

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НАНОЧАСТИНОК МЕТАЛІВ ТА ЇХ КОН'ЮГАТІВ З ОРГАНІЧНИМИ РЕЧОВИНАМИ

*Чекман І.С., Горчакова Н.О., Дорошенко А.М., Прискока А.О.,
Савченко Д.С., Сімонов П.В.*

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
chekman_ivan@yahoo.co.uk*

Рецензенти: проф. Ніженковська І.В., проф. Пінський Л.Л.

Актуальність. Дослідження фармакологічних і токсикологічних властивостей наночастинок металів та їх модифікацій є ключовим етапом у створенні нових лікарських засобів з унікальними характеристиками, обумовленими нанорозмірністю.

Мета: експериментально обґрунтувати доцільність створення нових лікарських засобів на основі наночастинок металів та їх кон'югатів з органічними речовинами для лікування інфекційних та неінфекційних хвороб різної етіології.

Матеріали та методи: фармакологічні, біохімічні, фізико-хімічні, мікробіологічні, токсикологічні, статистичні.

Результати. Визначений протимікробний ефект наноконструкції високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла; встановлена безпечність наночастинок срібла, наночастинок міді та їх кон'югату з цефтріаксоном за впливом на біохімічні показники сироватки крові тварин, наночастинок срібла – за впливом на осмотичну резистентність еритроцитів щурів. Виявлена протианемічна активність наночастинок заліза за умов внутрішньошлункового введення шурам із залізодефіцитною анемією. Досліджена фармакологічна ефективність та безпека наночастинок нуль-валентної міді та кон'югату наночастинок нуль-валентної міді з цефтріаксоном при внутрішньовенному введенні в рамках експериментальної моделі полімікробної первинної інфекції кровотоку щурів. Встановлена взаємодія кон'югату наночастинок міді з цефтріаксоном з білковим, ліпідним та вуглеводним компонентами клітинної оболонки бактерій.

Висновки. Доцільно надалі досліджувати субстанції наночастинок металів та їх кон'югатів з органічними речовинами з метою впровадження у медичну практику у складі нових лікарських засобів.

Ключові слова: нанотехнології, фармакологія, срібло, мідь, залізо, кремнезем, наноконструкція, кон'югат.

Актуальність. На сьогодні стрімкого розвитку набувають нанотехнології – сукупність наукових знань, способів і засобів направлено регульованого синтезу із окремих атомів і молекул різних речовин, матеріалів та виробів з лінійним розміром елементів структури до 100 нм [3, 4]. На нанорівні матеріали проявляють якісно нові характеристики, що значно відрізняються від таких у «масивному» розмірі, зокрема, завдяки збільшенню частки поверхневих атомів речовини. Такі особливості наночастинок обумовили появу унікальних біологічних властивостей, а отже – зацікавленість вчених у впровадженні їх у медичну практику. Застосування нанотехнологій та наноматеріалів у скринінгу та лікуванні захворювань стало завданням нової галузі – наномедицини [11].

На кафедрі фармакології протягом останніх 15 років проводяться дослідження фармакологічних і токсикологічних властивостей наночастинок металів та їх кон'югатів і композитів з речовинами різної природи. Продовження наукових пошуків надало можливості для розкриття нових аспектів активності нанорозмірних матеріалів з метою їх подальшого впровадження у медичну практику як нових лікарських засобів.

Мета: експериментально обґрунтувати доціль-

ність створення нових лікарських засобів на основі наночастинок металів та їх кон'югатів з органічними речовинами для лікування інфекційних та неінфекційних хвороб різної етіології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженнях застосовували субстанції сферичних наночастинок нуль-валентної міді, срібла і заліза із середнім розміром 20 нм, 30 нм і 40 нм, відповідно, а також кон'югату наночастинок нуль-валентної міді з цефтріаксоном, синтезовані в Інституті біологічної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України (м. Київ). Крім цього, вивчали наноконструкції високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла, отриманий в Інституті хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України (м. Київ).

Дослідження протимікробної дії *in vitro* проводили згідно з методичними вказівками «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів», затвердженими Наказом МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. Культури бактерій отримували з Української колекції мікроорганізмів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України (м. Київ) та колекції Інституту ветеринарної медицини НААН України (м. Київ).

Експерименти на тваринах виконані відповідно до Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження», із дотриманням етичних норм Директиви 2010/63/ЄС та з дозволу етичної комісії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Мишей лінії BALB/c та щурів лінії Wistar утримували у стандартних умовах виварію Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Дослідження динаміки біоплівкоутворення *Pseudomonas aeruginosa* УКМ В-1 (ATCC 10145) та оцінку впливу нанокompозиту високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла на клітини у планктонній та біоплівковій формах проводили у стаціонарній системі на склі. Ефективність впливу оцінювали за кількістю життєздатних мікроорганізмів протягом 3 діб спостереження.

Моделювання ешерихіозу *in vivo* проводили шляхом внутрішньошлункового введення 0,5 мл суспензії добової культури клітин *Escherichia coli* (ATCC 25922) концентрацією 10^9 клітин/мл мишам лінії BALB/c.

Вивчення впливу дослідних субстанцій на біохімічні показники крові тварин здійснювали на мишах лінії BALB/c за умов повторного внутрішньовенного введення наночастинок міді (6,4 мг/кг), або кон'югату наночастинок міді з цефтріаксоном (16,4 мг/кг), або наночастинок срібла (1,6 мг/кг, 8 мг/кг, 16 мг/кг) з частотою один раз на три доби протягом 28 діб (загальна кількість ін'єкцій – 10). Після евтаназії відбирали кров та визначали біохімічні показники сироватки крові (рівень аланінамінотрансферази (АлАТ), аспаратамінотрансферази (АсАТ), загального білірубину, креатиніну та сіромукоїдів) із застосуванням наборів стандартних діагностикумів для клініко-діагностичних та біохімічних лабораторій виробництва ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпропетровськ) за протоколами виробника.

Дослідження впливу наночастинок срібла на осмотичну резистентність еритроцитів щурів *in vivo* проводили за методикою, описаною в [7].

Протианемічну активність наночастинок заліза при внутрішньошлунковому введенні досліджували на моделі залізодефіцитної анемії. Досліди проводили на щурах лінії Wistar. Залізодефіцитну анемію моделювали шляхом утримання дослідних тварин на дієті зі зниженим вмістом заліза протягом 4 місяців. Корм та дистильовану воду тварини отримували *ad libitum*. Контрольних умовно-здорових тварин утримували на дієті з нормальним вмістом заліза. Протианемічні властивості досліджували за умов внутрішньошлункового введення щурам умовно-терапевтичної дози наночастинок заліза (12,0 мг/кг на день, концентрація розчину 10 мг/мл) або 1/10 терапевтичної дози (1,2 мг/кг на день, концентрація розчину 1 мг/мл).

Як маркерні показники протианемічної активності субстанції у крові дослідних тварин аналізували концентрацію гемоглобіну (г/л) геміхромним

методом), концентрацію заліза сироватки крові (мкмоль/л) та відсоток насичення трансферину (%). Застосували діагностикуми ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика».

Фармакологічну активність та безпеку субстанцій мідьвмісних наночастинок *in vivo* вивчали в умовах експериментальної моделі полімікробної первинної інфекції кровотоку, викликаній внутрішньовенним введенням суміші суспензій добових культур *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus zooepidemicus* і *P. aeruginosa* у співвідношенні 1:1:1 ($2,0 \times 10^8$ КУО кожного мікроорганізму в 1 мл суспензії). Дослідження проведене на щурах лінії Wistar. Експериментальне лікування – шляхом внутрішньовенного введення субстанції наночастинок нуль-валентної міді (НЧМ) (4 або 40 мг/кг), субстанції кон'югату наночастинок нуль-валентної міді з цефтріаксоном (НЧМЦ) (10 або 100 мг/кг) або препарату порівняння цефтріаксону (60 мг/кг) – розпочинали через 24 години після зараження та проводили один раз на добу протягом 5 діб. Динаміку одужання та токсичні ефекти досліджуваних сполук аналізували за наступними параметрами: зовнішній стан та поведінка тварин, динаміка зміни маси тіла, макроскопічна будова, відносна маса та гістологічний стан внутрішніх органів, біохімічні та гематологічні показники крові.

Визначення маркерних гематологічних показників (кількість лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів, гемоглобін, гематокрит та процентне співвідношення лімфоцитів, моноцитів, нейтрофілів, еозинофілів і базофілів в лейкоцитарній формулі) проводили із застосуванням гематологічного аналізатора Mythic 22 (PZ CORMAY S.A., Польща).

Взаємодію кон'югату наночастинок міді з цефтріаксоном з клітинною оболонкою бактерій досліджували, аналізуючи спектральні властивості розчинів кон'югату з N-ацетилглюкозаміном (вуглеводним компонентом), фосфатидилхоліном (ліпідним компонентом), гліцином, D-аланіном, D-глутаміновою кислотою, L-лізином, L-цистеїном (білковим компонентом). Кінцевий об'єм розчинів становив 10 мл. Концентрація субстанції кон'югату наночастинок міді з цефтріаксоном складала 8,2 мг/мл, компонентів клітинної оболонки бактерій – 1,0 мг/мл.

Оптичні спектри зразків отримані з використанням приладу Perkin Elmer з аналізом у видимому діапазоні за кімнатної температури. Аналіз експериментальних спектрів оптичного поглинання здійснювали за допомогою числових розкладів відповідних експериментальних контурів на елементарні складові відповідно до кількості мінімумів у спектрах другої похідної від даних контурів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Превентивне застосування нанокompозиту високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла

концентрацією 200 мкг/мл за металом запобігає біоплівкоутворенню *P. aeruginosa*, а за умови внесення до сформованої біоплівки в концентрації 500 мкг/мл, призводить до її деградації без відновлення вихідних організованих структур (рис. 1).

В умовах *in vivo* протимікробні властивості нанокмозиту високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла підтверджуються відсутністю загибелі тварин у разі введення дослідної субстанції у дозі 100 мг/кг через 30 хв після суспензії добової культури *E. coli* у дозі LD₅₀, що дорівнює 5·10⁸ клітин, тоді як у групі контролю (введення води для ін'єкцій) спостерігається загибель 6 тварин із 10 [8].

Щодо впливу на біохімічні показники сироватки крові тварин, активність ферментів АлАТ і АсАТ при введенні наночастинок срібла мишам в дозах 1,6 мг/кг, 8 мг/кг та 16 мг/кг мала дозозалежний характер: зі збільшенням дози достовірно зростала активність АлАТ і знижувалася активність АсАТ (рис. 2). Нано-

частинки срібла в дозі 16 мг/кг при внутрішньовенному введенні достовірно знижували концентрації білірубину і креатиніну, а при застосуванні менших доз статистичних відмінностей порівняно з контрольною групою не спостерігалось [5].

Не виявлено негативного впливу наночастинок нуль-валентної міді в дозі 6,4 мг/кг та кон'югату наночастинок нуль-валентної міді з цефтріаксоном в дозі 16,4 мг/кг при повторному внутрішньовенному введенні мишам на рівень АлАТ і АсАТ, загального білірубину та креатиніну, що свідчило про відсутність токсичної дії досліджуваних субстанцій на внутрішні органи тварин, зокрема, печінку і нирки (табл. 1).

Вплив наночастинок срібла на осмотичну резистентність еритроцитів щурів мав концентраційно-залежний характер: при концентраціях 50 та 100 мкг/мл спостерігалось зменшення гемолізу, а у концентрації 2000 мкг/мл наночастинок призводили до посилення гемолізу в порівнянні із контролем (рис. 3).

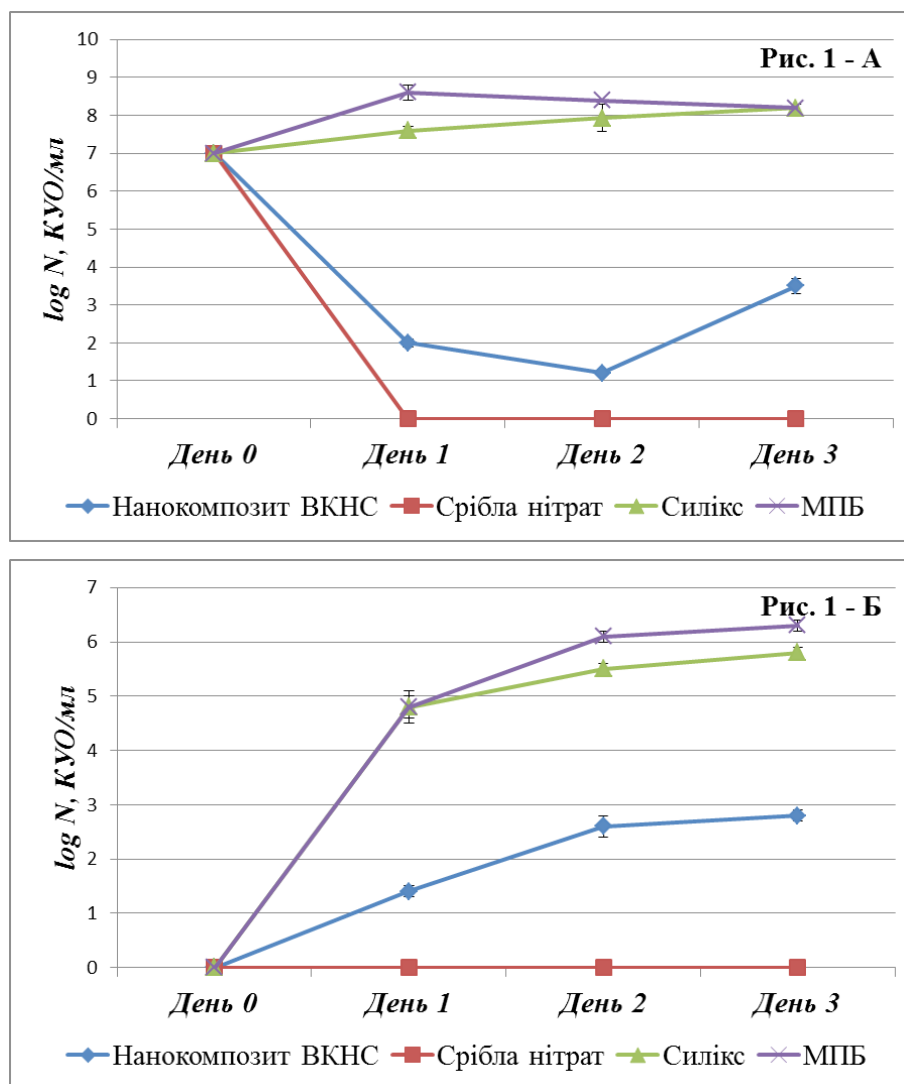


Рис. 1. Вплив на кількість мікроорганізмів (N) *Pseudomonas aeruginosa* УКМ В-1 у планктонній (А) і біоплівковій (Б) формі нанокмозиту високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла і срібла нітрату у концентрації 500 мкг/мл (в перерахунку на вміст чистого срібла), а також Силіксу та м'ясо-пептонного бульйону при превентивному внесенні зразків

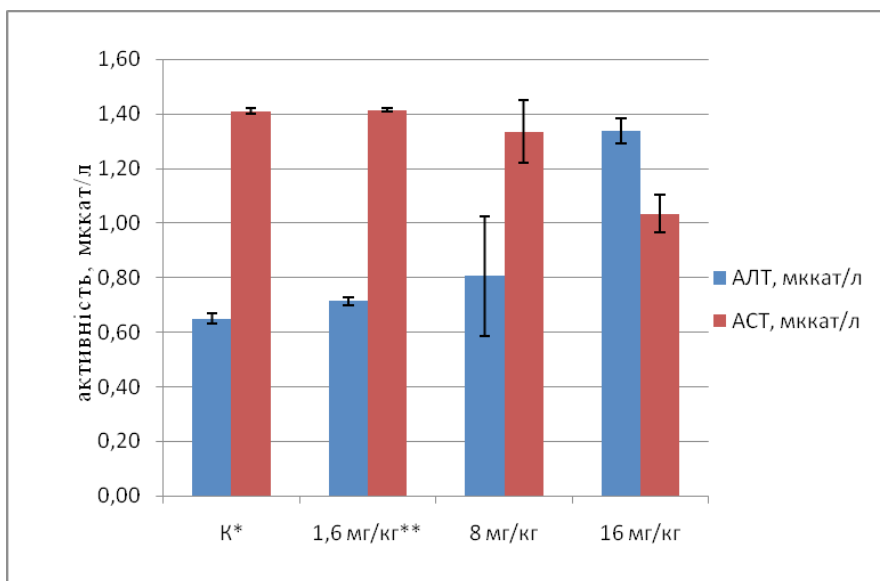


Рис. 2. Вплив наночастинок срібла на активність аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази сироватки крові мишей.

Примітки: К* – контрольна група;

** – разові дози наночастинок срібла в дослідних групах

Таблиця 1

Вплив повторного внутрішньовенного введення субстанцій мідьвмісних наночастинок на біохімічні показники сироватки крові миш ($M \pm m$)

Група	Біохімічні показники			
	АлАТ, ОД/л	АсАТ, ОД/л	Білірубін, мкмоль/л	Креатинін, мкмоль/л
Контроль	37,52±4,05	83,43±3,77	2,13±0,13	43,00±1,00
Введення НЧМ (6,4 мг/кг)	42,66±1,98	85,93±1,74	2,20±0,05	42,00±0,50
Введення кон'югату НЧМЦ (16,4 мг/кг)	43,56±2,88	84,58±1,53	2,30±0,06	44,67±0,76
Введення цефтріаксону (10 мг/кг)	44,31±2,75	88,42±1,80	2,38±0,13	44,80±0,87

Примітки: n = 24, де n – загальна кількість тварин у досліді, статистично значущі відмінності у порівнянні з контролем відсутні.

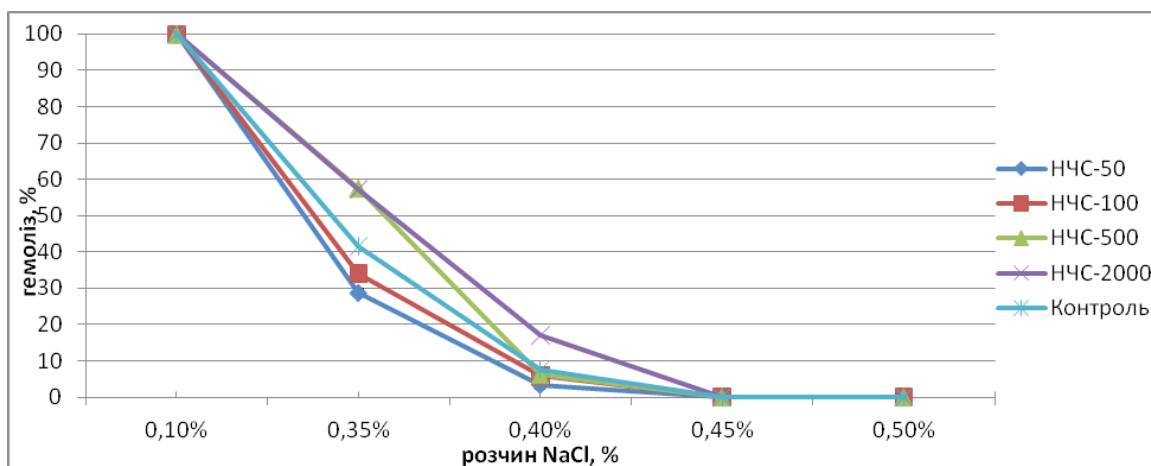


Рис. 3. Зміни осмотичної резистентності еритроцитів при додаванні колоїдних розчинів наночастинок срібла різної концентрації

Субстанція наночастинок заліза характеризувалася високою протианемічною активністю при лікуванні модельної залізодефіцитної анемії, більш вираженою порівняно із дією препарату порівняння (заліза (III) гідроксиду полімальтозного комплексу), про що свідчила зміна таких показників, як концентрація гемоглобіну, концентрація заліза сироватки крові та відсоток насичення трансферину (рис. 4). Особливої уваги заслуговує той факт, що наночастинки заліза виявили протианемічну активність як в умовно-терапевтичній дозі, так і в 1/10 від умовно-терапевтичної дози [1, 6, 10].

В рамках експериментальної моделі полімікробної первинної інфекції кровотоку щурів субстанція наночастинок нуль-валентної міді в дозах 4 і 40 мг/кг та субстанція кон'югату наночастинок нуль-валентної міді з цефтріаксоном в дозах 10 і 100 мг/кг при внутрішньовенному введенні проявили фармакологічну активність, виявили прийнятний профіль безпеки та за ефективністю перевищували препарат порівняння цефтріаксон, що підтверджено нормалізацією зовнішнього стану та поведінки тварин, позитивною динамікою зміни маси тіла, меншою вира-

женістю або відсутністю відхилень від норми таких параметрів, як макроскопічна будова, відносна маса внутрішніх органів, а також біохімічні та гематологічні показники крові (табл. 2, 3) [9].

Аналіз спектрів поглинання розчинів кон'югату наночастинок міді з цефтріаксоном з компонентами клітинної оболонки бактерій виявив наявність взаємодії дослідної субстанції з глютаміновою кислотою, що є білковим компонентом клітинної оболонки бактерій, фосфатидихоліном – ліпідним компонентом та N-ацетилглюкозаміном – вуглеводним компонентом, яка проявляється у зміщеннях положення максимумів оптичних переходів і зміні напівширини [2, 12] (табл. 4).

Отже, встановлена протимікробна активність наноконструкції високодисперсного кремнезему з наночастинами срібла, протианемічні властивості наночастинок заліза, вплив наночастинок металів та їх кон'югатів з органічними речовинами на біохімічні показники сироватки крові та осмотичну резистентність еритроцитів щурів, антибактеріальні властивості наночастинок міді *in vivo*. Досліджена взаємодія кон'югату наночастинок міді з цефтріак-

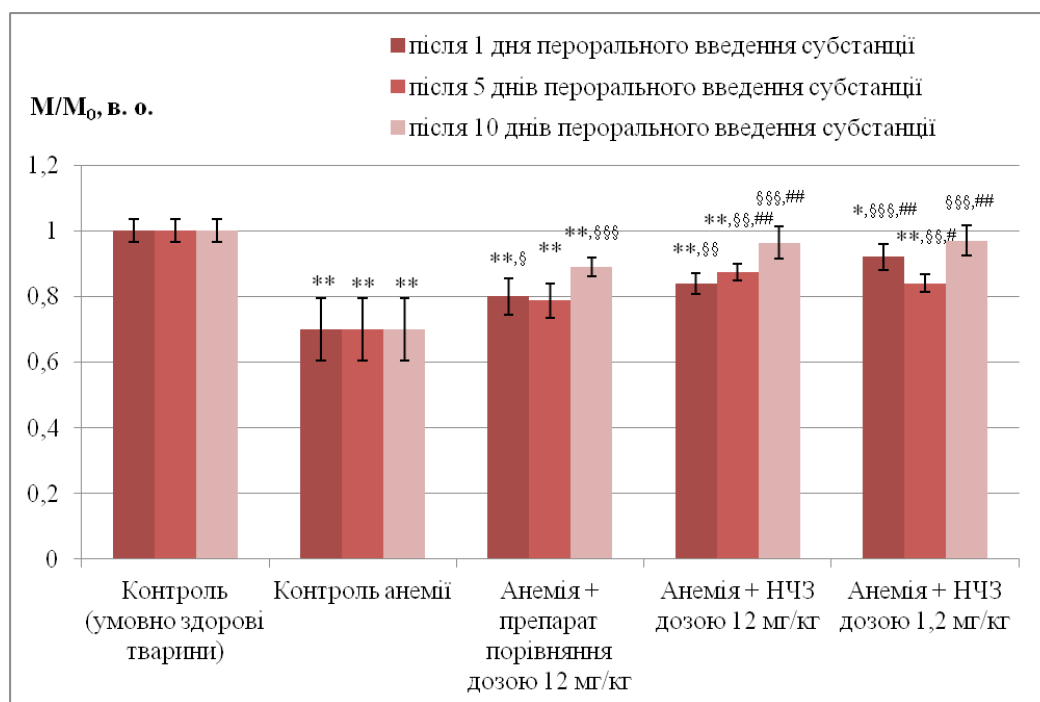


Рис. 4. Концентрація гемоглобіну (відносні одиниці) в крові щурів за умов анемії та через 1, 5 та 10 діб внутрішньошлункового введення наночастинок заліза (n=5).

Примітки: НЧЗ – наночастинки нуль-валентного заліза;

* – вірогідність різниці щодо контрольної групи на рівні $p < 0,01$;

** – вірогідність різниці щодо контрольної групи на рівні $p < 0,001$;

§ – вірогідність різниці щодо групи анемічних тварин без лікування на рівні $p < 0,05$;

§§ – вірогідність різниці щодо групи анемічних тварин без лікування на рівні $p < 0,01$;

§§§ – вірогідність різниці щодо групи анемічних тварин без лікування на рівні $p < 0,001$;

– вірогідність різниці щодо групи препарату порівняння на рівні $p < 0,05$;

– вірогідність різниці щодо групи препарату порівняння на рівні $p < 0,01$.

Таблиця 2

Біохімічні показники сироватки крові щурів в умовах експериментальної моделі первинної інфекції кровотоку (M±m)

Група	Біохімічні показники сироватки крові				
	АлАТ, ОД/л	АсАТ, ОД/л	Білірубін, мкмоль/л	Креатинін, мкмоль/л	Сіромукоїди, Од. S-H
Інтактні тварини	111,67±8,05	79,00±4,71	0,28±0,01	41,33±0,88	4,07±0,04
Введення фіз. Розчину	116,00±0,82	75,00±2,45	0,30±0,02	42,00±0,82	4,15±0,05
Введення НЧМ (4 мг/кг)	118,00±2,45	72,50±2,86	0,41±0,02*	41,00±0,82	4,05±0,04
Введення НЧМ (40 мг/кг)	121,67±2,33	73,00±2,65	0,41±0,03*	41,00±1,00	4,07±0,07
Введення кон. НЧМЦ (10 мг/кг)	122,00±2,15	72,67±1,76	0,39±0,02*	40,67±0,67	4,13±0,07
Введення кон. НЧМЦ (100 мг/кг)	126,00±6,20	74,00±3,65	0,46±0,02*	42,00±1,32	4,10±0,11
Введення цефтріаксону	127,00±5,72*	81,00±4,08	0,39±0,02*	44,00±0,82*	4,25±0,04*

Примітки: n = 21, де n – загальна кількість тварин у досліді, * – статистично значуща відмінність у порівнянні з групою інтактних тварин на рівні p < 0,05.

Таблиця 3

Гематологічні показники крові щурів в умовах експериментальної моделі первинної інфекції кровотоку (M±m)

Гематологічні показники	Групи тварин							
	Інтактні тварини	Введення фізіологічного розчину	Неліковані тварини	Введення НЧМ (4 мг/кг)	Введення НЧМ (40 мг/кг)	Введення кон'югату НЧМЦ (10 мг/кг)	Введення кон'югату НЧМЦ (100 мг/кг)	Введення цефтріаксону
Лейкоцити, 10 ³ /мкл	10,07±1,05	11,43±1,62	7,03±0,81*	9,77±1,47	12,90±1,94	8,10±1,05	7,97±1,48	15,90±2,10*
Лімфоцити, %	73,80±6,20	70,87±2,64	56,57±3,45*	65,80±3,58	66,50±3,82	66,50±4,50	69,67±2,88	56,00±4,61*
Моноцити, %	3,87±0,59	5,30±0,91	9,70±0,89*	6,50±0,85*	6,93±0,67*	6,67±0,87*	6,30±1,27*	8,70±0,80*
Нейтрофіли, %	16,10±1,56	16,30±1,93	21,83±2,12*	20,00±5,38	18,10±2,67	19,67±3,01	16,17±0,67	29,10±3,14*
Еозинофіли, %	0,97±0,15	0,87±0,12	1,97±0,20*	0,70±0,12	1,27±0,17	0,97±0,09	0,80±0,10	0,70±0,10
Базофіли, %	5,27±0,79	6,67±0,97	9,93±0,79*	7,00±1,04	7,20±1,15	6,20±0,95	7,07±1,11	5,50±0,81
Еритроцити, 10 ⁶ /мкл	7,61±1,13	8,08±0,44	7,91±0,16	7,76±0,36	6,09±0,95	7,42±0,52	5,76±0,91	7,70±0,63
Гемоглобін, г/дл	13,37±1,60	13,70±0,68	13,57±0,19	13,63±0,54	10,53±1,59	12,53±0,78	10,47±1,48	13,50±1,00
Гематокрит, %	38,40±4,72	39,87±1,84	40,30±0,95	38,30±1,61	30,70±3,93	35,40±2,17	30,53±4,21	38,63±2,98
Тромбоцити, 10 ³ /мкл	589±88	584±60	739±74	737±92	789±122	670±103	447±65	821±90*

Примітка: n = 24, де n – загальна кількість тварин у досліді, * – статистично значуща відмінність у порівнянні з групою інтактних тварин на рівні p < 0,05.

Таблиця 4

Положення максимумів інтенсивних смуг спектрів оптичного поглинання для розчинів кон'югату наночастинок міді з цефтріаксоном з компонентами клітинної оболонки бактерій

Речовина	ЦЕФ	НЧМЦ	АЛА+ НЧМЦ	ГЛІ+ НЧМЦ	ГЛІУ+ НЧМЦ	ЛІЗ+ НЧМЦ	ЦИС+ НЧМЦ	АГА+ НЧМЦ	ФХ+ НЧМЦ
Положення максимумів, (нм)	240	243	245	245	245	243	241	247	250
	277	279	279	279	282	280	277	282	285
Напівширини максимумів, нм	25	27	25	27	29	27	24	27	32
	49	61	45	42	64	62	42	52	43

Примітки: ЦЕФ – цефтріаксон, НЧМЦ – кон'югат наночастинок міді з цефтріаксоном, АЛА – аланін, ГЛІ – гліцин, ГЛІУ – глутамінова кислота, ЦИС – цистеїн, ЛІЗ – лізин, АГА – N-ацетилглюкозамін, ФХ – фосфатидилхолін

соном з компонентами клітинної оболонки бактерій.

Підвищена біологічна активність наночастинок металів може пояснюватися збільшенням частки поверхневих атомів речовини в нанорозмірних структурах. У цьому та попередніх дослідженнях нами доведена більш виражена фармакологічна ефективність наночастинок заліза, міді, срібла у порівнянні з іонними формами металів. При цьому дані субстанції характеризувалися прийнятними профілями безпеки, що підтверджено в експериментах *in vitro* та *in vivo*. Також слід зазначити перспективність подальшого вивчення нанокompозиту високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла, що виявив протимікробну активність щодо біоплівки бактерій, які часто проявляють антибіотикорезистентність. Виражену протимікробну дію проявляють наночастинки нуль-валентної міді та кон'югат наночастинок нуль-валентної міді з цефтріаксоном. Фармакологічна ефективність та прийнятний профіль безпеки даних субстанцій підтверджені у великому діапазоні доз при внутрішньовенному введенні в рамках експериментальної моделі полімікробної первинної інфекції кровотоку щурів.

Таким чином, доцільним представляється подальше вивчення фармакологічних та токсикологічних властивостей наночастинок металів та їх кон'югатів і композитів з речовинами різної природи для впровадження у медичну практику у складі нових високоефективних лікарських засобів.

ВИСНОВКИ

1. Нанокompозит високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла проявив виражену протимікробну активність відносно біоплівки *Pseudomonas aeruginosa in vitro* та *Escherichia coli in vivo* в умовах експериментальної моделі ешерихіозу.

2. Наночастинки срібла у широкому діапазоні доз, а також наночастинки міді та їх кон'югат з цефтріаксоном не виявили негативного впливу на такі біохімічні показники сироватки крові, як рівень аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, загального білірубину та креатиніну, що свідчило про сприятливий профіль безпеки субстанцій.

3. Наночастинки срібла характеризувалися безпечністю за впливом на осмотичну резистентність еритроцитів щурів у широкому діапазоні концентрацій.

4. Протианемічна активність наночастинок заліза проявлялася при застосуванні доз 12,0 мг/кг та 1,2 мг/кг, про що свідчила вірогідна зміна таких показників, як концентрація гемоглобіну, концентрація заліза сироватки крові та відсоток насичення трансферину.

5. Наночастинки нуль-валентної міді та кон'югат наночастинок нуль-валентної міді з цефтріаксоном проявили фармакологічну ефективність та прийнят-

ний профіль безпеки у великому діапазоні доз при внутрішньовенному введенні в рамках експериментальної моделі полімікробної первинної інфекції кровотоку щурів.

6. Встановлена взаємодія кон'югату наночастинок міді з цефтріаксоном з глутаміновою кислотою, що є білковим компонентом клітинної оболонки бактерій, фосфатидихоліном – ліпідним компонентом та N-ацетилглюкозаміном – вуглеводним компонентом, яка проявляється у зміщенні положення максимумів інтенсивних смуг спектрів оптичного поглинання речовин.

7. Отримані в ході науково-дослідної роботи результати обґрунтували доцільність створення нових лікарських засобів на основі наночастинок металів та їх кон'югатів з органічними речовинами для лікування інфекційних та неінфекційних хвороб різної етіології.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Исследование биобезопасности и эффективности наночастиц железа как потенциальной противонаемической субстанции [Текст] / И.С. Чекман, З.Р. Ульберг, Н. А. Горчакова [и др.] // Человек и лекарство: XXI Российский национальный конгресс, 7–11 апреля 2014 г.: тезисы докладов. – Москва, 2014. – С. 351.
2. Ковальова Д.О. Молекулярна взаємодія кон'югату цефтріаксону з наночастинками міді з біологічними об'єктами [Текст] / Д.О. Ковальова, П.В. Сімонов // Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2015. – № 2 (87). Додаток. – С. 125-126.
3. Чекман І.С. Нанофармакологія [Текст] / І.С. Чекман. – К.: Задруга, 2011. – 424 с.
4. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація [Текст] / І.С. Чекман, З.Р. Ульберг, В.О. Маланчук [та ін.] // К.: Поліграф плюс, 2012. – 328 с.
5. Прискока А.О. Влияние наночастиц серебра на биохимические показатели сыворотки крови мышей [Электронный ресурс] / А.О. Прискока // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 5. – Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1541.
6. Протианемічна активність субстанції наночастинок заліза за умов перорального введення щу-

- рам [Текст] / А.М. Дорошенко, Л.С. Резніченко, С.М. Дибкова [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – Т. 39, № 3. – С. 12-19.
7. Руководство по клинической лабораторной диагностике / под ред. М. А. Базарновой // К.: Вища школа, 1982. – С. 48–51.
 8. Савченко Д.С. Протимікробна активність нанокompозиту високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла в умовах *in vivo* при моделюванні ешерихіозу [Текст] / Д.С. Савченко // Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2014. – № 3 (80). Додаток. – С. 72-73.
 9. Симонов П.В. Влияние наночастиц меди на клиническую картину и морфологические показатели крови при экспериментальной генерализованной инфекции у крыс [Текст] / П.В. Симонов, Л.С. Резніченко, И.С. Чекман // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 112-117.
 10. Iron nanoparticles as basis for new effective anti-anemic preparations development [Electronic resource] / A.M. Doroshenko, L.S. Rieznichenko, S.M. Dybkova [et al.] // Bioinspired and biointegrated materials as frontiers nanomaterials IV, 15-19 September 2014: materials. – Warsaw, 2014. – Режим доступу: <http://www.emrs-strasbourg.com>.
 11. Nanomedicine: tiny particles and machines give huge gains [Text] / S. Tong, E.J. Fine, Y. Lin [et al.] // Ann. Biomed. Eng. – 2014. – Vol. 42, No. 2. – P. 243-259.
 12. The nature of interaction of copper nanoclusters with the antibiotics [Text] / D.O. Kovalova, O.P. Dmytrenko, M.P. Kulish [et al.] // Clusters and Nanostructured Materials (CNM-4): international meeting, 12-16 October 2015: program & materials of the meeting. – Uzhhorod, 2015. – P. 90.

Отримано 18.12.2015

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НАНОЧАСТИЦ МЕТАЛЛОВ И ИХ КОН'ЮГАТОВ С ОРГАНИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Чекман И.С., Горчакова Н.А., Дорошенко А.М., Прискока А.О., Савченко Д.С., Симонов П.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Исследование фармакологических и токсикологических свойств наночастиц металлов и их модификаций является ключевым этапом в создании новых лекарственных средств с уникальными характеристиками, обусловленными наноразмерностью.

Цель: экспериментально обосновать целесообразность создания новых лекарственных средств на основе наночастиц металлов и их конъюгатов с органическими веществами для лечения инфекционных и неинфекционных болезней различной этиологии.

Материалы и методы: фармакологические, биохимические, физико-химические, микробиологические, токсикологические, статистические.

Результаты. Определен противомикробный эффект нанокompозита высокодисперсного кремнезема с наночастицами серебра; установлена безопасность наночастиц серебра, наночастиц меди и их конъюгата с цефтриаксоном по влиянию на биохимические показатели сыворотки крови животных, наночастиц серебра – по влиянию на осмотическую резистентность эритроцитов крыс. Обнаружена противоанемическая активность наночастиц железа в условиях внутрижелудочного введения крысам с железодефицитной анемией. Исследована фармакологическая эффективность и безопасность наночастиц нуль-валентной меди и конъюгата наночастиц нуль-валентной меди с цефтриаксоном при внутривенном введении в рамках экспериментальной модели полимикробной первичной инфекции кровотока крыс. Установлено взаимодействие конъюгата наночастиц меди с цефтриаксоном с белковым, липидным и углеводным компонентами клеточной оболочки бактерий.

Выводы. Целесообразно и в дальнейшем исследовать субстанции наночастиц металлов и их конъюгатов с органическими веществами с целью внедрения в медицинскую практику в составе новых лекарственных средств.

Ключевые слова: нанотехнологии, фармакология, серебро, медь, железо, кремнезем, нанокompозит, конъюгат.

STUDY OF PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF METAL NANOPARTICLES AND THEIR CONJUGATES WITH ORGANIC COMPOUNDS

Chekman I.S., Gorchakova N.A., Doroshenko A.M., Pryskoka A.O., Savchenko D.S., Simonov P.V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance. The research of pharmacological and toxicological properties of metal nanoparticles and their modifications is a key stage in a development of new drugs with unique characteristics due to nanosize.

Aims: to substantiate experimentally an expediency of development of new drugs on the basis of metal nanoparticles and their conjugates with organic compounds for a treatment of infectious and non-infectious diseases of different etiology.

Material and methods: pharmacological, biochemical, physical-chemical, microbiological, toxicological, statistical.

Results. The antimicrobial effect of nanocomposite of highly-dispersive silica with nanoparticles of silver was determined; a safety of silver nanoparticles, copper nanoparticles and their conjugate with ceftriaxone was found out in an experiment of their influence on biochemical serum indices of animals and safety of silver nanoparticles in an experiment of their influence on the erythrocyte osmotic fragility of rats. An antianemic action of iron nanoparticles was determined after their oral administration in rats with iron deficiency anemia. A pharmacological efficacy and safety of copper nanoparticles and the copper nanoparticle/ceftriaxone conjugate were studied after intravenous administration in an experimental model of polymicrobial primary bloodstream infection in rats. An interaction of the copper nanoparticle/ceftriaxone conjugate with protein, lipid, and carbohydrate components of bacterial cell envelope was determined.

Conclusion. The results obtained show an expediency of further studies of substances of metal nanoparticles and their conjugates with organic compounds with the aim of introduction in medical practice in novel drugs.

Key words: nanotechnology, pharmacology, silver, copper, iron, silica, nanocomposite, conjugate.