

А. О. Прискока

Дослідження гострої токсичності наночастинок срібла при внутрішньовенному введенні

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Ключові слова: наночастинок срібла, гостра токсичність, внутрішньовенне введення

Бурхливий розвиток нанотехнологій та наномедицини зокрема призводить до появи великої кількості нових наноматеріалів, що використовуються як біосенсори, носії для лікарських засобів, або ж самі є перспективними лікарськими засобами. Невід'ємною частиною розробки нових потенційних лікарських засобів є їхня токсикологічна оцінка. Одним із початкових етапів цієї оцінки є дослідження токсичності нового потенційного лікарського засобу при одноразовому введенні за різних шляхів застосування. Наночастинок срібла відомі своєю високою протимікробною активністю, на їхній основі створено низку лікарських форм та виробів медичного призначення для зовнішнього застосування [1–6]. Актуальним є також і створення ефективного протимікробного засобу для системного застосування, зважаючи на появу та розповсюдження антибіотико-резистентних штамів. У той самий час аспекти безпечності новостворених наночастинок срібла залишаються недостатньо висвітленими.

У попередніх дослідженнях [7] були виявлені відсутність генотоксичного ефекту *in vivo* та *in vitro*, мутагенної дії даних наночастинок, а також проведені дослідження гострої токсичності наночастинок срібла (НЧС) при внутрішньочеревинному введенні мишам, як одному із шляхів, що забезпечує системний вплив [8]. Тим не менше, враховуючи особливості нанооб'єктів та можливий спосіб медичного застосування досліджуваної субстанції, було доцільним виконати й експеримент із внутрішньовенним введенням наночастинок срібла.

Мета дослідження – вивчення гострої токсичності наночастинок срібла при внутрішньовенному способі введення.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження був колоїдний розчин наночастинок срібла (НЧС) (діаметр 30 нм, сферична форма), синтезованих за оригінальною методикою в Інституті біологічної хімії імені Ф. Д. Овчаренка НАН України з концентрацією 8 мг/мл за металом. Розмір НЧС був обчислений за допомогою лазерно-кореляційної спектроскопії (ЛКС). Вимірювання проводили на лазерно-кореляційному спектрометрі Zetasizer-3 («Malvern Instruments Ltd», Великобританія). Розмір та форма НЧС також підтверджені за допомогою електронно-трансмисійної мікроскопії (JEM-1230, «JEOL», Японія). Гостру токсичність НЧС досліджували на самках та самцях білих нелінійних мишей, у дослідження взято 36 самок та 36 самців вагою 20 ± 2 г, віком 2,0–2,5 міс, яких було поділено на 6 груп по 6 особин (5 дослідних груп та одна контрольна). Усіх тварин утримували в стандартних умовах віварію Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Період карантину становив 5 діб. Дослідження проводили відповідно до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» [9].

Дослідні групи розподілили відповідно до рівнів доз (50 мг/кг, 75 мг/кг, 100 мг/кг, 125 мг/кг, 150 мг/кг), тваринам контрольної групи вводили фізіологічний розчин у максимально допустимому об'ємі – 0,5 мл. НЧС дослідним тваринам, а також фізіологічний розчин вводили одноразово в латеральну хвостову вену. Тварин спостерігали протягом перших 48 год після введення досліджуваної речовини

(за смертністю, поведінкою тварин) та наступних 14 діб. Зважування виконували безпосередньо перед введенням досліджуваної речовини на 3, 7 та 14 добу експерименту. По закінченню дослідження тварин було виведено з експерименту шляхом шийної дислокації. Тварини підлягали розтину, у них були вилучені внутрішні органи для подальших досліджень (печінка, нирки, селезінка, серце, легені, головний мозок) та виконані відповідні статистичні розрахунки LD_{50} . Статистичні розрахунки, а також графічне відображення результатів проводили за допомогою програми BioStat 2009 v 5.8.4. (виробник – Analyst Soft), обраний метод розрахунку – пробіт-аналіз за Finney. Дослідження проводили відповідно до вітчизняних [10] та зарубіжних рекомендацій [11].

Результати та їх обговорення. *Спостереження.* Загалом після внутрішньовенного введення НЧС відмічали наступні симптоми: апное одразу після введення (інколи вже під час введення найвищих доз), або рідкі ковткоподібні дихальні

рухи протягом перших 30 сек – 1 хв, після чого наставала смерть від зупинки дихання, або відновлення дихання та поступове відновлення життєдіяльності протягом 1 год (при дозах 50, 75 та 100 мг/кг). Також одразу після введення НЧС відзначали потемніння радужки ока та блідість видимих ділянок шкірного покриву. У однієї особи (самка з групи № 3 – 100 мг/кг) спостерігали тривале пригнічення рухової активності протягом 1 год після введення НЧС. Протягом наступних днів у деяких тварин (самець з групи № 3 та самка з групи № 2) відмічали численні дрібні крововиливи на шкірі спини, кінцівок, а також виразки на цих ділянках. У всіх групах самців спостерігали позитивну динаміку набору ваги на 3 та 7 добу (табл. 1), що свідчить про швидке відновлення після введення НЧС. У групах самок відмічали дозозалежне зменшення маси тіла на 3 добу на 1,65–6,12 %. При цьому показники маси тіла в групах № 2, № 3, № 4 хоч і збільшувалися протягом періоду спостереження, проте не сягали

Таблиця 1

Динаміка маси тіла мишей після одноразового внутрішньовенного введення наночастинок срібла, г ($M \pm t$)

Група тварин (рівень дози)	Маса тварин, г			
	Вихідні дані	3 доба	7 доба	14 доба
<i>Самці</i>				
№ 1 (50 мг/кг)	20,08 ± 1,93 ¹	20,82 ± 3,02 ¹	22,27 ± 2,72 ¹	23,82 ± 2,77 ¹
№ 2 (75 мг/кг)	20,10 ± 1,17 ¹	20,15 ± 1,77 ⁴	20,10 ± 4,38 ⁴	20,70 ± 5,23 ⁴
№ 3 (100 мг/кг)	20,97 ± 0,92 ¹	20,67 ± 1,24 ³	23,43 ± 3,09 ³	18,80 ± 2,55 ³
№ 4 (125 мг/кг)	19,58 ± 1,38 ¹	–	–	–
№ 5 (150 мг/кг)	19,67 ± 0,68 ¹	–	–	–
Контроль (фізіологічний розчин)	18,37 ± 1,24 ¹	19,02 ± 1,42 ¹	19,67 ± 1,17 ¹	20,43 ± 1,06 ¹
<i>Самки</i>				
№ 1 (50 мг/кг)	20,25 ± 1,29 ¹	19,92 ± 1,02 ¹	18,53 ± 1,57 ¹	21,48 ± 1,59 ¹
№ 2 (75 мг/кг)	19,52 ± 1,04 ¹	18,53 ± 1,57 ²	19,30 ± 1,53 ²	19,45 ± 1,27 ²
№ 3 (100 мг/кг)	19,88 ± 1,51 ²	19,08 ± 1,15 ²	19,53 ± 1,26 ²	19,78 ± 1,09 ²
№ 4 (125 мг/кг)	19,07 ± 0,69 ¹	17,90 ± 1,13 ⁴	18,35 ± 1,48 ⁴	18,85 ± 0,35 ⁴
№ 5 (150 мг/кг)	19,38 ± 1,35 ¹	–	–	–
Контроль (фізіологічний розчин)	19,55 ± 1,16 ¹	19,63 ± 1,30 ¹	19,07 ± 1,97 ¹	20,32 ± 2,09 ¹

Примітка. ¹n = 6; ²n = 4; ³n = 3; ⁴n = 2; n – кількість тварин у групі

вихідних значень навіть на останню добу експерименту, що свідчить про гіршу переносимість самками введення дослідних наночастинок.

Результати розтини. При розтині в більшості тварин суттєвих макроскопічних змін у внутрішніх органах не виявлено. У таблиці 2 відображені масові коефіцієнти внутрішніх органів. Середні значення масових коефіцієнтів органів у дослідних групах статистично не відрізнялися від значень у контрольних ($p = 0,05$), однак, у окремих особин з груп № 1, № 3 (самці), а також № 3, № 4 (самки) відмічене значне збільшення селезінки. У двох особин з груп № 1 та № 3 (самки) при розтині виявлено гіперемію черевини та кишківника.

Статистичні розрахунки LD_{50} . Дані щодо смертності тварин наведено в таблиці 3. Криві залежності «log10 доза-ефект» зображені на рисунку. Пологість кривої для самок може свідчити про суттєві відмінності в чутливості окремих особин щодо введених НЧС [12]. У той самий час крива залежності «log10 доза-ефект» для самців вказує на те, що більша частина досліджуваної популяції реагувала на введення НЧС приблизно однаково. Статистична обробка даних показала що LD_{50} досліджуваних НЧС становить $83,20 \pm 10,93$ мг/кг для самців та $99,92 \pm 11,71$ мг/кг для самок.

Встановлено значну відмінність у середньосмертельних дозах для мишей

Таблиця 2

Масові коефіцієнти внутрішніх органів мишей після внутрішньовенного введення наночастинок срібла

Група тварин (рівень дози)	Масовий коефіцієнт ($M \pm m$)						
	печінка	права нирка	ліва нирка	селе- зінка	легені	серце	головний мозок
<i>Самці, n = 7</i>							
№ 1 (50 мг/кг)	5,23 ± 0,42	0,65 ± 0,05	0,66 ± 0,09	0,78 ± 0,31	0,73 ± 0,08	0,47 ± 0,07	1,67 ± 0,11
№ 2 (75 мг/кг)	6,22 ± 1,73	0,70 ± 0,07	0,72 ± 0,04	1,02 ± 0,86	0,93 ± 0,28	0,52 ± 0,16	2,00 ± 0,62
№ 3 (100 мг/кг)	6,37 ± 0,93	0,88 ± 0,11	0,84 ± 0,09	1,18 ± 0,41	1,00 ± 0,11	0,57 ± 0,05	2,20 ± 0,24
№ 4 (125 мг/кг)	–	–	–	–	–	–	–
№ 5 (150 мг/кг)	–	–	–	–	–	–	–
Контроль (фізіологічний розчин)	4,75 ± 0,43	0,60 ± 0,06	0,61 ± 0,05	0,74 ± 0,27	0,74 ± 0,09	0,46 ± 0,05	1,92 ± 0,15
<i>Самки, n = 7</i>							
№ 1 (50 мг/кг)	4,58 ± 0,42	0,56 ± 0,08	0,056 ± 0,09	0,67 ± 0,15	0,81 ± 0,05	0,47 ± 0,06	1,85 ± 0,24
№ 2 (75 мг/кг)	5,00 ± 0,74	0,52 ± 0,05	0,49 ± 0,05	0,72 ± 0,19	0,85 ± 0,07	0,66 ± 0,21	1,95 ± 0,14
№ 3 (100 мг/кг)	6,10 ± 0,58	0,62 ± 0,06	0,60 ± 0,07	0,89 ± 0,30	0,90 ± 0,11	0,52 ± 0,05	1,99 ± 0,11
№ 4 (125 мг/кг)	5,69 ± 1,36	0,66 ± 0,18	0,64 ± 0,14	0,92 ± 0,62	1,14 ± 0,24	0,61 ± 0,18	2,15
№ 5 (150 мг/кг)	–	–	–	–	–	–	–
Контроль (фізіологічний розчин)	4,75 ± 0,43	0,60 ± 0,06	0,61 ± 0,05	0,74 ± 0,27	0,74 ± 0,09	0,46 ± 0,05	1,92 ± 0,15

Примітка. n – кількість тварин у групі.

Загибель самців (А) та самок (Б) мишей після одноразового внутрішньовенного введення наночастинок срібла

Рівень дози, мг/кг (за металом)	Кількість загиб- лих тварин	Кількість загиблих тварин, %	Загальна кількість тварин у групі
<i>Самці, n = 36</i>			
50	0	0	6
75	4	66,7	6
100	3	50	6
125	5	83	6
150	6	100	6
Контроль (фізіологічний розчин)	0	0	6
<i>Самки, n = 36</i>			
50	0	0	6
75	2	33,3	6
100	2	33,3	6
125	4	66,7	6
150	6	100	6
Контроль (фізіологічний розчин)	0	0	6

при внутрішньоочеревинному та внутрішньовенному способах введення. LD_{50} виявилася приблизно в 2,5 та в 4,0 разу вищою для самців та самок відповідно при внутрішньовенному введенні порівняно з внутрішньоочеревинним [8]. Отримані результати вперше вказують на значні відмінності в токсичній дії металічних наночастинок при різних способах введення, що вважаються системними. За даними світової літератури подібні дослі-

дження проводили Z. Wang та ін. [13]. Автори відзначають порівняно швидшу екскрецію наночастинок при внутрішньовенному способі введення порівняно з внутрішньоочеревинним. Як вказують автори, наночастинок здатні проходити крізь різні гістогематичні бар'єри, зокрема, гематоплацентарний та гематотестикулярний, накопичуватись у паренхіматозних органах, зокрема, у печінці та селезінці. На нашу думку, суттєво вища

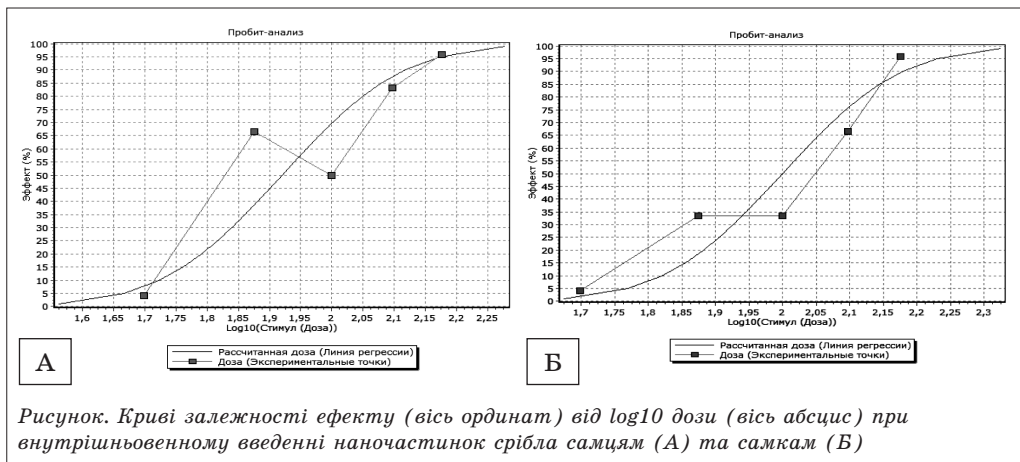


Рисунок. Криві залежності ефекту (вісь ординат) від \log_{10} дози (вісь абсцис) при внутрішньовенному введенні наночастинок срібла самцям (А) та самкам (Б)

токсичність НЧС при внутрішньоочеревиному введенні може бути пояснена прямою подразнюючою дією на органи черевної порожнини і, як наслідок, розвитком запалення. До того ж частина введеної дози, ймовірно, реагує з компонентами перитонеальної рідини та випадає в осад, залишаючись у черевній порожнині, і тривалий час подразнює внутрішні органи. У той самий час при внутрішньовенному застосуванні слід очікувати рівномірнішого розподілу НЧС в організмі тварини, і, як наслідок, меншої токсичності. Симптоми після введення НЧС свідчать про пригнічення ними функцій дихального центру, а також розвиток серцево-судинної недостатності. Іншою важливою мішенню, ймовірно, є селезінка, збільшення якої реєструвалося в окремих особин з дослідних груп.

Загалом дослідження токсичності НЧС при системному способі введення в світовій літературі нечисленні. G. Ordzhonikidze та ін. [14] досліджували гостру токсичність НЧС, вкритих стабілізатором, при внутрішньовенному введенні мишам лінії BALB/c. Дослідниками встановлено не тільки надзвичайно низький рівень LD_{50} – $1,9 \cdot 10^{-6}$ мг/г ваги (1,9 мкг/кг), а й виражену токсичність відносно сперматозоїдів. Ці дані підтверджуються й пізнішою роботою Т. Х. Garcia та ін. [15]. Дослідники вказують, що при 12-денному введенні наночастинок срібла в дозі 1 мг/кг/добу самцям мишей лінії CD1 відзначені зміни в морфології сперматогенного епітелію, апоптоз сперматозоїдів, зміни розміру клітин

Лейдига. Вищевказані дані свідчать про наявність віддалених токсичних наслідків для репродуктивної функції в особин чоловічої статі за внутрішньовенного введення токсичних доз НЧС. У той самий час є дані щодо статевих відмінностей у накопиченні НЧС у внутрішніх органах самок щурів [17, 18] і мишей [16] порівняно з самцями, тим не менш, такі відмінності не призводили до видимих патологічних змін. Статеві особливості токсичного впливу НЧС залишаються актуальним і поки що маловивченим питанням.

Висновки

1. При внутрішньовенному введенні НЧС білим нелінійним мишам LD_{50} , розрахована за методом пробіт-аналізу Finney, для самців та самок становить $83,20 \pm 10,93$ мг/кг та $99,92 \pm 11,71$ мг/кг ($p = 0,05$) відповідно.

2. Виявлені відмінності в LD_{50} для мишей за різних шляхів введення, що вважаються системними. Менша токсичність НЧС при внутрішньовенному введенні порівняно з внутрішньоочеревином пов'язана, ймовірно, з відмінностями в розподілі введених наночастинок в організмі.

3. Отримані дані свідчать про те, що для наночастинок срібла внутрішньовенний та внутрішньоочеревином способи введення не є подібними як за показниками токсичності, так і за проявами інтоксикації, і не можуть бути взаємозамінними, як це має місце для традиційних біологічно активних речовин.

1. Bellantone M. Broad-spectrum bactericidal activity of Ag_2O -doped bioactive glass / Bellantone M., Williams H. D., Hench L. L. – Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2002. – V. 46, № 6. – P. 1940–1945.
2. Bhol K. C. Anti-inflammatory effect of topical nanocrystalline silver cream on allergic contact dermatitis in a guinea pig model / Bhol K. C., Alroy J., Schechter P. J. // Clin. Exp. Dermatol. – 2004. – V. 26. – № 3. – P. 282–287.
3. Bhol K. C. Effects of nanocrystalline silver (NPI 32101) in a rat model of ulcerative colitis / Bhol K. C., Schechter P. J. // Dig. Dis. Sci. – 2007. – V. 52. – P. 2732–2742.
4. Silver nanoparticles in therapeutics: development of an antimicrobial gel formulation for topical use / Jain J, Arora S, Rajwade J. M. [et al.] – Mol. Pharm. – 2009. – V. 6. – № 5. – P. 1388–1401.
5. Dunn K. The role of Acticoat™ with nanocrystalline silver in the management of burns / Dunn K., Edwards-Jones // Burns. – 2004. – V. 30. – P. 1–9.
6. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація / Чекман І. С., Ульберг З. Р. Маланчук В. О. [та ін.]. – К. : Поліграф плюс, 2012. – 328 с.

7. Дослідження генотоксичності, мутагенної дії та впливу на штами-пробіонти шлунково-кишкового тракту людини і тварин колоїдних розчинів наночастинок срібла / Т. Г. Грузіна, С. М. Дибкова, А. О. Прискока [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – № 3. – С. 40–46.
8. Прискока А. О. Дослідження гострої токсичності наночастинок срібла за внутрішньоочеревинного введення / А. О. Прискока // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – № 1 (37). – С. 85–91.
9. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів / гол. ред. Стефанов О. В. – К. : Авіцена, 2001. – С. 59–90.
11. United States Environmental Protection Agency OPPTS 885.3200 Acute Injection Toxicity/ Pathogenicity // Microbial Pesticide Test Guidelines. – 1996. – P. 1–6.
12. Куценко С. А. Основы токсикологии / С. А. Куценко. – М. : Фолиант, 2004. – С. 93 – 95.
13. Wang Z. – Wang Z. Evaluation of the biological fate and the transport through biological barriers of nanosilver in mice / Z. Wang, G. Qu, L. Su // Current Pharmaceutical Design. – 2013. – V. 19, № 37. – P. 6691–6697.
14. Genotoxic effects of silver nanoparticles on mice *in vivo* / G. Ordzhonikidze, L. K. Ramaiyya, E. M. Egorova [et al.] – Acta naturae – 2009. – № 3. – P. 99–101.
15. Sub-acute intravenous administration of silver nanoparticles in male mice alters Leydig cell function and testosterone levels / T. X. Garcia, G. M. Costa, L. R. França, M. C. Hofmann // Reproductive toxicology. – 2014. – V. 45. – P. 59–70.
16. Acute toxic effects and gender-related biokinetics of silver nanoparticles following an intravenous injection in mice / Y. Xue, S. Zhang, Y. Huang [et al.] // J. Appl. Toxicol. – 2012. – V. 32, № 11. – P. 890–899.
17. Kim W. Y. Histological study of gender differences in accumulation of silver nanoparticles in kidneys of Fischer 344 rats / W. Y. Kim, J. Kim, J. D. Park // J. Toxicol. Environ. Health. A. – 2009. – V. 72, № 21–22. – P. 1279–1284.
18. Subchronic inhalation toxicity of silver nanoparticles / Sung J. H., Ji J. H., Park J. D. [et al.] // Toxicological sciences. – 2009. – V. 108. – № 2. – P. 452–461.

А. О. Прискока

Дослідження гострої токсичності наночастинок срібла при внутрішньовенному введенні

Наночастинки срібла активно досліджуються як ефективний протимікробний засіб для боротьби з антибіотикорезистентними штамми мікроорганізмів. Для впровадження нового потенційного лікарського засобу необхідним етапом є токсикологічні дослідження при різних шляхах введення.

Мета дослідження – вивчення гострої токсичності наночастинок срібла при внутрішньовенному способі введення.

Встановлено, що LD_{50} для білих нелінійних мишей становить $83,20 \pm 10,93$ мг/кг для самців і $99,92 \pm 11,71$ мг/кг для самок ($p = 0,05$). Клінічні прояви інтоксикації наночастинок срібла свідчать про пригнічення функції дихальної і серцево-судинної систем. Встановлено значні відмінності як в летальних дозах, так і в клінічних проявах при внутрішньовенному введенні досліджуваних наночастинок срібла порівняно з внутрішньоочеревинним.

Ключові слова: наночастинки срібла, гостра токсичність, внутрішньовенне введення

А. О. Прискока

Исследование острой токсичности наночастиц серебра при внутривенном введении

Наночастицы серебра активно изучаются как потенциальное противомикробное средство для лечения инфекций, вызванных мультирезистентными штаммами. Токсикология новых наночастиц серебра при системном способе введения остается плохо изученной.

Цель исследования – изучить острую токсичность наночастиц серебра при внутривенном способе введения. В предыдущих исследованиях приведены данные об острой токсичности наночастиц серебра при внутрибрюшинном введении. Было показано, что данные наночастицы не генотоксичны *in vitro* и *in vivo*, не мутагенны.

Данное исследование проведено на 72 белых нелинейных мышах (36 самцов и 36 самок). Мыши каждого пола были разделены на 5 экспериментальных и 1 контрольную группу. Для статистической оценки результатов был использован пробит-анализ по Finney и программа BioStat 2009 v 5.8.4. Мышей наблюдали в первые часы после введения и в течении 14 последующих дней дважды в день. Отмечались клинические признаки интоксикации. Все мыши (погибшие от интоксикации и выведенные в конце эксперимента) подлежали вскрытию. Выявлялись существенные патологические особенности. Регистрировали массу тела и внутренних органов.

Установлено, что наночастицы серебра при внутривенном введении мышам имеют LD_{50} $83,20 \pm 10,93$ мг/кг и $99,92 \pm 11,71$ мг/кг для самцов и самок соответственно. Были отмечены существенные

отличия в летальных дозах наночастиц при внутрибрюшинном и внутривенном введении. При внутривенном введении LD₅₀ была в 2,5 и 4,0 раза выше таковой при внутрибрюшинном введении для самок и самцов соответственно. Отличия в клинических признаках интоксикации также были отмечены. Эти факты свидетельствуют о том, что разные пути системного введения (внутривенное и внутрибрюшинное) не являются эквивалентными для наночастиц серебра, что необходимо учитывать при изучении новых наночастиц.

Ключевые слова: наночастицы серебра, острая токсичность, внутривенное введение

A. O. Pryskoka

Acute intravenous toxicity study of silver nanoparticles

Silver nanoparticles present high potential as an antimicrobial substance for treatment of infections caused by multiple-drug resistant strains. Toxicology of newly obtained silver nanoparticles when administered by systemic routes remains poorly studied. The aim of current work was to study acute intravenous toxicity of silver nanoparticles in terms of understanding peculiarities and differences of their systemic toxicity. In previous studies these nanoparticles were shown to be non-genotoxic *in vitro* and *in vivo*, non-mutagenic, and their acute toxicity under intraperitoneal injection to mice was revealed. In current study we used 72 non-linear white mice (36 males and 36 females). Mice of each gender was divided into 5 study groups according to level of dose and 1 control group. For statistical evaluation of results there were used Finney's probit-analysis and program BioStat 2009 v 5.8.4. Mice were observed in first hours after administration and for 14 next days twice a day, and clinical signs of acute intoxication were noticed. All mice (both died due to intoxication and sacrificed at the end of experiment) were subjects of autopsy and significant pathologic features were noticed. Weight measuring of animals and their internal organs were also provided.

It was established that silver nanoparticles LD₅₀ when administered intravenously to non-linear white mice were of 83,20 ± 10,93 mg/kg and 99,92 ± 11,71 mg/kg for males and females respectively. Significant difference for acute toxicity of silver nanoparticles under intraperitoneal and intravenous routes of administration have been revealed. The LD₅₀ for intravenous injections were by 2,5 and 4,0 times higher than under intraperitoneal administration for males and females, respectively. Different clinical signs of acute intoxication were also observed. These facts evidence that different systemic routes (intraperitoneal and intravenous) are not equivalent for silver nanoparticles which should be taken into account when studying newly obtained nanomaterials.

Key words: silver nanoparticles, acute toxicity, intravenous injection

Надійшла: 11.06.2014 р.

Контактна особа: Прискока Андрій Олегович, аспірант, кафедра фармакології та клінічної фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, буд. 34, просп. Перемоги, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 67 247 73 58.