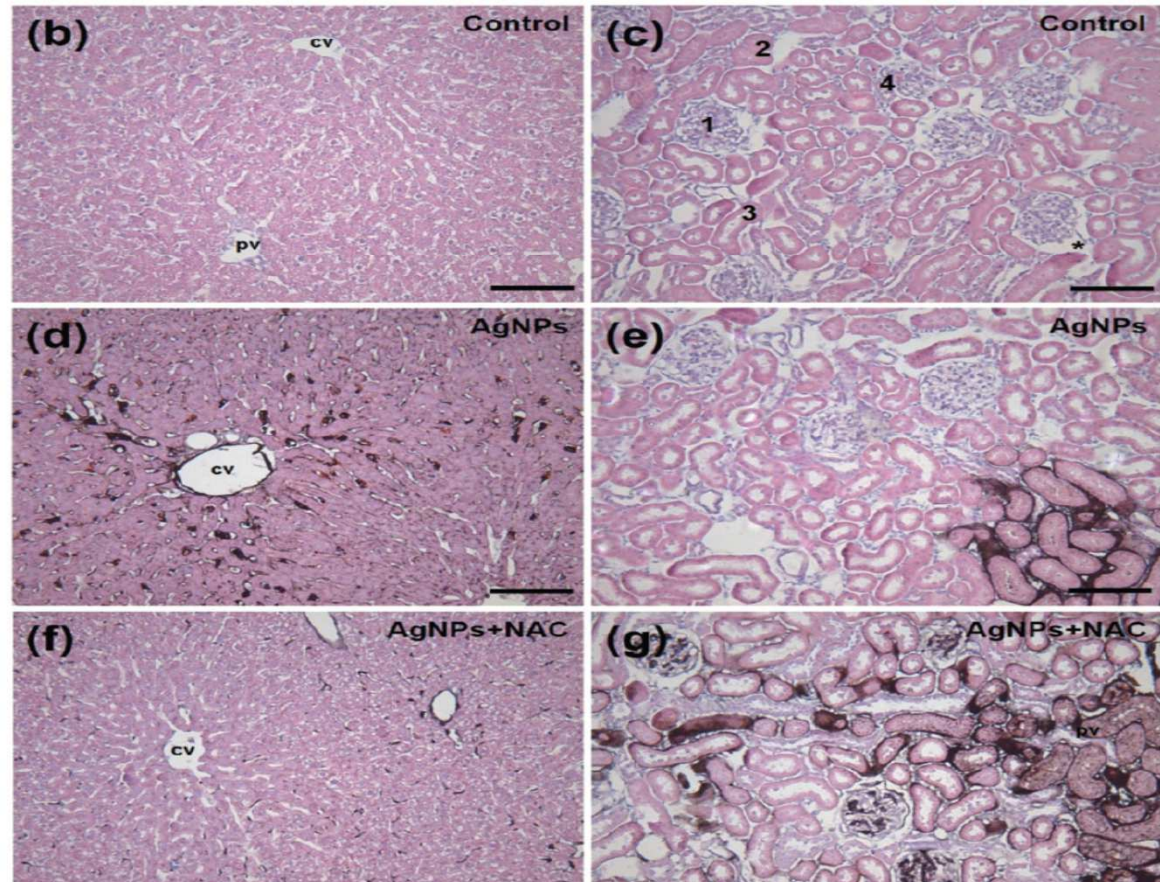
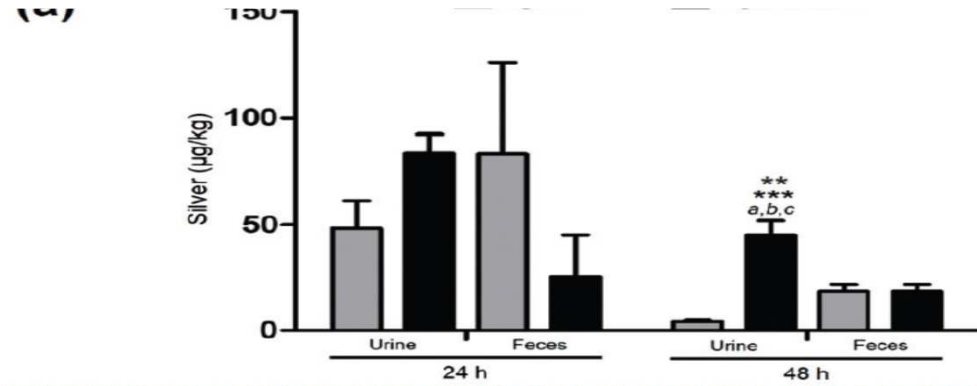


Figure 1. Effects of N-acetylcysteine (NAC), ascorbic acid (AA) and glutathione (GSH) in hepatic tissue after silver nanoparticle (AgNPs) i.v. administration. Rats received a single intravenous injection of 0.9% saline (control), AgNPs or silver nitrate (AgNO₃) (5 mg/kg), followed by single i.p. administration of NAC, AA, or GSH (1 g/kg). Twenty-four hours post-treatment, the concentration of (a) aspartate transaminase (AST), (b) alanine transaminase (ALT), and (c) alkaline phosphatase (ALP) were determined. (d–k) Representative photomicrographs of the hepatic parenchyma stained with Hematoxylin-eosin after administration of (d) 0.9% saline, (e) NAC, (f) AgNO₃, (g,h) AgNPs, (i) AgNPs + NAC, (j), AgNPs + AA, or (k) AgNPs + GSH administration. Bars =100 μm, except for panel H (50 μm). cv: central vein; pv: portal vein. Arrows indicate inflammatory infiltrate. Values are expressed as mean ± SEM (n = 4–10 animals/group) in comparison to a control, b NAC, c AgNO₃, d AgNPs + NAC and e the AgNPs + GSH groups. Panel (a) ***p < 0.001 for a,b,c,e; **p < 0.01 for d; #p < 0.05 for a; ##p < 0.01 for b,c,e; Panel (b,c) **p < 0.01 for a,b,c,e; *p < 0.05 for d. One-way ANOVA plus Tukey post-hoc comparison test.

Toxicita AgNP

→ hepatální a renální eliminaci výrazně ovlivní podání NAC



NAC upravuje biodistribuci a clearance AgNPs

- AgNPs se nejvíc kumulovaly (potkani, králíci) v mononukl. fagocytech (MPS), s výskytem v játrech, slezině, plicích a kostní dřeni a zůstávají v nich
- jedna dávka NAC vedla k ovlivnění biodistribuce Ag. Nejvíc v slezině, játrech a plicích
- po aplikaci NAC poklesla hepatální koncentrace AgNPs a zvýšila se renální eliminace 10 násobně, minimalizovala se renální reabsorbce
- histopatologická evaluace AgNPs v ledvinách poukázala, že změnou topografie NP, jejich kurvatury, povrchového napětí a uložení imobilizovaných sterických bariér mění míru fagocytózy.

otravy koloidním stříbrem TIS 2019-2022

- celkem 13 případů (2 případy požití dítětem)
- náhodné požití
- 1 PL (15-30ml denně)
- 1 případ 50ml denně – slabost, bolest v podjaterní krajině, zvýšena teplota
- 1 případ vyplachování krku – pálení sliznice
- 1 dermální expozice- jako tonikum

Otrava koloidním stříbrem TIS

- žena r.60 užívala asi 5 let 20-30 ml koloidního stříbra vyrobeného doma k potlačení úzkosti, slabosti, únavy, bolesti na hrudi
- všimla si šedavého zbarvení kůže, nejvíce na obličeji a na slunci, jinak bez obtíží
- předtím léčena Ferronatem, pro nesnášenlivost vysazen
- v době dotazu v normě: koagulační parametry i Fe, jaterní a renální funkce v normě, USG břicha, RTG S+P, oční vyšetření



Otrava koloidním stříbrem

- 47 letý muž 3m potíže s chůzí, 6m horšící se sensorická ataxie
- Dobrovolník u praktika, užíval 13 let koloidní stříbro (2x měsíčně i.v.), poslední rok 1x týdně, posledních 6 měsíců denně pro refrakterní onychomykózu
- kvantitativní analýzou zjištěna hladina stříbra 11990nmol/l (1294ug/L ref. 10-960nmol/L (92,8ug/l))
- magnetickou resonancí zjištěna cerebrální atrofie a mineralizace globus pallidi.
- ALT 2,92ukat/l, AST 1,64ukat/l alk fos., albumin, globulin ok.
- významná urinární exkrece mědi (vyloučena Wilsonova nemoc)
- portální trakt byl expandován lymfocytárními fibrotickými infiltráty, bez deposit mědi
- v cytoplasmě endoteliálních buněk byly pozorovány tmavě hnědé až černé refraktilní nepolarizující pigmenty obsahující stříbro a síru (sulfhydrylové skupiny). Dobře reprezentující afinitu Ag k – SH funkčním skupinám (Ag₂S)

Otrava koloidním stříbrem

- normocytární normochromní anémie Hb 10,9g/dl, nízká hladina sérového železa (5 μ mol/l, RI 9-33), hyperferritémie 4521pmol/l a nízká saturace transferinem tj 11% R 16-45%)
- po vysazení léčby klesla pl. hladina na 4800nmol/l tj. 518 μ g/L za 3 měsíce a na 1650nmol/l tj.179 μ g/l během 12měsíců. Sérová hl. mědi a ceruloplasminu reflektovala otravu stříbrem. Ceruloplasmin 0,13g/l za 10 měsíců a 0,29g/l za 20 měsíců po vysazení, zatím co se zvýšila sérová hladina mědi z 9,3 μ mol/L na 13 μ mol/L za 20 měsíců od vysazení. JT ALT 1,08 na 0,58 a GGT na 0,58 ukat/L se taky upravily. Barva kůže se postupně upravila.
- hladina stříbra z plné krve byla 0,2-0,9 μ g/l, zatímco max. tolerovaná dávka sérové koncentrace AgNP je 0,14 μ g/kg (požil 15ml 10ppm kol. stříbra 3x denně), to je ekvivalentní 0,45mg/den, expozice ekvivalentní 6 μ g/kg den (40násobek tolerované dávky)

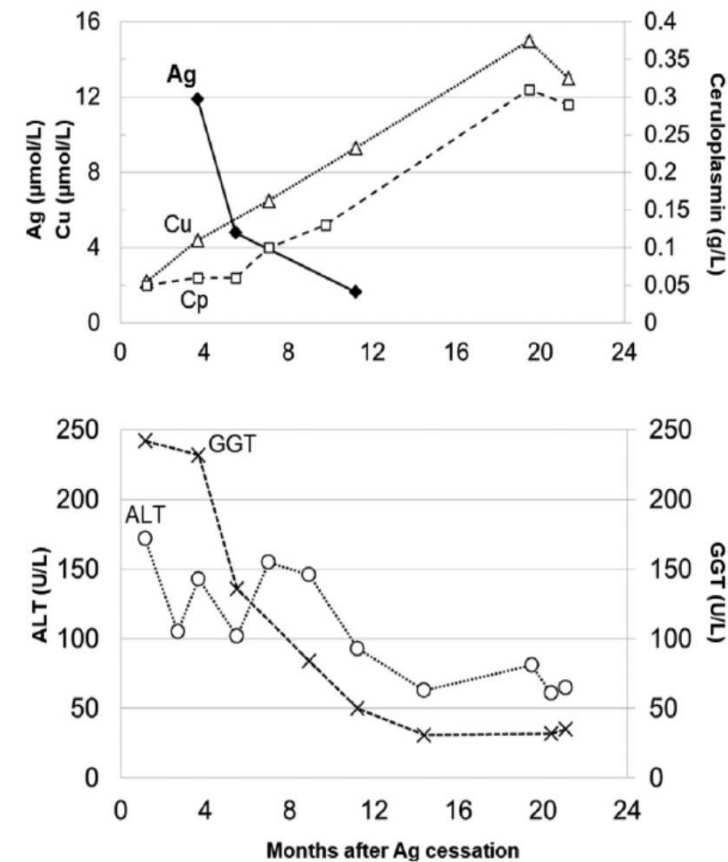


Figure 2. (Upper) Reciprocal relationship of serum silver (\blacklozenge) against ceruloplasmin (\square) and copper (Δ) in blood over months after cessation of silver use. (Lower) Recovering trend of markers of ALT (\circ) and GGT (\times) over time. Cp: ceruloplasmin; ALT: alanine aminotransferase; GGT: gamma-glutamyl transferase.

→ Detekce Ag v endotelu jater obrázek D

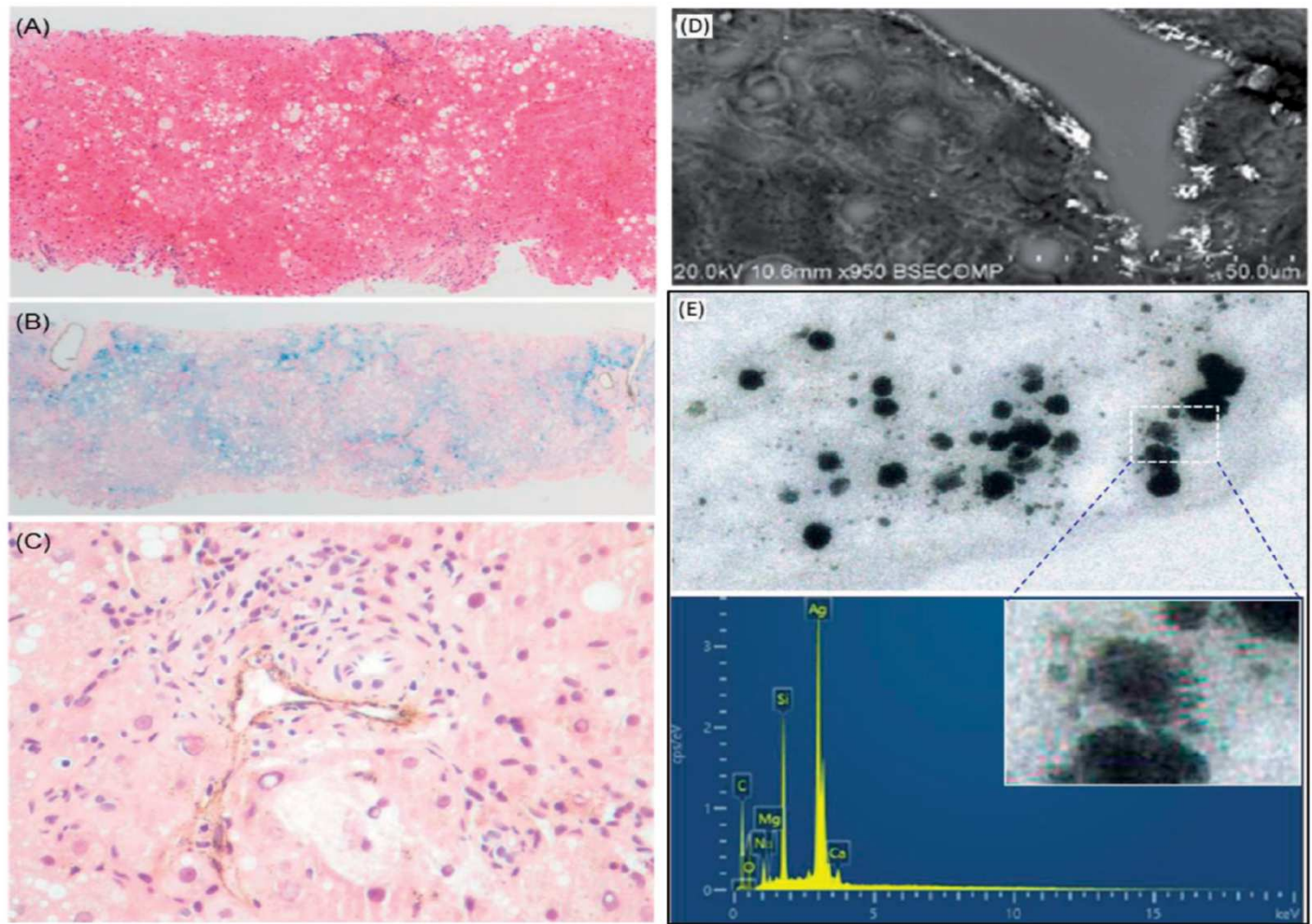


Figure 1. (A) The liver biopsy (hematoxylin and eosin (H&E), $\times 4$) shows distorted acinar architecture, with periportal and focal bridging fibrosis and mild lymphocytic infiltrates in the portal tracts. The hepatocytes are arranged in single or twin cell plate and showed moderate (50–60%) macro-vesicular with focal micro-vesicular fatty changes. Focal lobular activity with mild lymphocytic infiltrates and rare neutrophils and eosinophils are seen. Occasional ballooned hepatocytes are found, but neutrophilic satellitosis, as seen in steatohepatitis, are not identified. Mild hemosiderin deposits are seen in the Kupffer cells. No definite Mallory bodies are discerned. Periportal glycogenated nuclei are not identified. Rubeanic acid stain for copper is negative. (B) Perl's stain of the liver tissue confirms moderate hemosiderin deposits, which are seen in the zone 1 and focal zone 2 hepatocytes. Modified Scheuer grade 2 out of 4 siderosis is present (25–75% with discrete granules in zones 1 and 2). (C) The portal tract shows the blackish deposits over the endothelial lining of the portal vein (H&E, $\times 40$). (D) Ultrastructural photomicrograph of representative tissue sections under scanning electron microscopy. Silver nanoparticles deposits along the endothelial lining of the liver tissue. The original magnification is $\times 950$. (E) Scanning electron microscopy and energy-dispersive X-ray analysis (EDAX) of the nanoparticles confirmed a high silver peak concentration in the elemental mapping. A high silver peak height implies a high concentration. BSECOMP: backscattered electron composition; cps/eV: counts per

otrava stříbrem- argyrie



- 30ml koloidní stříbra 10-12 let. K tomu si ještě pravidelně mazal pokožku stříbrným krémem a v některých případech přidával do roztoku jedlou sodu či kuchyňskou sůl.
- za svůj život tedy vypil přibližně 200 litrů koloidního stříbra. Navíc vyrobeného „podomácku“, z nedostatečně pročištěné vody, takže můžeme předpokládat, že se mu do těla nedostávalo čisté koloidní stříbro, ale roztok stříbrných solí.

Argyrie z stříbrného prstene



Fig. 1. Multiple clustered blue-gray macules of less than 1 mm in size (circled) on the base of the left 4th finger in a 66-year-old woman with localized cutaneous argyria associated with wearing a silver ring. This patient presented in the summer, which is often the case in this photosensitive dermatosis. Clinically, these lesions were suspected to represent a blue nevus or tattoo. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

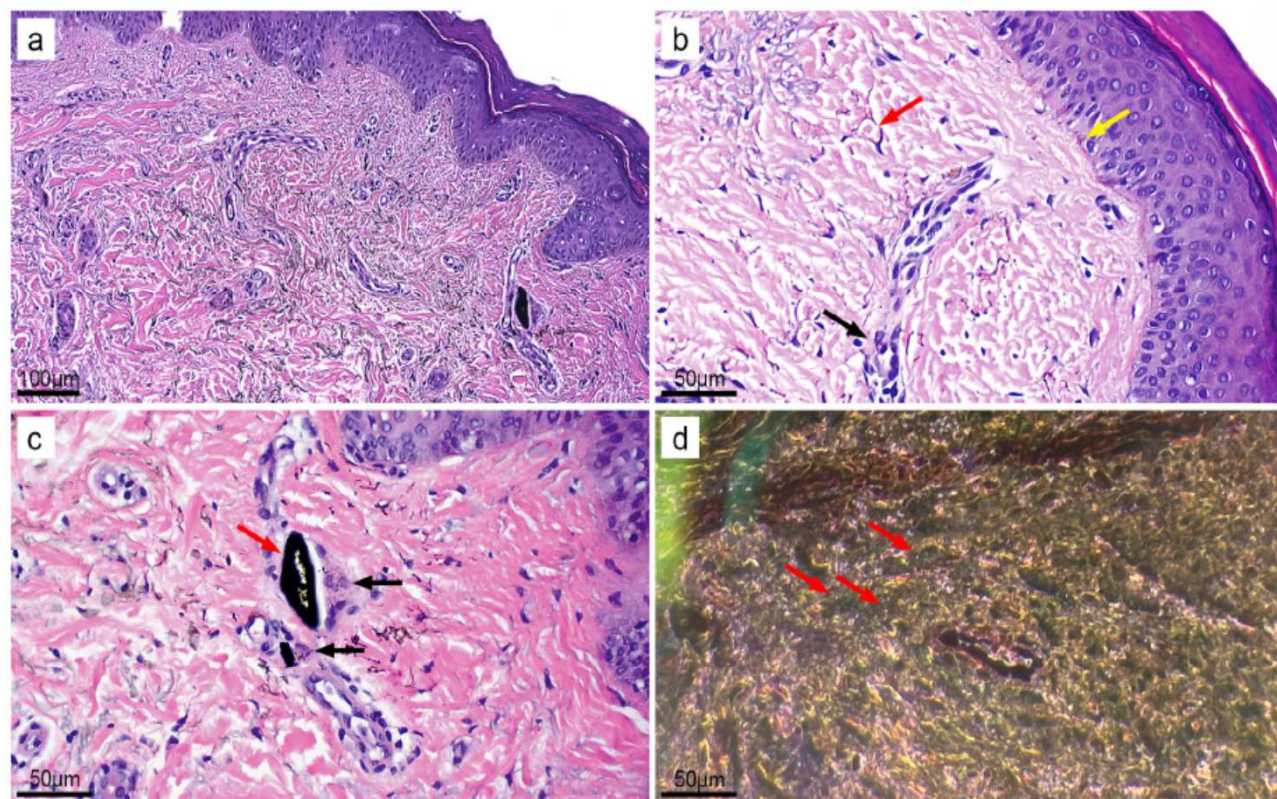


Fig. 2. a) Histological examination of localized cutaneous argyria shows multiple brown to black granules in a perivascular and peri-eccrine distribution (hematoxylin and eosin, original magnification $\times 100$). b) Darkly stained elastic fibers within the papillary and reticular dermis (red arrow), increased melanin pigment within the basal layer of the epidermis (yellow arrow), and brown-black granules deposited focally within eccrine ducts and blood vessels (black arrow) (hematoxylin and eosin, original magnification $\times 200$). c) Brown-black granules within eccrine ducts and blood vessels (black arrow) and one black ellipsoid globule (red arrow). These pigment deposits were non-polarizable (hematoxylin and eosin, original magnification $\times 200$). d) Dark-field examination shows multiple refractile white particles against a dark background (red arrows), giving a “stars in heaven”-like appearance (original magnification $\times 400$). (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Argyrie jako diagnostický marker otravy Ag

Table 2

Diagnostic entities in the histological differential diagnosis for black dermal pigment and their clinical associations.

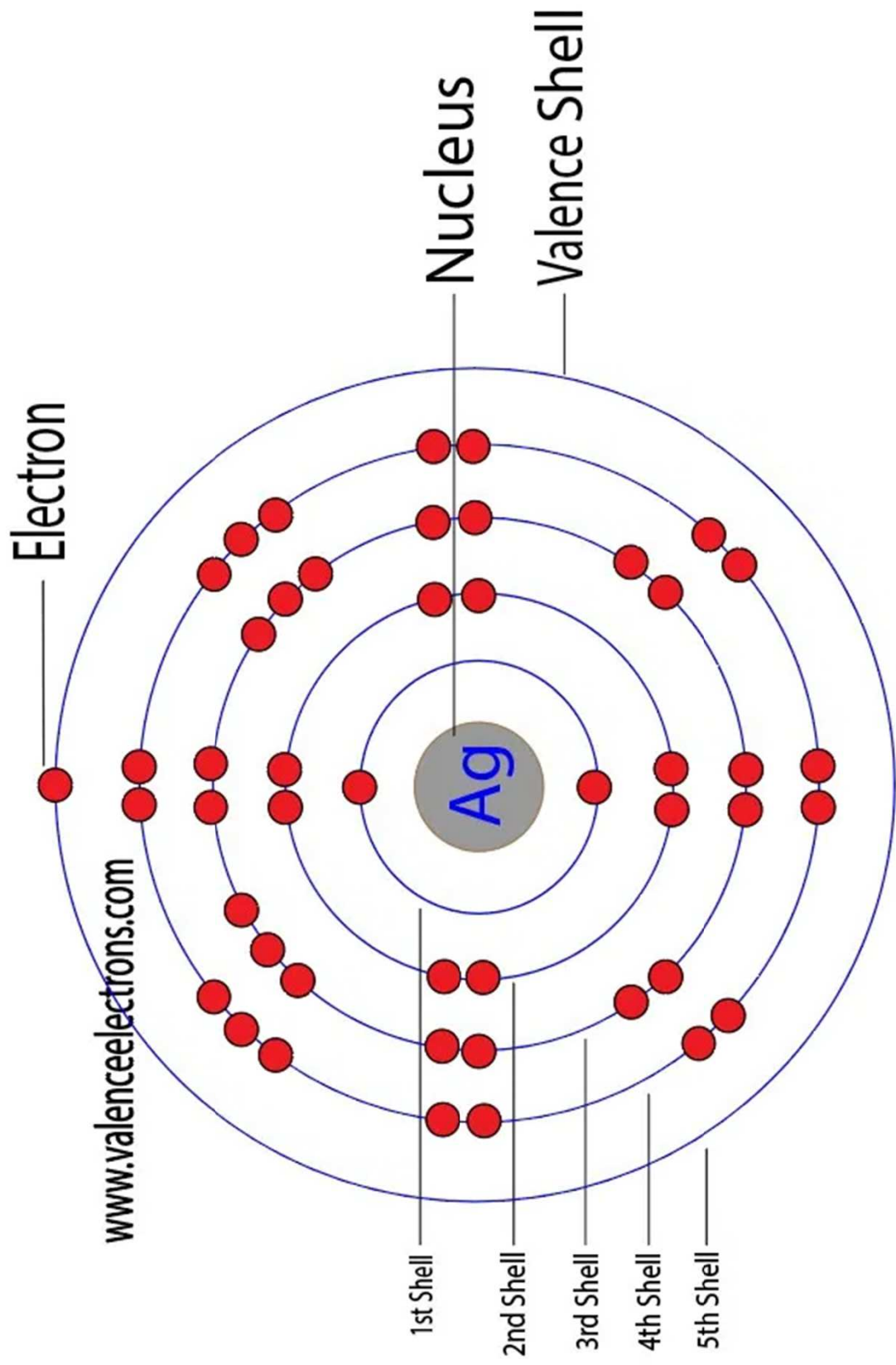
Entity	Clinical association	Histologic appearance	
		Pigment/particle quality	Distribution
Argyria	Colloidal silver compounds, occupational exposures (silversmiths, photography, soldering, batteries, and mirrors), topical silver nitrate, silver-coated wound dressings, amalgam tattoo, silver earrings, silver nasal piercings, silver rings	Small, uniform, brown-black granules, black globules, non-polarizable	Basement membranes of sweat glands, connective tissue sheaths of pilosebaceous units, arrector pili muscles, perineural tissue, vessel walls, and elastic fibers

Srovnání s platinovými kovy

Palladium

Největší reaktivita, nejnižší teplota tání a nejmenší hustota ze všech platinových kovů. V kompaktním stavu je odolné vůči působení atmosféry, při zahřívání se pokrývá vrstvičkou oxidů. Zvolna rozpustné v minerálních kyselinách a snadno v taveninách oxidů a peroxidů alkalických kovů. Typickými oxidačními stavy jsou +II a +IV, koordinační číslo dosahuje maximálně hodnoty 6.

Platinové kovy									
3 III B	4 IV B	5 V B	6 VI B	7 VII B	8 VIII	9 VIII	10 VIII	11 I B	12 II B
Skandium 21 Sc 44,955910(8)	Titan 22 Ti 47,867(1)	Vanad 23 V 50,9415(1)	Chrom 24 Cr 51,9961(6)	Mangan 25 Mn 54,938049(9)	Železo 26 Fe 55,845(2)	Kobalt 27 Co 58,933200(9)	Niki 28 Ni 58,6934(2)	Měď 29 Cu 63,546(3)	Zinek 30 Zn 65,39(2)
Yttrium 39 Y 88,90585(2)	Zirkonium 40 Zr 91,224(2)	Niob 41 Nb 92,90638(2)	Molybden 42 Mo 95,94(1)	Technecium 43 Tc (98,9063)	Ruthenium 44 Ru 101,07(2)	Rhodium 45 Rh 102,90550(2)	Palladium 46 Pd 106,42(1)	Stříbro 47 Ag 107,8682(2)	Kadmium 48 Cd 112,411(8)
57-70 Lantha- noidy	Hafnium 72 Hf 178,49(2)	Tantal 73 Ta 180,9479(1)	Wolfram 74 W 183,84(1)	Rhenium 75 Re 186,207(1)	Osmium 76 Os 190,23(3)	Iridium 77 Ir 192,217(3)	Platina 78 Pt 195,078(2)	Zlato 79 Au 196,96655(2)	Rtuť 80 Hg 200,59(2)
89-102 Akti- noidy	Rutherfordium 104 Rf (261,110)	Dubnium 105 Db (262,1144)	Seaborgium 106 Sg (263,1186)	Bohrium 107 Bh (264,12)	Hassium 108 Hs (265,1306)	Mitnerium 109 Mt (268)	Ununnilium 110 Uun (269)	Unununium 111 Uuu (272)	Ununbium 112 Uub (277)



Srovnání Pd a AG

46Pd: 1s², 2s², 2p⁶, 3s², 3p⁶, 4s², 3d¹⁰, 4p⁶, 5s², 4d⁸

46Pd: 1s², 2s², 2p⁶, 3s², 3p⁶, 4s², 3d¹⁰, 4p⁶, 5s⁰, 4d¹⁰.

47Ag 1s² 2s² 2p⁶ 3s² 3p⁶ 3d¹⁰ 4s² 4p⁶ 4d¹⁰

5s¹

46Ag (+) 1s² 2s² 2p⁶ 3s² 3p⁶ 3d¹⁰ 4s² 4p⁶ 4d¹⁰

Stříbro má jeden valenční elektron (eln. 1,93), nejlepší el. vodivost. Pd se kumuluje v makrofázích, fibroblastech, alteruje lymfatický systém.

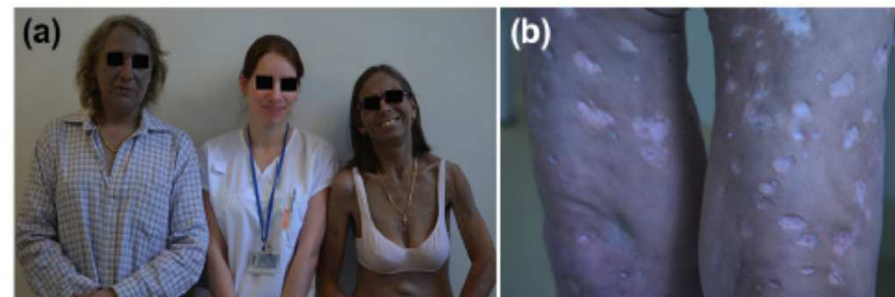


Figure 1 Both patients (healthy person in the middle) showed generalized diffuse dark blue–grey hyperpigmentation (a). In the female patient, who injected the drug subcutaneously into the lower extremities, multiple scars could be observed (b). These resulted from abscesses and necrotic ulcers at the sites of application of the acidic injections.



Záverem

- toxicita nanoform stříbra je i nadále předmětem toxikovigilance, tvorby toxikokineticko-dynamických modelů. Toxicitu je obtížné vztáhnout buď na AgNPs nebo samotné Ag⁺, které se z nanočástic stříbra uvolňují kontinuálně.
- anorganické soli stříbra nízké koncentrace mají systémovou toxicitu nižší, mohou ale leptat sliznice.
- ve vhodném terapeutickém postupu hrají důležitou roli chelatovorná antidota s SH skupinami, zejména N-acetylcystein
- existují studie potvrzující preventivní efekt nanočástic stříbra na zmírnění nefrotoxicity paracetamolu, nanočástice stříbra upravují hodnoty urey a kreatininu, zvyšují hladinu GSH
- ***Pd se kumuluje v makrofázích, fibroblastech, alteruje lymfatický systém***
- ***Ag má podobnou toxicitu (argyrie), v jistých ohledech je ale toxičtější neurotoxicita, hepatotoxicita a pod.***

Zdroje

- Hadrup, N., Lam, H.R., Oral toxicity of silver ions, silver nanoparticles and colloidal silver., *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 68 (2014), 1-7 ScienceDirect.
- Ummartyotin, S. et. al.: Synthesis of colloidal silver nanoparticles for printed electronics C.R. *Chimie* 15 (2012), 539-544.
- Law, Ch. et al.: Serum ceruloplasmin monitoring in a case of silver intoxication due to intravenous silver infusion., *Clinical Toxicology* 2022, Vo. 60, NO.2, 255-258.
- Mendonca, M.C.P. et al.: N-acetylcystein reverses silver nanoparticle intoxication in rats., *Nanotoxicology* 2018, Vol.13, No. 3, 326-338
- Pavandeeep, G. et.al.:Localized cutaneous argyria: Review of a rare clinical mimicker of melanocytic lesions, *Annals of Diagnostic Pathology* 54 (2021), 151776.
- Gao, L. et al.:Bioavailability and toxicity of silver nanoparticles: Determination based on toxicokinetic–toxicodynamic processes., *Water research* 204 (2021), 117603
- Reshi, M. et al.: Acetaminophen-induced renal toxicity: preventive effect of silver nanoparticles. *Toxicology Research* 2020, 1-7.



VFN PRAHA

Děkuji Vám za pozornost.