

Г. В. ЗАЙЧЕНКО ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>), д-р мед. наук, проф.,

О. А. ПОКОТИЛО ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6000-9547>),

Н. С. НІКІТИНА ² (<https://orcid.org/0000-0002-7239-6193>), канд. біол. наук

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

² ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», м. Харків

ВПЛИВ КРЕМУ З НАНОЧАСТИНКАМИ ЦЕРІЮ ДІОКСИДУ НА ДЕЯКІ ЖИТТЄВІ ПОКАЗНИКИ ЩУРІВ ПРИ НАШКІРНМУ НАНЕСЕННІ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ

Ключові слова: наночастинки церію діоксиду, хронічна токсичність, доклінічні дослідження, нашкірне нанесення, щури лінії Wistar

G. V. ZAYCHENKO ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>),

O. A. POKOTYLO ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6000-9547>),

N. S. NIKITINA ² (<https://orcid.org/0000-0002-7239-6193>)

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv

² SOE «State scientific centre of drugs and healthcare products», Kharkiv

AN INFLUENCE OF THE CREAM WITH CERIUM DIOXIDE NANOPARTICLES ON SOME VITAL SIGNS OF RATS IN THE SETTING OF A TOPICAL APPLICATION IN A CHRONIC EXPERIMENT

Key words: cerium dioxide nanoparticles, chronic toxicity, preclinical studies, topical application, Wistar rats

На сьогодні меланома та немеланомні злоякісні новоутворення шкіри є глобальною проблемою медицини через значне зростання захворюваності [1]. За даними Національного канцер-реєстру України станом на 2016 р. цей показник становив, відповідно, 7,6 і 42,5 на 100 000 населення, а смертність за рік – 2,6 і 1,4 на 100 000 населення [2].

Одним з основних етіологічних факторів розвитку меланоми, плоскоклітинного та базальноклітинного раку шкіри згідно з М. С. Martens та співавт. є ультрафіолетове (УФ) опромінення [3]. Канцерогенному впливу цього чинника запобігає застосування фотопротекторів – засобів, здатних переважно поглинати (органічні фільтри), або розсіювати чи відбивати (неорганічні фільтри) УФ промені [4]. Перевага неорганічних фільтрів полягає у меншій взаємодії з УФ, а отже, менш інтенсивному утворенню активних форм кисню [5].

А. Б. Щербаков та співавт., Ф. Caputo та співавт. узагальнили дані щодо УФ фільтру нового покоління – наночастинок церію діоксиду (НЦД), які мають подвійний механізм дії – поєднують фотопротекторну активність (відбивання та розсіювання УФ променів) з антиоксидантним ефектом (нейтралізація вільних радикалів) [6, 7]. Останній обумовлює відсутність фотокаталітичної дії, а отже, кращий профіль безпеки НЦД порівняно з іншими неорганічними фільтрами, такими як титану діоксид та цинку оксид [4].

Впровадження у медичну практику сонцезахисних кремів з НЦД розширить арсенал заходів профілактики УФ уражень, зокрема, злоякісних новоутворень шкіри. Розробка таких засобів передбачає проведення комплексу доклінічних досліджень з фармакології безпеки. Згідно з оглядом Y. Li та співавт. НЦД мають прийнятний профіль безпеки, підтверджений у експериментах *in vitro* та *in vivo* [8], однак дана проблема вимагає подальшого вивчення, адже кожна синтезована субстанція наночастинок має власний унікальний набір характеристик (розмір, форма, заряд, хімія поверхні), які обумовлюють фармакологічну активність та токсикологічні властивості [9].

За результатами нашого попереднього дослідження гострої токсичності крем з НЦД при нанесенні на шкіру або внутрішньошлунковому введенні щурам у дозі 5 г/кг не викликав загибелі тварин, не мав негативного впливу на загальний стан і поведінку щурів, динаміку зміни маси тіла [10].

В експерименті з вивчення субхронічної токсичності крему з НЦД виявлено, що при повторному нашкірному нанесенні кроликам протягом 90 днів дозами 0,06, 0,18 і

0,60 г/кг не спостерігали змін загального стану і поведінки тварин, споживання корму і води, динаміки зміни маси тіла, значень гематологічних (вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів, лейкограма) та біохімічних (вміст загального білку, альбуміну, глюкози, холестерину, сечовини, калію, натрію і хлоридів, активність аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспаратамінотрансферази (АсАТ)) показників крові [11].

Згідно з планом доклінічного вивчення представленого засобу **метою** наукового дослідження виступило встановлення впливу крему з НЦД на деякі життєві показники щурів при нашкірному нанесенні в умовах хронічного експерименту.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано із дотриманням положень Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22. 09. 2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, Наказу МОЗ України № 944 від 14. 12. 2009 р. «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», Закону України № 3447-IV від 21. 02. 2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Експеримент проводили на 100 білих щурах самках лінії Wistar масою 150–240 г, віком 2,5–3,0 місяці. Тварин утримували у стандартних умовах віварію Національного медичного університету імені О. О. Богомольця за температури повітря 16–25 °С та відносної вологості 40–70%, з вільним доступом до корму і води. Період карантину та акліматизації тривав 7 днів.

Дослідні групи формували методом рандомізації з використанням таблиці випадкових чисел.

Тварин виводили з експерименту під хлороформним наркозом.

Стандартизовані НЦД розміром 6–15 нм синтезовано у ТОВ «НаноМедТех», лікарська форма – дермальний крем з 0,25% НЦД – розроблена у НТК «Інститут монокристалів» НАН України.

Дослідження здійснено згідно з методичними рекомендаціями [12].

Експериментальні тварини розподілені на 5 груп, по 20 особин у кожній: група 1 – контрольні здорові інтактні тварини (інтактний контроль), група 2 – тварини, яким наносили крем з НЦД дозою 0,1 г/кг, група 3 – тварини, яким наносили крем з НЦД дозою 0,5 г/кг, група 4 – тварини, яким наносили крем з НЦД дозою 1,0 г/кг, група 5 – тварини, яким наносили креміву основу (плацебо).

Крем із НЦД наносили на вистрижену ділянку шкіри спини щурів (третина верхньої тіла) один раз на добу протягом 6 місяців [12]. Найменша доза (0,1 г/кг) відповідала 1/50 від дози, яку вивчали в експерименті з гострої токсичності [10]. Кожна тварина з груп застосування крему з НЦД дозами 0,1, 0,5 і 1,0 г/кг отримувала, відповідно, НЦД дозами 0,25, 1,25 і 2,5 мг/кг.

Протягом експерименту спостерігали за виживаністю, загальним станом і поведінкою тварин, споживанням корму і води, динамікою зміни маси тіла. Зважування проводили щотижня протягом першого місяця, потім – через 2, 4 і 6 місяців від початку експерименту та через 1 місяць після закінчення нанесення крему (післядія).

Визначення маркерних гематологічних показників (вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів, тромбоцитів і лейкоцитів, лейкограма) проводили із застосуванням гематологічного аналізатора Mythic 22 (PZ CORMAY S.A., Польща) після відбору крові з хвостової вени через 1 та 6 місяців експерименту.

Біохімічні показники визначали із застосуванням наборів стандартних діагностикумів для клініко-діагностичних та біохімічних лабораторій виробництва ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» після відбору крові з хвостової вени через 1 та 6 місяців експерименту. Активність АлАТ і АсАТ визначали за методом Райтмана-Френкеля, вміст загального білку – за біуретовою реакцією, альбуміну – за реакцією з бромкрезоло-

вим зеленим, креатиніну – за реакцією з пікриновою кислотою, глюкози – глюкозо-оксидазним методом, холестерину – ферментативним методом, калію – за реакцією з натрію тетрафенілборатом, натрію – за реакцією з цинку ураніацетатом, фосфору – за реакцією з амонію молібдатом, хлоридів – за реакцією з ртуті (II) роданідом та заліза (III) нітратом [13, 14]. Оптичну густину розчинів вимірювали за допомогою фотоелектроколориметру КФК-3 (ВАТ «Загорський оптико-механічний завод», Російська Федерація) та спектрофотометру СФ-46 (ВАТ «Ломо», Російська Федерація).

На 210 добу (через 1 місяць після закінчення нанесення крему) проводили евтаназію щурів, після розтину здійснювали макроскопічний огляд внутрішніх органів (розміри, забарвлення, форма, взаємне розташування) і вилучали головний мозок, серце, легені, печінку, селезінку та нирки. Після відокремлення жирової (сполучної) тканини органи промивали у фізіологічному розчині натрію хлориду з подальшим прибиранням надлишкової вологи за допомогою фільтрувального паперу та зважували на електронних вагах. На основі абсолютних значень маси органів розраховували коефіцієнти маси у відсотках.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою ліцензійної програми IBM SPSS Statistics v.23 (IBM, США) [15]. Нормальність розподілу визначали за W-критерієм Шапіро-Уїлка. Надалі проводили однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA з post-hoc порівняннями із застосуванням HSD-критерію Тьюкі або парний двовибірковий t-тест для середніх. Відмінності показників вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та обговорення

Протягом експерименту загибелі щурів не спостерігали. Відмінності у загальному стані і поведінці тварин, споживанні корму і води між дослідними групами відсутні. При зовнішньому огляді виявлено, що шерсть щурів м'яка, блискуча, щільно прилягала до поверхні тіла, без ознак розчісування, попрілості, ділянок облісіння і лущення. Шкіра в місцях нанесення крему без патологічних змін. Огляд кон'юнктиви очей, носових отворів, ротової порожнини та шкіри вух ознак подразнення і запалення не виявив.

Всі щури набирали вагу протягом досліду, негативної динаміки зміни маси тіла не відмічено (рисунок). У більшості груп вже через 1 тиждень, а у групі застосування крему з НЦД дозою 1,0 г/кг – через 2 тижні спостерігали зростання показника порівняно з вихідним значенням. На 4-й місяць експерименту в групі нанесення крему з НЦД дозою 0,5 г/кг відмічали меншу масу тіла тварин (на 4,1%) у порівнянні з інтактним контролем, але не з плацебо, а на 6-й місяць досліду відмінностей вже не реєстрували.

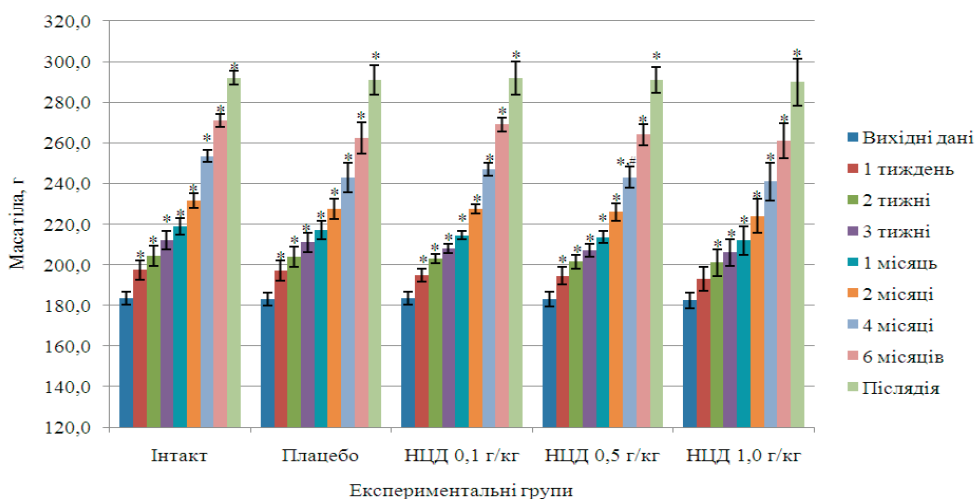


Рис. Динаміка зміни маси тіла щурів (г) після повторного нашкірного нанесення крему з наночастинками церію діоксиду ($n = 20$, $M \pm m$)

Примітка: n – кількість тварин у групі; * – $p < 0,05$ порівняно з вихідним значенням; # – $p < 0,05$ порівняно з групою інтактного контролю.

Щодо впливу на гематологічні показники щурів, у групах інтактного контролю та плацебо розбіжностей не спостерігали як через 1, так і через 6 місяців досліджу (табл. 1). У всіх групах нанесення крему з НЦД не реєстрували відмінностей у кількості еритроцитів і тромбоцитів, відносному вмісті нейтрофілів, лімфоцитів і моноцитів у порівнянні з інтактним контролем та плацебо.

Т а б л и ц я 1

Гематологічні показники крові щурів після повторного нашкірного нанесення крему з наночастинками церію діоксиду ($n = 20, M \pm m$)

| Гематологічні показники | Групи тварин | | | | |
|---------------------------------|--------------------|--------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| | інтактний контроль | плацебо | крем із НЦД | | |
| | | | 0,1 г/кг | 0,5 г/кг | 1,0 г/кг |
| 1 місяць | | | | | |
| Гемоглобін, г/л | 128,8 ± 1,2 | 128,1 ± 1,0 | 128,1 ± 0,9 | 128,2 ± 0,7 | 125,3 ± 0,7 *.,†,§ |
| Еритроцити, 10 ¹² /л | 5,92 ± 0,13 | 5,81 ± 0,11 | 5,83 ± 0,08 | 5,85 ± 0,07 | 5,71 ± 0,14 |
| Тромбоцити, 10 ⁹ /л | 552,3 ± 10,5 | 531,7 ± 22,2 | 541,9 ± 7,9 | 534,0 ± 15,3 | 523,2 ± 22,2 |
| Лейкоцити, 10 ⁹ /л | 16,49 ± 1,15 | 15,43 ± 0,61 | 13,08 ± 1,11 *.,# | 13,38 ± 0,97 *.,# | 14,80 ± 1,53 |
| Нейтрофіли, % | 16,00 ± 1,77 | 15,70 ± 1,64 | 16,70 ± 1,92 | 17,10 ± 1,47 | 18,30 ± 1,60 |
| Еозинофіли, % | 2,60 ± 0,58 | 2,60 ± 0,58 | 1,40 ± 0,16 *.,# | 2,00 ± 0,58 | 2,00 ± 0,26† |
| Лімфоцити, % | 79,80 ± 1,89 | 79,80 ± 1,89 | 80,50 ± 1,79 | 79,50 ± 1,86 | 78,40 ± 1,01 |
| Моноцити, % | 1,60 ± 0,27 | 1,60 ± 0,27 | 1,40 ± 0,31 | 1,40 ± 0,43 | 1,30 ± 0,42 |
| 6 місяців | | | | | |
| Гемоглобін, г/л | 131,2 ± 1,4 | 131,0 ± 0,7 | 131,1 ± 0,9 | 131,0 ± 0,6 | 131,1 ± 1,0 |
| Еритроцити, 10 ¹² /л | 6,15 ± 0,12 | 6,14 ± 0,06 | 6,15 ± 0,08 | 6,11 ± 0,06 | 6,10 ± 0,10 |
| Тромбоцити, 10 ⁹ /л | 606,9 ± 16,7 | 600,0 ± 24,3 | 582,8 ± 20,6 | 601,6 ± 25,6 | 591,9 ± 23,6 |
| Лейкоцити, 10 ⁹ /л | 15,40 ± 1,08 | 14,37 ± 1,01 | 14,34 ± 0,94 | 14,05 ± 1,08 | 14,39 ± 2,08 |
| Нейтрофіли, % | 18,70 ± 1,00 | 19,40 ± 1,13 | 18,80 ± 2,14 | 18,80 ± 1,86 | 20,10 ± 1,61 |
| Еозинофіли, % | 1,80 ± 0,39 | 2,00 ± 0,26 | 1,90 ± 0,23 | 1,30 ± 0,21*.,† | 1,60 ± 0,31 |
| Лімфоцити, % | 78,70 ± 1,10 | 78,70 ± 1,10 | 78,60 ± 2,11 | 79,40 ± 1,86 | 77,80 ± 1,47 |
| Моноцити, % | 0,80 ± 0,20 | 0,50 ± 0,22 | 0,70 ± 0,21 | 0,50 ± 0,22 | 0,50 ± 0,27 |

П р и м і т к а: n – кількість тварин у групі; * – $p < 0,05$ порівняно з групою інтактного контролю; # – $p < 0,05$ порівняно з групою плацебо; † – $p < 0,05$ порівняно з групою тварин, яким наносили крем з НЦД дозою 0,1 г/кг; § – $p < 0,05$ порівняно з групою тварин, яким наносили крем із НЦД дозою 0,5 г/кг.

Застосування крему з НЦД не приводило до змін вмісту гемоглобіну, за виключенням найбільшої дози (1,0 г/кг), при використанні якої показник знижувався на 2,2% порівняно з групою плацебо, через 1 місяць досліджу. Однак через 6 місяців експерименту вміст гемоглобіну нормалізувався.

Щодо кількості лейкоцитів, через 1 місяць досліджу в групах нанесення крему з НЦД дозами 0,1 і 0,5 г/кг відмічали зменшення показника на 15,2% і 13,3%, відповідно, у порів'язанні з групою плацебо, з подальшою нормалізацією параметра на 6-й місяць експерименту.

У групі застосування плацебо через 1 місяць експерименту спостерігали підвищення вмісту натрію у сироватці крові на 9,3% у порів'язанні з інтактним контролем, що було єдиною відмінністю у значеннях біохімічних показників у даних тварин (табл. 2). Нанесення крему з НЦД не приводило до зміни вмісту загального білку, альбуміну, креатиніну, глюкози та калію порів'язано з групою плацебо, активності АлАТ, АсАТ, вмісту холестерину і хлоридів – порів'язано з групою інтактного контролю. Вміст натрію і фосфору в сироватці крові щурів через 1 місяць експерименту в групі нанесення крему з НЦД дозою 1,0 г/кг був, відповідно, на 14,7% і 24,3% вищим, ніж у інтактних тварин, але нормалізувався наприкінці досліджу.

**Біохімічні показники крові щурів після повторного нашкірного нанесення
крему з наночастинками церію діоксиду ($n = 20, M \pm m$)**

| Біохімічні показники | Групи тварин | | | | |
|----------------------|--------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| | інтактний контроль | плацебо | крем з НЦД | | |
| | | | 0,1 г/кг | 0,5 г/кг | 1,0 г/кг |
| 1 місяць | | | | | |
| АлАТ, мккат/л | 0,45 ± 0,05 | 0,47 ± 0,03 | 0,40 ± 0,04 | 0,34 ± 0,01 [#] | 0,43 ± 0,03 |
| АсАТ, мккат/л | 0,71 ± 0,08 | 0,77 ± 0,08 | 0,79 ± 0,06 | 0,53 ± 0,19 | 0,56 ± 0,05 ^{#,†} |
| Загальний білок, г/л | 64,18 ± 3,74 | 68,96 ± 6,01 | 64,34 ± 4,40 | 71,06 ± 4,23 | 66,34 ± 3,13 |
| Альбумін, г/л | 36,90 ± 0,71 | 37,26 ± 2,19 | 36,63 ± 1,56 | 38,63 ± 0,95 | 38,23 ± 1,17 |
| Креатинін, ммоль/л | 63,66 ± 8,42 | 64,60 ± 12,09 | 58,20 ± 9,38 | 55,58 ± 7,04 | 65,34 ± 14,24 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,58 ± 0,29 | 5,63 ± 0,28 | 5,90 ± 0,28 | 5,49 ± 0,21 | 5,62 ± 0,33 |
| Холестерин, ммоль/л | 1,93 ± 0,37 | 2,92 ± 0,66 | 2,46 ± 0,55 | 2,06 ± 0,42 | 1,97 ± 0,16 [#] |
| Калій, ммоль/л | 4,86 ± 0,19 | 5,05 ± 0,16 | 4,80 ± 0,15 | 4,73 ± 0,25 | 4,79 ± 0,12 |
| Натрій, ммоль/л | 72,54 ± 2,69 | 79,32 ± 1,47 [*] | 74,02 ± 2,62 [#] | 72,50 ± 3,11 [#] | 83,18 ± 6,31 ^{*,†,§} |
| Фосфор, ммоль/л | 1,48 ± 0,17 | 1,37 ± 0,19 | 1,50 ± 0,13 | 1,36 ± 0,10 | 1,84 ± 0,13 ^{*,†,§} |
| Хлориди, ммоль/л | 104,08 ± 1,74 | 105,66 ± 1,54 | 104,76 ± 1,52 | 103,86 ± 1,16 | 103,32 ± 1,14 |
| 6 місяців | | | | | |
| АлАТ, мккат/л | 0,52 ± 0,05 | 0,55 ± 0,05 | 0,54 ± 0,06 | 0,56 ± 0,06 | 0,44 ± 0,03 |
| АсАТ, мккат/л | 0,93 ± 0,08 | 0,94 ± 0,08 | 0,93 ± 0,07 | 0,89 ± 0,08 | 0,88 ± 0,08 |
| Загальний білок, г/л | 75,02 ± 2,78 | 75,75 ± 3,45 | 79,13 ± 4,16 | 79,45 ± 5,57 | 76,30 ± 3,21 |
| Альбумін, г/л | 35,87 ± 1,93 | 37,19 ± 2,34 | 36,76 ± 0,97 | 36,52 ± 2,15 | 36,04 ± 1,94 |
| Креатинін, ммоль/л | 64,32 ± 4,69 | 68,02 ± 25,06 | 75,76 ± 7,72 | 67,85 ± 8,05 | 68,52 ± 18,97 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,47 ± 0,21 | 5,51 ± 0,29 | 5,37 ± 0,25 | 5,40 ± 0,04 | 5,37 ± 0,13 |
| Холестерин, ммоль/л | 2,45 ± 0,15 | 2,42 ± 0,20 | 2,34 ± 0,14 | 2,37 ± 0,28 | 2,38 ± 0,29 |
| Калій, ммоль/л | 4,63 ± 0,24 | 4,62 ± 0,28 | 4,43 ± 0,22 | 4,83 ± 0,23 | 4,46 ± 0,46 |
| Натрій, ммоль/л | 141,68 ± 5,01 | 137,48 ± 7,09 | 129,38 ± 3,32 [*] | 129,62 ± 7,25 | 138,46 ± 5,64 |
| Фосфор, ммоль/л | 1,80 ± 0,07 | 1,88 ± 0,04 | 1,67 ± 0,10 [#] | 1,86 ± 0,10 | 1,76 ± 0,06 |
| Хлориди, ммоль/л | 104,64 ± 1,67 | 106,48 ± 0,95 | 105,48 ± 1,32 | 103,40 ± 1,49 [#] | 104,22 ± 1,62 |

П р и м і т к а: n – кількість тварин у групі; * – $p < 0,05$ порівняно з групою інтактного контролю; # – $p < 0,05$ порівняно з групою плацебо; † – $p < 0,05$ порівняно з групою тварин, яким наносили крем з НЦД дозою 0,1 г/кг; § – $p < 0,05$ порівняно з групою тварин, яким наносили крем з НЦД дозою 0,5 г/кг.

Через 6 місяців дослідження вміст натрію в сироватці крові щурів групи застосування крему з НЦД дозою 0,1 г/кг знижувався на 8,7% порівняно з інтактним контролем, але не мав відмінностей порівняно з групою плацебо. Вміст фосфору у тварин даної групи нанесення крему з НЦД знижувався на 11,2% у порівнянні з плацебо, але не змінювався порівняно з інтактним контролем. У групі застосування крему з НЦД дозою 0,5 г/кг відмічали зниження вмісту хлоридів (на 2,9%) у порівнянні з групою плацебо, але не інтактного контролю.

Наприкінці експерименту після розтину виявлено, що положення органів черевної порожнини у тварин всіх груп анатомічно правильне. У підшкірній клітковині – помірне відкладення жиру, очеревина прозора, гладка, без крововиливів. У порожнині стороннього вмісту не знайдено. У печінці добре вирізнялися всі дольки, капсула її не напружена, краї дольок не заокруглені, поверхня органу гладка, без вузликів утворень, на розрізі паренхіма рівного червоно-коричневого кольору. Селезінка пружна, червонувато-коричневого кольору, на розрізі видно дрібнозернистість тканини. Нирки з капсулою, яка легко знімалася, на розрізі темно-червоні, щільні, зі збереженим малюнком шарів. Слизова шлунка з характерним рельєфом складок, без геморагій, набряку, ерозивних ушкоджень. Кишечник і органи малого тазу без видимих змін. Внутрішні статеві органи звичайні. Спинний мозок не розтинався.

Макроскопічне дослідження грудної порожнини показало, що у всіх тварин легені на дотик рівномірні, еластичні, повітряні, без спайок між листками плеври, займають всю плевральну порожнину, стінки бронхів не потовщені. Розташування органів середостіння відповідало нормальному: трахея та стравохід прохідні, слизова стравоходу рожева. Серце звичайної форми – видовжено-конусоподібне, м'язові стінки щільні, пружні, без ознак ожиріння. Порожнини лівого і правого шлуночка вузькі, щілиноподібні, в порожнині серцевої сумки рідини не виявлено, поверхня епікарда без особливостей, міокард на розрізі трохі волокнистий. Головний мозок звичайного розміру, кольору і кровонаповнення, набряку тканин не виявлено.

Коефіцієнти маси внутрішніх органів щурів з груп застосування крему з НЦД не відрізнялися від контролю, за винятком розміру печінки тварин з групи нанесення крему з НЦД дозою 1,0 г/кг – показник на 13,0% і 17,8%, відповідно, перевищував такий у групах інтактного контролю і плацебо (табл. 3). Однак значення цього параметру не виходило за межі фізіологічної норми для даного виду тварин [16].

Т а б л и ц я 3

Коефіцієнти маси внутрішніх органів щурів (%) після повторного нашкірного нанесення крему з наночастинками церію діоксиду ($n = 20$; $M \pm m$)

| Внутрішні органи | Інтактний контроль | Плацебо | Крем з НЦД | | |
|------------------|--------------------|-------------|-------------|-------------|----------------------------|
| | | | 0,1 г/кг | 0,5 г/кг | 1,0 г/кг |
| Головний мозок | 0,57 ± 0,00 | 0,57 ± 0,03 | 0,58 ± 0,01 | 0,59 ± 0,01 | 0,60 ± 0,02 |
| Серце | 0,31 ± 0,01 | 0,34 ± 0,01 | 0,32 ± 0,02 | 0,34 ± 0,02 | 0,36 ± 0,02 |
| Легені | 0,68 ± 0,04 | 0,72 ± 0,04 | 0,76 ± 0,04 | 0,73 ± 0,02 | 0,77 ± 0,04 |
| Печінка | 2,99 ± 0,06 | 2,87 ± 0,14 | 2,81 ± 0,08 | 3,03 ± 0,14 | 3,38 ± 0,16 ^{*,†} |
| Селезінка | 0,33 ± 0,03 | 0,35 ± 0,03 | 0,32 ± 0,04 | 0,33 ± 0,02 | 0,35 ± 0,02 |
| Нирка (ліва) | 0,29 ± 0,01 | 0,30 ± 0,02 | 0,27 ± 0,00 | 0,28 ± 0,01 | 0,30 ± 0,01 |

П р и м і т к а: n – кількість тварин у групі; * – $p < 0,05$ порівняно з групою інтактного контролю; # – $p < 0,05$ порівняно з групою плацебо; † – $p < 0,05$ порівняно з групою тварин, яким наносили крем з НЦД дозою 0,1 г/кг.

Незважаючи на представлення у літературі, проблема токсичності НЦД вивчена недостатньо. Однією з причин є необхідність дослідження кожної субстанції наночастинок окремо, із врахуванням їх хімічних і біофармацевтичних характеристик, таких як нанорозмірність, дисперсність, форма, заряд та хімія поверхні (особливо співвідношення іонів $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$), які обумовлюють унікальність фармакологічних і токсикологічних властивостей [9, 17]. Таким чином, «НЦД» слід розглядати як збірне поняття.

Токсичність НЦД вивчали при інгаляційному, пероральному та парентеральних шляхах введення тваринам, що відображено у оглядах J. Gagnon та співавт., В. А. Rzigalinski та співавт. і R. A. Yokel та співавт. [18–20]. При цьому аналіз результатів даних експериментів не дозволяє виявити однорідної картини отруєння чи встановити однозначний профіль безпеки, що пояснюється різними фізико-хімічними характеристиками досліджуваних наночастинок. Інгаляційний шлях введення/надходження НЦД розглядають як найбільш ймовірний на виробництві [21]. За даними Y. Li та співавт. після потрапляння у організм у такий спосіб частинки можуть накопичуватися у легенях, серці, головному мозку та печінці і викликати системну запальну відповідь [8]. Також відомо, що НЦД погано всмоктуються у шлунково-кишковому тракті [21], що пояснює безпеку при внутрішньошлунковому введенні та є однією з переваг субстанції – обумовлює низьку ймовірність отруєння при випадковому пероральному прийомі.

Вивчення деяких параметрів хронічної токсичності крему з НЦД, представлене у даній статті, ґрунтується на отриманих раніше даних щодо гострої та субхронічної токсичності. Встановлена безпека лікарської форми при повторному нашкірному нанесенні кроликам у широкому діапазоні доз – 0,06, 0,18 і 0,60 г/кг [10], а також в

умовах гострого експерименту, при внутрішньошлунковому введенні та нашкірному нанесенні щурам дозою 5 г/кг [11].

Згідно з отриманими у даному дослідженні результатами крем з НЦД при нашкірному нанесенні щурам один раз на добу протягом 6 місяців дозами 0,1, 0,5 і 1,0 г/кг є безпечним – не викликає загибелі тварин, не має впливу на загальний стан, поведінку щурів, споживання корму та води, не сприяє негативній динаміці зміни маси тіла тварин, не має негативного впливу на гематологічні та біохімічні показники периферичної крові, не змінює значною мірою макроскопічну структуру та коефіцієнти маси внутрішніх органів щурів. Зареєстровані поодинокі відмінності зазначених параметрів у порівнянні з групами контролю не мають систематичного характеру та не виходять за межі фізіологічної норми для щурів.

Пошук літератури не виявив публікацій, які висвітлюють проблему хронічної токсичності НЦД при нашкірному нанесенні тваринам. У *in vitro* дослідженні T. Herrling та співавт. продемонстровано, що однократне нанесення крему з НЦД (розмір наночастинок < 50 нм) на зразки опроміненої УФ шкіри свиней не приводило до утворення активних форм кисню, що вказує на відсутність фотокаталітичного ефекту [22] – перевагу порівняно з такими фізичними фільтрами, як титану діоксид та цинку оксид [7, 23]. За даними огляду В. Gulson та співавт. неорганічні фільтри не потрапляють у системний кровообіг через інтактну шкіру [24]. Але при порушенні цілісності цього природного бар'єру, наприклад, під впливом УФ опромінення, можливе всмоктування наночастинок з подальшим токсичним впливом на внутрішні органи [25], що обумовлює важливість подальшого вивчення фармакокінетики НЦД при нашкірному нанесенні тваринам в умовах фотодинамічної травми.

В и с н о в к и

1. Дослідження показало, що крем із НЦД при нашкірному нанесенні щурам один раз на добу протягом 6 місяців дозами 0,1, 0,5 і 1,0 г/кг не спричинює загибелі тварин, не має впливу на загальний стан, поведінку, споживання корму та води, не сприяє негативній динаміці зміни маси тіла щурів.

2. За показниками, що характеризують білковий, ліпідний, вуглеводний та водно-сольовий обмін, а також активністю АлАТ і АсАТ, крем із НЦД є безпечним у широкому діапазоні доз. Відмінності зазначених параметрів порівняно з групами контролю не мають систематичного характеру та вкладаються в межі фізіологічної норми для щурів.

3. Нашкірне нанесення щурам крему із НЦД дозами 0,1, 0,5 і 1,0 г/кг один раз на добу протягом 6 місяців не спричинює значних змін макроскопічної структури та коефіцієнтів маси внутрішніх органів тварин.

С п и с о к в и к о р и с т а н о ї л і т е р а т у р и

1. *Apalla Z., Nashan D., Weller R. B. et al.* Skin cancer: epidemiology, disease burden, pathophysiology, diagnosis, and therapeutic approaches // *Dermatol. Ther.* (Heidelb). – 2017. – V. 7, Suppl. 1. – P. 5–19. <https://doi.org/10.1007/s13555-016-0165-y>

2. *Федоренко З. П., Михайлович Ю. Й., Гулак Л. О. та ін.* Бюлетень Національного канцер-реєстру № 19 – «Рак в Україні, 2016–2017» / Під ред. *О. О. Колеснік*. – К.: Національний інститут раку, 2018. – 136 с.

3. *Martens M. C., Seebode C., Lehmann J. et al.* Photocarcinogenesis and skin cancer prevention strategies: an update // *Anticancer Res.* – 2018. – V. 38, N 2. – P. 1153–1158. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12334>

4. *Stiefel C., Schwack W.* Photoprotection in changing times – UV filter efficacy and safety, sensitization processes and regulatory aspects // *Int. J. Cosmet. Sci.* – 2015. – V. 37, N 1. – P. 2–30. <https://doi.org/10.1111/ics.12165>

5. *Particulate products: tailoring properties for optimal performance* / Ed. *H. G. Merkus, G. M. H. Meesters*. – Springer International Publishing Switzerland, 2014. – 469 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-00714-4>

6. *Щербачов А. Б., Иванова О. С., Спивак Н. Я. и др.* Синтез и биомедицинские применения нанодисперсного диоксида церия. – Томск: Издательский дом Томского государственного университета, 2016. – 476 с.

7. *Caputo F., De Nicola M., Sienkiewicz A. et al.* Cerium oxide nanoparticles, combining antioxidant and UV shielding properties, prevent UV-induced cell damage and mutagenesis // *Nanoscale*. – 2015. – V. 7, N 38. – P. 15643–15656. <https://doi.org/10.1039/c5nr03767k>
8. *Li Y., Li P., Yu H. et al.* Recent advances (2010–2015) in studies of cerium oxide nanoparticles' health effects // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* – 2016. – V. 44. – P. 25–29. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.04.004>
9. *Chen B. H., Stephen Inbaraj B.* Various physicochemical and surface properties controlling the bioactivity of cerium oxide nanoparticles // *Crit. Rev. Biotechnol.* – 2018. – V. 38, N 7. – P. 1003–1024. <https://doi.org/10.1080/07388551.2018.1426555>
10. *Сфанов В. С., Зайченко Г. В., Нікітіна Н. С., Покотило О. А.* Дослідження гострої токсичності крему з наночастинками діоксиду церію / Тези до. V нац. з'їзду фармакологів України, м. Запоріжжя, 18–20 жовтня 2017 р. – Запоріжжя, 2017. – С. 43.
11. *Pokotylo O. A., Nikitina N. S.* The study of subchronic toxicity of the cream with cerium dioxide nanoparticles / *Topical Issues of New Drugs Development: abstracts of XXV International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students*, м. Харків, 18–20 квітня 2018 р. – Харків: Вид-во НФаУ, 2018. – С. 335–336.
12. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. Рекомендації / Під ред. *О. В. Стефанова*. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
13. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods / Ed. R. A. McPherson, M. R. Pincus*. – 22-nd ed. – Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2011. – 1568 p.
14. *Sunheimer R. L., Graves L.* *Clinical laboratory chemistry*. – Upper Saddle River: Pearson, 2011. – 688 p.
15. IBM Corp. Released 2015. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0*. Armonk, NY: IBM Corp.
16. *Marino D. J.* Age-specific absolute and relative organ weight distributions for Fischer 344 rats // *J. Toxicol. Environ. Health A*. – 2012. – V. 75, N 24. – P. 1484–1516. <https://doi.org/10.1080/15287394.2012.722520>
17. *Charbgo F., Ahmad M. B., Darroudi M.* Cerium oxide nanoparticles: green synthesis and biological applications // *Int. J. Nanomedicine*. – 2017. – V. 12. – P. 1401–1413. <https://doi.org/10.2147/IJN.S124855>
18. *Gagnon J., Fromm K. M.* Toxicity and protective effects of cerium oxide nanoparticles (nanoceria) depending on their preparation method, particle size, cell type, and exposure route // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2015. – N 27. – P. 4510–4517. <https://doi.org/10.1002/ejic.201500643>
19. *Rzagalinski B. A., Carfagna C. S., Ehrlich M.* Cerium oxide nanoparticles in neuroprotection and considerations for efficacy and safety // *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* – 2017. – V. 9, N 4. – P. 1–17. <https://doi.org/10.1002/wnan.1444>
20. *Yokel R. A., Hussain S., Garantziotis S. et al.* The Yin: an adverse health perspective of nanoceria: uptake, distribution, accumulation, and mechanisms of its toxicity // *Environ. Sci. Nano*. – 2014. – V. 1, N 5. – P. 406–428. <https://doi.org/10.1039/C4EN00039K>
21. *Rajeshkumar S., Naik P.* Synthesis and biomedical applications of cerium oxide nanoparticles – a review // *Biotechnol. Rep. (Amst)*. – 2017. – V. 17. – P. 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2017.11.008>
22. *Herrling T., Seifert M., Jung K.* Cerium dioxide: future UV-filter in sunscreen? // *SOFW J.* – 2013. – V. 139, N 5. – P. 10–14.
23. *McSweeney P. C.* The safety of nanoparticles in sunscreens: an update for general practice // *Aust. Fam. Physician*. – 2016. – V. 45, N 6. – P. 397–399.
24. *Gulson B., McCall M. J., Bowman D. M. et al.* A review of critical factors for assessing the dermal absorption of metal oxide nanoparticles from sunscreens applied to humans, and a research strategy to address current deficiencies // *Arch. Toxicol.* – 2015. – V. 89, N 11. – P. 1909–1930. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1564-z>
25. *Larese Filon F., Mauro M., Adami G. et al.* Nanoparticles skin absorption: new aspects for a safety profile evaluation // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2015. – V. 72, N 2. – P. 310–322. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.05.005>

References

1. *Apalla Z., Nashed D., Weller R. B. et al.* Skin cancer: epidemiology, disease burden, pathophysiology, diagnosis, and therapeutic approaches // *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. – 2017. – V. 7, Suppl. 1. – P. 5–19. <https://doi.org/10.1007/s13555-016-0165-y>
2. *Kolesnik O. O., Fedorenko Z. P., Mykhailovych Yu. Y. et al.* Biuletен Natsionalnoho kantser-reiestru № 19 – «Rak v Ukraini, 2016–2017». – Kyiv: Natsionalnyi instytut raku, 2018. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_19/index.htm
3. *Martens M. C., Seebode C., Lehmann J. et al.* Photocarcinogenesis and skin cancer prevention strategies: an update // *Anticancer Res.* – 2018. – V. 38, N 2. – P. 1153–1158. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12334>
4. *Stiefel C., Schwack W.* Photoprotection in changing times – UV filter efficacy and safety, sensitization processes and regulatory aspects // *Int. J. Cosmet. Sci.* – 2015. – V. 37, N 1. – P. 2–30. <https://doi.org/10.1111/ics.12165>

5. Particulate products: tailoring properties for optimal performance / Ed. *H. G. Merkus, G. M. H. Meesters*. – Springer International Publishing Switzerland, 2014. – 469 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-00714-4>
6. *Shcherbakov A. B., Ivanova O. S., Spivak N. Ya., Kozyk V. V., Ivanov V. K.* Sintez i biomeditsynskie primeneniia nanodispersnogo dioksida tseriia. – Tomsk: Izdatelskii dom Tomskogo gosudarstvennogo universiteta, 2016. <http://elib.tomsk.ru/purl/1-11997/>
7. *Caputo F., De Nicola M., Sienkiewicz A. et al.* Cerium oxide nanoparticles, combining antioxidant and UV shielding properties, prevent UV-induced cell damage and mutagenesis // *Nanoscale*. – 2015. – V. 7, N 38. – P. 15643–15656. <https://doi.org/10.1039/c5nr03767k>
8. *Li Y., Li P., Yu H. et al.* Recent advances (2010–2015) in studies of cerium oxide nanoparticles' health effects // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* – 2016. – V. 44. – P. 25–29. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.04.004>
9. *Chen B. H., Stephen Inbaraj B.* Various physicochemical and surface properties controlling the bioactivity of cerium oxide nanoparticles // *Crit. Rev. Biotechnol.* – 2018. – V. 38, N 7. – P. 1003–1024. <https://doi.org/10.1080/07388551.2018.1426555>
10. *Yefanov V. S., Zaychenko G. V., Nikitina N. S., Pokotylo O. A.* Doslidzhennia hostroi toksychnosti kremu z nanochastynkamy dioksydu tseriia / V natsionalnyi ziizd farmakolohiv Ukrainy. – Zapozhzhia: Vydavnytstvo ZDMU, 2017. – p. 43. <https://www.ift.org.ua/uk/node/173>
11. *Pokotylo O. A., Nikitina N. S.* The study of subchronic toxicity of the cream with cerium dioxide nanoparticles / *Topical Issues of New Drugs Development: abstracts of XXV International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students, Kharkiv, 18–20. 04. 2018.* – Kharkiv: Vydavnytstvo NFAU, 2018. – S. 335–336.
12. *Stefanov O. V.* (Ed.). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metodychni rekomendatsii.* – Kyiv: Avitsena, 2001. – 528 s.
13. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods / Ed. R. A. McPherson, M. R. Pincus.* – 22-nd ed. – Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2011. – 1568 p.
14. *Sunheimer R. L., Graves L.* *Clinical laboratory chemistry.* – Upper Saddle River: Pearson, 2011. – 688 p.
15. IBM Corp. Released 2015. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0.* Armonk, NY: IBM Corp.
16. *Marino D. J.* Age-specific absolute and relative organ weight distributions for Fischer 344 rats // *J. Toxicol. Environ. Health A.* – 2012. – V. 75, N 24. – P. 1484–1516. <https://doi.org/10.1080/15287394.2012.722520>
17. *Charbgo F., Ahmad M. B., Darroudi M.* Cerium oxide nanoparticles: green synthesis and biological applications // *Int. J. Nanomedicine.* – 2017. – V. 12. – P. 1401–1413. <https://doi.org/10.2147/IJN.S124855>
18. *Gagnon J., Fromm K. M.* Toxicity and protective effects of cerium oxide nanoparticles (nanoceria) depending on their preparation method, particle size, cell type, and exposure route // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2015. – N 27. – P. 4510–4517. <https://doi.org/10.1002/ejic.201500643>
19. *Rzagalinski B. A., Carfagna C. S., Ehrich M.* Cerium oxide nanoparticles in neuroprotection and considerations for efficacy and safety // *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* – 2017. – V. 9, N 4. – P. 1–17. <https://doi.org/10.1002/wnan.1444>
20. *Yokel R. A., Hussain S., Garantziotis S. et al.* The Yin: an adverse health perspective of nanoceria: uptake, distribution, accumulation, and mechanisms of its toxicity // *Environ. Sci. Nano.* – 2014. – V. 1, N 5. – P. 406–428. <https://doi.org/10.1039/C4EN00039K>
21. *Rajeshkumar S., Naik P.* Synthesis and biomedical applications of cerium oxide nanoparticles – a review // *Biotechnol. Rep. (Amst).* – 2017. – V. 17. – P. 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2017.11.008>
22. *Herrling T., Seifert M., Jung K.* Cerium dioxide: future UV-filter in sunscreen? // *SOFW J.* – 2013. – V. 139, N 5. – P. 10–14.
23. *McSweeney P. C.* The safety of nanoparticles in sunscreens: an update for general practice // *Aust. Fam. Physician.* – 2016. – V. 45, N 6. – P. 397–399.
24. *Gulson B., McCall M. J., Bowman D. M. et al.* A review of critical factors for assessing the dermal absorption of metal oxide nanoparticles from sunscreens applied to humans, and a research strategy to address current deficiencies // *Arch. Toxicol.* – 2015. – V. 89, N 11. – P. 1909–1930. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1564-z>
25. *Larese Filon F., Mauro M., Adami G. et al.* Nanoparticles skin absorption: new aspects for a safety profile evaluation // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2015. – V. 72, N 2. – P. 310–322. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.05.005>

Надійшла до редакції 25 січня 2019 р.
Прийнято до друку 4 лютого 2019 р.

Г. В. Зайченко ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>),
О. А. Покотило ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6000-9547>),
Н. С. Нікітіна ² (<https://orcid.org/0000-0002-7239-6193>)

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

² ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», м. Харків

ВПЛИВ КРЕМУ З НАНОЧАСТИНКАМИ ЦЕРІЮ ДІОКСИДУ НА ДЕЯКІ ЖИТТЄВІ ПОКАЗНИКИ ШУРІВ ПРИ НАШКІРНМУ НАНЕСЕННІ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ

Ключові слова: наночастинки церію діоксиду, хронічна токсичність, доклінічні дослідження, нашкірне нанесення, шури лінії Wistar

А Н О Т А Ц І Я

На сьогодні меланома та немеланомні злоякісні новоутворення шкіри є глобальною проблемою медицини. Одним з основних етіологічних факторів розвитку цих патологій є ультрафіолетове (УФ) опромінення. Впровадження у медичну практику сонцезахисних кремів з наночастинками церію діоксиду (НЦД) розширить арсенал заходів профілактики УФ-уражень, зокрема злоякісних новоутворень шкіри. Розробка таких засобів передбачає проведення комплексу доклінічних досліджень із фармакології безпеки.

Цілі наукового дослідження – вивчення впливу крему з НЦД на деякі життєві показники шурів при нашкірному нанесенні в умовах хронічного експерименту.

Стандартизовані НЦД розміром 6–15 нм синтезовано у ТОВ «НаноМедТех», лікарська форма – дермальний крем із 0,25% НЦД – розроблена у НТК «Інститут монокристалів» НАН України. Експеримент проводили на 100 білих шурах самках лінії Wistar. Тварин розподілили на 5 груп, по 20 особин у кожній: інтактний контроль, нанесення крему з НЦД дозами 0,1, 0,5 і 1,0 г/кг, нанесення кремової основи (плацебо). Крем з НЦД наносили нашкірно один раз на добу протягом 6 місяців. Токсичність оцінювали за наступними показниками: виживаність, загальний стан і поведінка тварин, споживання корму і води, динаміка зміни маси тіла, гематологічні та біохімічні показники сироватки крові, макроскопічна структура та відносна маса (коефіцієнти маси) внутрішніх органів.

У групах нанесення крему з НЦД не спостерігали загибелі шурів, погіршення загального стану, змін у поведінці, споживанні корму і води, динаміка зміни маси тіла була позитивною. Протягом експерименту не відмічали значних відмінностей між групами застосування крему з НЦД та контрольними групами у значеннях гематологічних (вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів, тромбоцитів і лейкоцитів, лейкограма) та біохімічних (активність аламінінотрансферази і аспартатамінотрансферази, вміст загального білку, альбуміну, креатиніну, глюкози, холестерину, калію, натрію, фосфору, хлоридів) показників крові шурів. Макроскопічний огляд внутрішніх органів не виявив токсичного впливу крему з НЦД, коефіцієнти маси внутрішніх органів відповідали нормі для даного виду тварин та більшою мірою не відрізнялися від таких у групі інтактного контролю.

Крем із НЦД при нашкірному нанесенні шурам один раз на добу протягом 6 місяців дозами 0,1, 0,5 і 1,0 г/кг є безпечним – не викликає загибелі тварин, не має впливу на загальний стан, поведінку шурів, споживання корму та води, не сприяє негативній динаміці зміни маси тіла тварин, не має негативного впливу на гематологічні та біохімічні показники периферичної крові, не змінює макроскопічну структуру та коефіцієнти маси внутрішніх органів шурів.

А. В. Зайченко ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>),
О. А. Покотило ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6000-9547>),
Н. С. Никитина ² (<https://orcid.org/0000-0002-7239-6193>)

¹ Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев

² ГП «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции», г. Харьков

ВЛИЯНИЕ КРЕМА С НАНОЧАСТИЦАМИ ДИОКСИДА ЦЕРИЯ НА НЕКОТОРЫЕ ЖИЗНЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРЫС ПРИ НАКОЖНОМ НАНЕСЕНИИ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

Ключевые слова: наночастицы диоксида церия, хроническая токсичность, доклинические исследования, накожное нанесение, крысы линии Wistar

А Н Н О Т А Ц И Я

На сегодняшний день меланома и немеланомные злокачественные новообразования кожи являются глобальной проблемой медицины. Одним из основных этиологических факторов развития этих патологий является ультрафиолетовое (УФ) облучение. Внедрение в медицинскую практику солнцезащитных кремов с наночастицами диоксида церия (НДЦ) расширит арсенал мер профилактики УФ поражений, в частности злокачественных новообразований кожи. Разработка таких средств предполагает проведение комплекса доклинических исследований по фармакологии безопасности.

Цели научного исследования – изучение влияния крема с НДЦ на некоторые жизненные показатели крыс при накожном нанесении в условиях хронического эксперимента.

Стандартизированные НДЦ размером 6–15 нм синтезированы в ООО «НаноМедТех», лекарственная форма – дермальний крем с 0,25% НДЦ – разработана в НТК «Інститут монокристаллов» НАН України. Експеримент проводили на 100 білих крысах-самках лінії Wistar. Животных разделили на

5 групп, по 20 особей в каждой: интактный контроль, нанесение крема с НДЦ в дозах 0,1, 0,5 и 1,0 г/кг, нанесение кремной основы (плацебо). Крем с НДЦ наносили на кожу один раз в сутки в течение 6 месяцев. Токсичность оценивали по следующим показателям: выживаемость, общее состояние и поведение животных, потребление корма и воды, динамика изменения массы тела, гематологические и биохимические показатели сыворотки крови, макроскопическая структура и относительная масса (коэффициенты массы) внутренних органов.

В группах нанесения крема с НДЦ не наблюдали гибели крыс, ухудшения общего состояния, изменений в поведении, потреблении корма и воды, динамика изменения массы тела была положительной. В течение эксперимента не отмечали значительных различий между группами применения крема с НДЦ и контрольными группами в значениях гематологических (содержание гемоглобина, количество эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, лейкограмма) и биохимических (активность аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы, содержание общего белка, альбумина, креатинина, глюкозы, холестерина, калия, натрия, фосфора, хлоридов) показателей крови крыс. Макроскопический осмотр внутренних органов не обнаружил токсического воздействия крема с НДЦ, коэффициенты массы внутренних органов соответствовали норме для данного вида животных и практически не отличались от таковых в группе интактного контроля.

Крем с НДЦ при нанесении крысам один раз в сутки в течение 6 месяцев в дозах 0,1, 0,5 и 1,0 г/кг является безопасным – не вызывает гибели животных, не влияет на общее состояние, поведение крыс, потребление корма и воды, не способствует отрицательной динамике изменения массы тела животных, не имеет негативного влияния на гематологические и биохимические показатели периферической крови, не изменяет макроскопическую структуру и коэффициенты массы внутренних органов крыс.

G. V. Zaychenko ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>),

O. A. Pokotylo ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6000-9547>),

N. S. Nikitina ² (<https://orcid.org/0000-0002-7239-6193>)

¹ *Bogomolets National Medical University, Kyiv*

² *SOE «State scientific centre of drugs and healthcare products», Kharkiv*

AN INFLUENCE OF THE CREAM WITH CERIUM DIOXIDE NANOPARTICLES ON SOME VITAL SIGNS OF RATS IN THE SETTING OF A TOPICAL APPLICATION IN A CHRONIC EXPERIMENT

Key words: cerium dioxide nanoparticles, chronic toxicity, preclinical studies, topical application, Wistar rats
A B S T R A C T

Melanoma and non-melanoma cancers are global healthcare problems nowadays. Ultraviolet (UV) radiation exposure is one of the risk factors of development of these pathologies. An introduction of sunscreen creams with cerium dioxide nanoparticles (CDN) in medical practice will widen the spectrum of measures of prevention of UV-induced injuries, namely, skin malignancies. Development of such products includes the complex of non-clinical studies in the field of safety pharmacology.

The study on an influence of the cream with CDN on some vital signs of rats in the setting of a topical application in a chronic experiment.

Standardized CDN 6–15 nm in size were synthesized in TOV ‘NanoMedTech’, the dermal cream with 0.25% CDN was developed in SSI ‘Institute for Single Crystals’ of NAS of Ukraine. The experiment was carried out on 100 white female Wistar rats. Animals were allocated into 5 groups with 20 rats each: an intact control, an application of the cream with CDN in the doses of 0.1, 0.5, and 1.0 g/kg, an application of a cream base (placebo). The cream with CDN was applied on skin once a day during 6 months. Toxicity was evaluated on the basis of following indices: survivability, overall health and behavior of animals, ingestion of food and water, body mass dynamics, hematological and serum biochemical indices, macroscopic structure and mass coefficients of internal organs.

No mortality, deterioration of overall health, changes in behavior and ingestion of food and water were observed in groups of an application of the cream with CDN; body mass dynamics were positive. There were no critical differences in hematological (hemoglobin; erythrocyte, thrombocyte, leukocyte count; leucogram) and serum biochemical (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total protein, albumin, creatinine, glucose, cholesterol, potassium, sodium, phosphorus, chlorides) indices between groups of an application of the cream with CDN and control groups over a period of the experiment. A macroscopic evaluation of condition of internal organs didn't show any toxic effect of the cream with CDN, and mass coefficients were standard for rats and basically didn't differ from those in control groups.

The cream with CDN in the doses of 0.1, 0.5, and 1.0 g/kg in the setting of a topical application in rats once a day during 6 months is safe – it doesn't cause animal mortality, doesn't influence overall health, behavior of animals, ingestion of food and water, doesn't contribute to negative body mass dynamics, doesn't have a negative impact on hematological and serum biochemical indices, and doesn't alter a macroscopic structure and mass coefficients of internal organs of rats.

*Електронна адреса для листування з авторами: oksana.pokotulo@gmail.com
(Покотило О. А.)*