

П. В. Сімонов

Дослідження гострої токсичності наночастинок міді при внутрішньошлунковому введенні мишам

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

Ключові слова: наночастинок металів, мідь, безпека, гостра токсичність, внутрішньошлункове введення, миші

Сьогодні глобальною проблемою медицини є антибіотикорезистентність. Усе більше збудників внутрішньолікарняних та навіть позалікарняних інфекцій стають нечутливими до одного або декількох протимікробних лікарських засобів. У 2011 році в третині країн Європи відмічено стрімке зростання кількості штамів мікроорганізмів, резистентних одразу до цефалоспоринів III покоління, фторхінолонів та аміноглікозидів [1].

З огляду на наявність даної проблеми доцільною є розробка та впровадження в медичну практику лікарських засобів принципово нового класу, резистентність мікроорганізмів до яких мало виражена або відсутня. Одними з можливих кандидатів на роль таких медикаментів можуть бути наночастинок металів [2, 3]. Відомо, що наночастинок міді (НЧМ) різного розміру, форми, хімічного складу та синтезовані за різною технологією проявляють виражені протимікробні властивості відносно широкого спектра бактерій, вірусів та грибів. Зокрема, існують дані про вплив такого наноматеріалу на антибіотикорезистентні штами бактерій [4–6].

В Інституті біологічної хімії ім. Ф. Д. Овчаренка НАН України (м. Київ) за оригінальним протоколом методом хімічної конденсації у водному розчині синтезовані наночастинок нуль-валентної міді розміром 20 нм та 40 нм та спільно зі співробітниками кафедри фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ) проведено дослідження протимікробної дії даних НЧМ

in vitro відносно патогенних тест-штамів та клінічних ізолятів мікроорганізмів – збудників інфекційно-запальних процесів різної локалізації. Встановлено, що досліджувані субстанції мають виражену антибактеріальну та фунгіцидну активність, зокрема, біоцидно впливають на штам метицилін-резистентного *Staphylococcus aureus* MRSA ATCC 43300. Важливим є факт встановлення протимікробної дії НЧМ відносно клінічних ізолятів збудників інфекційно-запальних процесів, адже такі мікроорганізми часто є резистентними до відомих антибіотиків [7].

Отже, доцільним є проведення досліджень фармакологічних та токсикологічних властивостей НЧМ для подальшого впровадження даної субстанції в медичну практику.

Важливим етапом створення нового лікарського засобу є проведення комплексу доклінічних досліджень, серед яких особливе значення має визначення гострої токсичності. *Мета дослідження* – визначення параметрів гострої токсичності НЧМ в експерименті на лабораторних мишах при внутрішньошлунковому введенні.

Матеріали та методи. Стабільні сферичні наночастинок нуль-валентної міді розміром 20 нм синтезовані в Інституті біологічної хімії імені Ф. Д. Овчаренка НАН України за оригінальним протоколом методом хімічної конденсації у водному розчині. До субстанції наданий паспорт безпеки наноматеріалу, згідно з яким НЧМ не виявляють генотоксичних, мутагенних та цитотоксичних властивостей *in vitro* та є безпечними за біохімічними маркерами, такими як аденозинтрифосфатазна та лактатдегідрогеназна активність [8].

Дослідження проведені на 48 самках білих лабораторних мишей лінії BALB/c масою 18–22 г віком 2,0–2,5 місяця

(далі – миші) із дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 року, Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 року про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, наказу Міністерства охорони здоров'я України від 14 грудня 2009 року № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», та Закону України від 21 лютого 2006 року № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Тварин, залучених до експерименту, утримували в стандартних умовах віварію за температури повітря 22–24 °C та відносної вологості 50–70 % з вільним доступом до корму та води. Групи тварин формували за методом рандомізації. Період карантину та акліматизації тривав 7 днів. План експерименту схвалений Комітетом з біоетики Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, усі процедури, пов'язані з гуманним поводженням із тваринами, дотримані.

Дослідження гострої токсичності речовини при внутрішньошлунковому введенні проведено згідно з методичними рекомендаціями [9]. НЧМ вводили внутрішньошлунково в 7 рівнях доз по 6 тварин у кожному (1000, 1260, 1580, 2000, 2500, 3160 та 3980 мг/кг у перерахунку на метал). Логарифмічна шкала доз застосована для уможливлення спостереження більш плавного біологічного відгуку та рекомендована при проведенні оцінки біологічних ефектів досліджуваних речовин [10, 11]. Для отримання розчинів НЧМ різної концентрації вихідну субстанцію розводили водою для ін'єкцій.

Контрольну групу склали 6 мишей, яким внутрішньошлунково вводили розчинник – воду для ін'єкцій у об'ємі 0,8 мл, що відповідає максимально допустимому об'єму згідно з методичними рекомендаціями [9].

Протягом 3–4 год перед введенням досліджуваної речовини або розчинни-

ка тварин утримували без корму з вільним доступом до води. Уведення здійснювали одноразово за допомогою металевого зонда. Об'єм введення речовин визначали з розрахунку 0,8 мл на 20,0 г маси тіла тварини.

Після внутрішньошлункового введення досліджуваної речовини або розчинника протягом 14 днів проводили щоденне спостереження за станом тварин, особливостями поведінки, положенням тіла та руховою активністю, споживанням корму та води. Реєстрували терміни розвитку та характер симптомів інтоксикації та випадки смерті. Маса тварин визначали перед введенням та на 3, 7 і 14 (перед евтаназією) добу спостереження. У результатах даних показник представлений у відносних одиницях, за одиницю (1,000) обрані вихідні значення маси тіла тварин. Це дозволило знехтувати відмінностями між вихідними значеннями для більш наочного відстеження динаміки змін параметра в дослідних групах порівняно з контролем.

Одразу після загибелі мишей або виведення останніх з експерименту проводили розтин з подальшим візуальним визначенням розмірів, забарвлення, взаємного розташування органів та інших ознак, що можуть вказувати на токсичний вплив досліджуваної речовини.

Протягом випробування здійснювали реєстрацію та підрахунок загиблих тварин у кожному з рівнів доз. На основі отриманих даних проводили пробіт-аналіз результатів за D. J. Finney [12] із застосуванням комп'ютерної програми BioStat 2009 for Windows (v5.8.4.3) компанії AnalystSoft Inc. Отримували значення середньої смертельної дози (LD_{50}) зі стандартною помилкою.

При визначенні впливу досліджуваної субстанції або розчинника на динаміку зміни маси тіла тварин статистичну обробку даних проводили з застосуванням тесту Манна-Уїтні для порівняння незалежних вибірок та парного двовибіркового t-тесту для середніх для порівняння залежних вибірок за допомогою програм BioStat 2009 for Windows (v5.8.4.3) компанії AnalystSoft Inc. та Microsoft Office Excel 2007 ком-

панії Microsoft. Відмінності показників вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Результати окремих вимірювань представлені у відносних одиницях у вигляді середніх значень зі стандартними помилками.

Результати та їх обговорення. При внутрішньошлунковому введенні НЧМ спостерігали дозозалежний вплив субстанції на зовнішній вигляд тварин, рухову активність, споживання води та корму. При застосуванні найменшої дози (1000 мг/кг) зазначені показники не відрізнялися від контролю.

У разі введення НЧМ у дозах 1260–2500 мг/кг у деяких тварин відмічали ознаки загальної інтоксикації – пригнічення рухової активності, пілоерекцію, виділення порфірину, опущення верхніх повік та зменшення споживання води та корму. Випадки смерті в даних групах спостерігали на першу добу експерименту.

При застосуванні доз 3160 мг/кг та 3980 мг/кг протягом першої години після введення в тварин відмічали гіподінамію, пригнічення реакції на зовнішні подразники: звук, дотик. Надалі в деяких мишей спостерігали клонічні судоми, які супроводжувалися пінистими виділеннями з рота та закінчувалися смертю. У певних випадках судоми розвивалися разом з порушенням дихання (поодинокі глибокі вдихи, що чергувалися з періодами апное) та ціанозом (синюшність хвоста, ротової порожнини та подушечок ніг). На першу добу дослідів серед тварин, що вижили, були наявні особини з такими ознаками отруєння, як тремор, діарея, сонливість, зниження тону м'язів та порушення координації рухів. На піку вказаних проявів інтоксикації деякі тварини гинули.

У всіх дослідних групах внутрішньошлункового введення НЧМ стан тварин, які вижили на момент закінчення дослідів, був порівняний з таким у контрольній групі, що свідчило про оборотність токсичного впливу субстанції на організм.

Патоморфологічне дослідження, що проводилося на 14 добу після введення НЧМ, не виявило відхилень зовнішнього вигляду органів від норми та відмін-

ностей між контрольною та дослідними групами.

Таким чином, у межах даного дослідження гострої токсичності НЧМ при внутрішньошлунковому застосуванні в мишей встановлені такі біологічні мішені дії досліджуваної субстанції, як центральна нервова, вегетативна нервова, травна, дихальна та серцево-судинна системи.

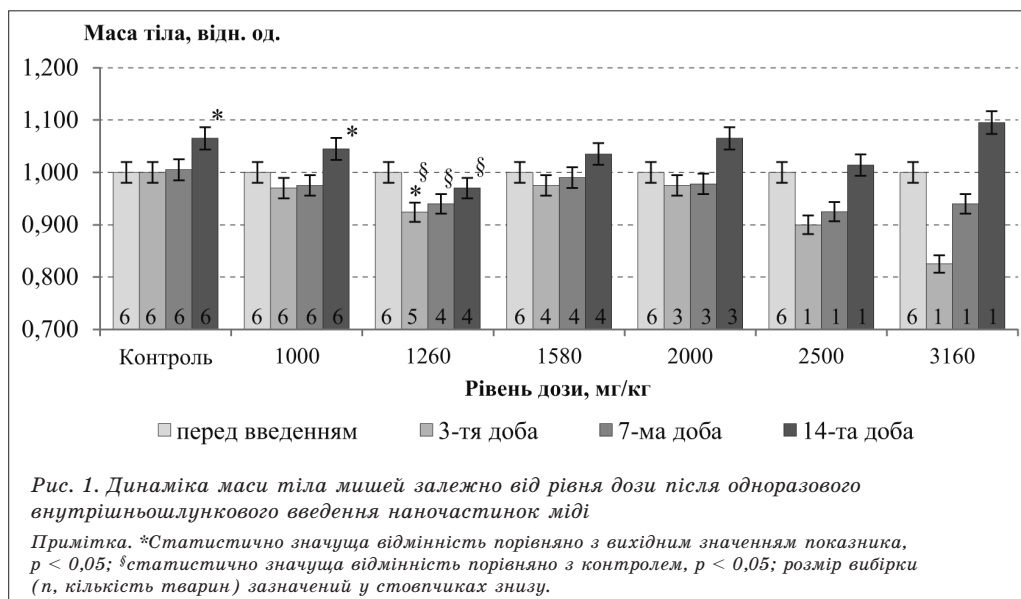
Згідно з даними літератури, НЧМ при внутрішньошлунковому та внутрішньоочеревинному введенні тваринам здатні викликати патологічні зміни в шлунково-кишковому тракті, печінці, нирках, селезінці та центральній нервовій системі [13–15]. Водночас у наночастинок нуль-валентної міді розміром 20 нм, застосованих у даному експерименті, не виявлено вираженого токсичного впливу на печінку, нирки та селезінку, що вигідно відрізняє НЧМ, які синтезовані за оригінальним протоколом методом хімічної конденсації у водному розчині, від інших відомих сьогодні нанорозмірних субстанцій даного металу.

Вплив різних рівнів доз НЧМ на динаміку маси тіла мишей наведено на рисунку 1. У групі контролю (введення води для ін'єкцій) протягом експерименту даний показник поступово зростає і на 14 добу перевищував вихідне значення на 6,7 %.

При застосуванні досліджуваної субстанції в дозі 1000 мг/кг маса тіла тварин на 3 та 7 добу мала тенденцію до зменшення, але наприкінці дослідів перевищувала вихідне значення на 4,4 %. Статистично значущих відмінностей порівняно з контролем не виявлено.

У разі введення НЧМ у дозі 1260 мг/кг на 3 добу спостерігали зменшення досліджуваного показника на 8,2 % порівняно з вихідним значенням, але вже на 7 добу даний параметр нормалізувався. Відмічено статистично значущо меншу масу тіла тварин порівняно з контролем – на 8,1 %, 7,6 % та 8,5 % на 3, 7 та 14 добу відповідно.

У разі введення рівнів доз НЧМ 1580 та 2000 мг/кг не спостерігали статистично значущих відмінностей маси тіла тварин протягом усього експерименту, як порівняно з вихідними значеннями, так і порівняно з контролем.



При застосуванні дози 2500 мг/кг у єдиної миші, що вижила, відмічали зменшення маси тіла на 9,3 та 6,9 % порівняно з вихідним значенням показника на 3 та 7 добу відповідно, а також на 9,2 %, 8,0 % та 5,0 % порівняно з контролем на 3, 7 та 14 добу.

У разі введення дози НЧМ 3160 мг/кг у єдиної миші, що вижила, спостерігали зменшення маси тіла на 17,5 та 6,0 % та збільшення на 9,3 % порівняно з вихідним значенням показника на 3, 7 та 14 добу відповідно, а також зменшення досліджуваного параметра на 17,4 та 7,1 % порівняно з контролем на 3 та 7 добу експерименту. Напри-

кінці дослідження відмінностей маси тіла тварини порівняно з контролем у даній групі не відмічено.

Незважаючи на тенденцію або статистично значуще зменшення маси тіла на 3 та 7 добу експерименту в групах введення НЧМ, наприкінці дослідження даний показник у більшості випадків сягав контрольних значень або перевищував останні. Це свідчить про оберненість токсичного впливу НЧМ на організм мишей при одноразовому внутрішньошлунковому введенні.

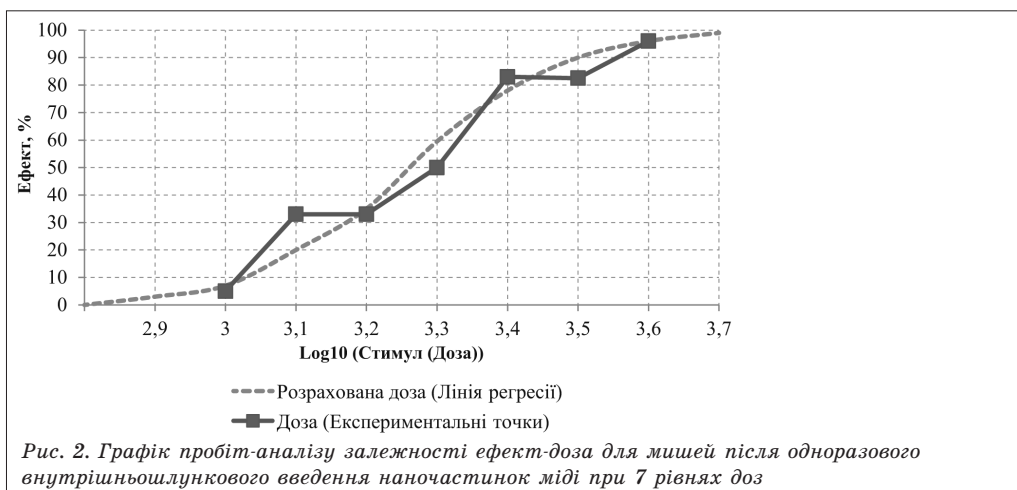
Дані щодо летальності мишей після одноразового внутрішньошлункового введення НЧМ надано у таблиці.

Таблиця

Летальність мишей після одноразового внутрішньошлункового введення наночастинок міді залежно від рівня дози протягом 14 діб спостереження

Рівень дози, мг/кг	Кількість загиблих тварин		Загальна кількість тварин
	абс.	%	
0	0	0	n = 6
1000	0	0	n = 6
1260	2	33,3	n = 6
1580	2	33,3	n = 6
2000	3	50,0	n = 6
2500	5	83,3	n = 6
3160	5	83,3	n = 6
3980	6	100	n = 6

Примітка. Загибель тварин у групах введення доз 1260–2500 мг/кг спостерігали на першу добу експерименту; у разі введення рівнів доз наночастинок міді 3160 мг/кг та 3980 мг/кг більшість випадків смерті відмічали через 1 год після введення, по одній тварині з обох груп загинуло на першу добу дослідження.



На основі наведених у таблиці даних за допомогою комп'ютерної програми BioStat 2009 for Windows (v5.8.4.3) компанії AnalystSoft Inc. побудований графік пробіт-аналізу гострої токсичності НЧМ (рис. 2). При цьому дози речовин надані у вигляді логарифмічної шкали, а ефект (смертність) – у відсотках (%).

Розраховане значення LD_{50} зі стандартною помилкою становило $(1839,1 \pm 210,2)$ мг/кг. Отримані результати дозволяють віднести НЧМ до IV класу токсичності (малотоксичні речовини) за класифікацією К. К. Сидорова [9].

Параметр LD_{50} для різних нанорозмірних сполук міді коливається у великому діапазоні значень через унікальність кожного окремого наноматеріалу. Так, LD_{50} НЧМ розміром 23,5 нм у разі внутрішньошлункового введення мишам лінії ICR становила 413 мг/кг [16]. LD_{100} (доза, що призводить до загибелі 100 % особин) наночастинок CuO, отриманих методом електричного вибуху провідників, при внутрішньоочеревинному введенні мишам лінії BALB/c складала 50–125 мг/кг [17]. У іншому дослідженні наночастинок нуль-валентної міді та CuO різних розмірів (34–103 нм), отриманих методом високотемпературної конденсації, вводили внутрішньоочеревинно мишам лінії SHK. Отримані значення LD_{50} становили від 7 до 15 мг/кг [18].

Таким чином, за параметром LD_{50} застосовані в даному дослідженні НЧМ є більш безпечні, а отже вигідно відрізняються від інших нанорозмірних сполук даного металу.

Отримані результати підтверджують доцільність продовження доклінічних досліджень наночастинок міді з метою подальшого впровадження даної субстанції в медичну практику як нового протимікробного засобу для лікування інфекцій, викликаних, зокрема, антибіотикорезистентними штамами мікроорганізмів.

Висновки

1. Сферичні наночастинок нуль-валентної міді розміром 20 нм, отримані за оригінальним протоколом методом хімічної конденсації у водному розчині, належать до IV класу токсичності (малотоксичні речовини) за класифікацією К. К. Сидорова при одноразовому внутрішньошлунковому введенні білим лабораторним мишам лінії BALB/c.
2. Біологічними мішенями дії наночастинок міді при внутрішньошлунковому введенні мишам є органи центральної нервової, вегетативної нервової, травної, дихальної і серцево-судинної систем. Не виявлено вираженого токсичного впливу на печінку, нирки та селезінку, що вигідно відрізняє досліджуваний наноматеріал від інших відомих сьогодні нанорозмірних субстанцій даного металу.
3. Оберненість токсичного впливу наночастинок міді на організм мишей при одноразовому внутрішньошлунковому введенні підтверджена відсутністю значного впливу досліджуваної субстанції на динаміку зміни маси тіла дослідних тварин.

1. Llor C. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem / Llor C., Bjerrum L. // *Ther. Adv. Drug Saf.* – 2014. – V. 5, № 6. – P. 229–241.
2. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація / І. С. Чекман, З. Р. Ульберг, В. О. Маланчук [та ін.]. – Київ : Поліграф плюс, 2012. – 328 с.
3. Pelgriff R. Y. Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance / Pelgriff R. Y., Friedman A. J. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2013. – V. 65, № 13–14. – P. 1803–1815.
4. *In vitro* susceptibility of filamentous fungi to copper nanoparticles assessed by rapid XTT colorimetry and agar dilution method / Ghasemian E., Naghoni A., Tabaraie B. [et al.] // *J. Mycol. Med.* – 2012. – V. 22, № 4. – P. 322–328.
5. Ingle A. P. Bioactivity, mechanism of action, and cytotoxicity of copper-based nanoparticles: a review / Ingle A. P., Duran N., Rai M. // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2014. – V. 98, № 3. – P. 1001–1009.
6. Characterization of copper oxide nanoparticles for antimicrobial applications / Ren G., Hu D., Cheng E. W. C. [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2009. – V. 33. – P. 587–590.
7. Ефективність дії наночастинок міді до збудників інфекційно-запальних процесів різної локалізації / Резніченко Л. С., Руденко А. В., Сімонов П. В. [та ін.] // *Вісник фармації.* – 2012. – № 3 (71). – С. 75–78.
8. Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів: методичні рекомендації / І. М. Трахтенберг, З. Р. Ульберг, І. С. Чекман [та ін.]. – Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2013. – 108 с.
9. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / Коваленко В. М., Стефанов О. В., Максимов Ю. М., Трахтенберг І. М. // *Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації: за ред. О. В. Стефанова.* – Київ : ВД «Авіцена», 2001. – С. 74–97.
10. *Прозоровский В. Б.* Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / *Прозоровский В. Б.* // *Психофармакология и биологическая наркология.* – 2007. – Т. 7, № 3–4. – С. 2090–2120.
11. Waddell W. J. History of dose response / Waddell W. J. // *J. Toxicol. Sci.* – 2010. – V. 35, № 1. – P. 1–8.
12. *Finney D. J.* Probit Analysis / D. J. Finney. – [3-rd ed.]. – Cambridge : Cambridge University Press, 1971. – 333 p.
13. Liao M. Gene expression profiling of nephrotoxicity from copper nanoparticles in rats after repeated oral administration / Liao M., Liu H. // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* – 2012. – V. 34, № 1. – P. 67–80.
14. Integrated metabolomic analysis of the nano-sized copper particle-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats: a rapid *in vivo* screening method for nanotoxicity / Lei R., Wu C., Yang B. [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2008. – V. 232, № 2. – P. 292–301.
15. Subchronic toxicity of copper oxide nanoparticles and its attenuation with the help of a combination of bioprotectors / Privalova L. I., Katsnelson B. A., Loginova N. V. [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – V. 15, № 7. – P. 12379–12406.
16. Acute toxicological effects of copper nanoparticles *in vivo* / Chen Z., Meng H., Xing G. [et al.] // *Toxicology Letters.* – 2006. – V. 163, № 2 – P. 109–120.
17. Биологическая активность нанопорошков металлов, полученных с помощью электрического взрыва проводников / А. П. Ильин, А. В. Коршунов, Л. О. Толбанова [и др.] // *Нанотехнологии и наноматериалы для биологии и медицины: материалы.* – Новосибирск, 2007. – С. 43–47.
18. Изучение безопасности введения наночастиц меди с различными физико-химическими характеристиками в организм животных / Богословская О. А., Сизова Е. А., Полякова В. С. [и др.] // *Вестник Оренбургского государственного университета.* – 2009. – № 2. – С. 124–127.

П. В. Сімонов

Дослідження гострої токсичності наночастинок міді при внутрішньошлунковому введенні мишам

З огляду на проблему антибіотикорезистентності збудників внутрішньокарієних та позалікарієних інфекцій доцільною є розробка та впровадження в медичну практику лікарських засобів, резистентність мікроорганізмів до яких мало виражена або відсутня. Одним з кандидатів на роль таких медикаментів можуть бути наночастинок міді, які проявляють широкий спектр протимікробної активності.

Мета дослідження – визначення параметрів гострої токсичності наночастинок міді в експерименті на лабораторних мишах при внутрішньошлунковому введенні.

Сферичні наночастинок нуль-валентної міді розміром 20 нм, що отримані за оригінальним протоколом методом хімічної конденсації у водному розчині, вводили одноразово самкам мишей лінії BALB/c внутрішньошлунково; здійснювали спостереження за станом тварин, особливостями поведінки, положенням тіла та руховою активністю, споживанням корму та води, динамікою маси тіла мишей протягом 14 діб. Проводили пробіт-аналіз результатів за D. J. Finney з застосуванням комп'ютерної програми BioStat 2009 for Windows (v5.8.4.3) компанії AnalystSoft Inc., отримували значення середньої смертельної дози.

Встановлено, що наночастинок міді належать до IV класу токсичності (малотоксичні речовини) за класифікацією К. К. Сидорова в разі одноразового внутрішньошлункового введення мишам лінії

BALB/c. Біологічними мішенями дії є органи центральної нервової, вегетативної нервової, травної, дихальної та серцево-судинної систем. Не виявлено вираженого токсичного впливу на печінку, нирки та селезінку. Оберненість негативної дії наночастинок міді на організм мишей також підтверджено відсутністю значного впливу досліджуваної субстанції на динаміку зміни маси тіла дослідних тварин.

Таким чином, стабільні сферичні наночастинок нуль-валентної міді розміром 20 нм, які синтезовані за оригінальним протоколом методом хімічної конденсації у водному розчині, позитивно відрізняються від інших відомих сьогодні нанорозмірних субстанцій даного металу за значенням середньої смертельної дози, клінічною картиною інтоксикації та динамікою маси тіла.

Доцільним є продовження досліджень наночастинок міді з метою впровадження в медичну практику як нового протимікробного засобу для лікування інфекцій, викликаних, зокрема, антибіотикорезистентними штамми мікроорганізмів.

Ключові слова: наночастинок металів, мідь, безпека, гостра токсичність, внутрішньошлункове введення, миші

П. В. Симонов

Исследование острой токсичности наночастиц меди при внутрижелудочном введении мышам

Учитывая проблему антибиотикорезистентности возбудителей внутрибольничных и внебольничных инфекций, целесообразной является разработка и внедрение в медицинскую практику лекарственных средств, резистентность микроорганизмов к которым мало выражена или отсутствует. Одним из кандидатов на роль таких медикаментов могут быть наночастицы меди, проявляющие широкий спектр противомикробной активности.

Цель исследования – определение параметров острой токсичности наночастиц меди в эксперименте на лабораторных мышах при внутрижелудочном введении.

Сферические наночастицы нуль-валентной меди размером 20 нм, полученные по оригинальному протоколу методом химической конденсации в водном растворе, вводили самкам мышей линии BALB/c внутрижелудочно, однократно. Осуществляли наблюдение за состоянием животных, особенностями поведения, положением тела и двигательной активностью, потреблением корма и воды; динамикой массы тела мышей в течение 14 суток. Проводили пробит-анализ результатов по D. J. Finney с применением компьютерной программы BioStat 2009 for Windows (v5.8.4.3) компании AnalystSoft Inc., получали значения средней смертельной дозы.

Установлено, что наночастицы меди относятся к IV классу токсичности (малотоксичные вещества) по классификации К. К. Сидорова при однократном внутрижелудочном введении мышам линии BALB/c. Биологическими мишенями действия являются органы центральной нервной, вегетативной нервной, пищеварительной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Не обнаружено выраженного токсического воздействия на печень, почки и селезенку. Обратимость отрицательного воздействия наночастиц меди на организм мышей также подтверждена отсутствием значительного влияния исследуемой субстанции на динамику массы тела подопытных животных.

Таким образом, стабильные сферические наночастицы нуль-валентной меди размером 20 нм, синтезированные по оригинальному протоколу методом химической конденсации в водном растворе позитивно отличаются от других известных на сегодняшний день наноразмерных субстанций данного металла по значению средней смертельной дозы, клинической картине интоксикации и динамике массы тела.

Целесообразным является продолжение исследований наночастиц меди с целью внедрения в медицинскую практику в качестве нового противомикробного средства для лечения инфекций, вызванных, в частности, антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов.

Ключевые слова: наночастицы металлов, медь, безопасность, острая токсичность, внутрижелудочное введение, мыши

P. V. Simonov

Acute toxicity testing of the copper nanoparticles under oral administration to mice

According to the problem of an antimicrobial resistance of causative agents of hospital-acquired and community-acquired infections, it is appropriate to develop and introduce into medical practice such medications, to which antimicrobial resistance is low or absent. The copper nanoparticles, which have broad-spectrum antimicrobial properties, may become one of such drugs.

The aim of the study – determination of the copper nanoparticles' acute toxicity parameters in experiment after oral administration to laboratory mice.

There were used a single oral administration of 20 nm spherical zerovalent copper nanoparticles, obtained by original protocol of chemical condensation in aqueous solution method, to BALB/c female mice. The monitoring of animals' condition, peculiarities of behavior, a posture and a movement-associated activity, a consumption of food and water; dynamics of body mass were performed. A probit-

analysis of results was carried out by D. J. Finney with the use of the computer program BioStat 2009 for Windows (v5.8.4.3) by AnalystSoft Inc. with an acquisition of median lethal dose value.

The copper nanoparticles belonged to the K. K. Sidorov classification 4th toxicity class (slightly toxic), when administered as a single oral dose to BALB/c mice. The organs of central nervous, autonomous nervous, gastro-intestinal, respiratory, and cardio-vascular systems were the biological targets of action. Pronounced toxic effects on liver, kidneys, and spleen weren't observed. A reversibility of the copper nanoparticles' negative influence on mice was also confirmed by an absence of significant influence of the studied substance on a dynamics of animals' body mass.

Thus stable spherical 20 nm zerovalent copper nanoparticles, obtained by original protocol of chemical condensation in aqueous solution method, differ positively from other nanosized substances of this metal known nowadays in a median lethal dose value, clinical aspects of an intoxication and a dynamics of animals body mass.

It seems advisable to continue preclinical studies of the copper nanoparticles in order to introduce this substance into medical practice as the new antimicrobial medication for a treatment of infections, particularly those caused by antimicrobial resistant strains.

Key words (MeSH Terms): metal nanoparticles, copper, safety, acute toxicity, oral administration, mice

Надійшла: 25.05.2015 р.

Контактна особа: Сімонов Павло Вадимович, аспірант, кафедра фармакології,
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ. Тел.: + 38 0 93 917 47 71.
Електронна пошта: simonovpavlo@ukr.net