

ISSN 2077-4214

ВІСНИК ПРОБЛЕМ БІОЛОГІЇ І МЕДИЦИНИ

*Український
науково-практичний журнал
засновано у листопаді 1993 року*

ЖУРНАЛ
виходить 1 раз на квартал

ВИПУСК 4

*Рекомендовано до друку
Вченою радою ВДНЗУ «Українська
медична стоматологічна
академія»
Протокол № 4 від 24.11.2010 р.*

*Відповідно до постанови
президії ВАК України
від 11 жовтня 2000 р. №1-03/8,
від 13 грудня 2000 р. №1-01/10, від
14.10.2009 р. №1-05/4 журнал пройшов
перереєстрацію і внесений до
Переліку № 6 і № 7 фахових
видань, в якому можуть
публікуватися результати
дисертаційних робіт на
здобуття наукових ступенів
доктора і кандидата наук*

Біологічні і медичні науки

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ЖДАН В.М., д.м.н. –
головний редактор (м. Полтава),
ПРОНІНА О.М., д.м.н. –
заст. головного редактора (м. Полтава),
ЧАЙКОВСЬКИЙ Ю.Б., д.м.н. (Київ),
КУРСЬКИЙ М.Д., д.б.н. (Київ),
ЧЕРНИХ В.П., д.ф.н. (Харків).

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

АХТЕМІЙЧУК Ю.Т., д.м.н. (Чернівці),
БАБИЙЧУК Г.А., д.б.н. (Харків),
БАЙРАК О.М., д.б.н. (Полтава),
БЕЗШАПОЧНИЙ С.Б., д.м.н. (Полтава),
БОНДАРЕНКО В.А., д.б.н. (Харків),
ВЕЛІГОЦЬКИЙ М.М., д.м.н. (Харків),
ГАСЮК А.П., д.м.н. (Полтава),
ГРОМОВА А.М., д.м.н. (Полтава),
ЖЕГУНОВ Г.Ф., д.б.н. (Харків),
КОВАЛЕНКО В.Ф., д.б.н. (Полтава),
КОВАЛЬОВ Є.В., д.м.н. (Полтава),
КОСТИЛЕНКО Ю.П., д.м.н. (Полтава),
МІШАЛОВ В.Д., д.м.н. (Дніпропетровськ),
МІЩЕНКО В.П., д.м.н. (Полтава),
ОЛІЙНИК С. А., д.б.н. (Київ-Сеул),
ПАРАЩУК Ю.С., д.м.н. (Харків),
РИБАЛОВ О.В., д.м.н. (Полтава),
СОСІН І.К., д.м.н. (Харків),
ЦЕБРЖИНСЬКИЙ О.І., д.б.н. (Полтава).

ВІСНИК ПРОБЛЕМ БІОЛОГІЇ І МЕДИЦИНИ

ЗАСНОВНИКИ:

Українська академія наук
Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія»

Порядковий номер випуску і дата його виходу в світ:
№4 від 15.12.2010 р.

Адреса редакції:

36024, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, УМСА
кафедра топографічної анатомії
та оперативної хірургії

Свідоцтво про Державну реєстрацію:

КВ №10680 від 30.11.2005 р.

Відповідальний за випуск: О.М. Проніна

Технічний секретар: С.І. Данильченко

Комп'ютерна верстка: А.І. Кушпільов

Художнє оформлення та тиражування: Ю.В. Мирон

Секретар інформаційної служби журналу: С.І. Данильченко
м. Полтава, тел. (05322) 7-51-81, 7-22-96, 7-24-84

© 2010, УМСА (м. Полтава)

Підписано до друку 1.12.2010 р. Замовлення № 198

Тираж 200 примірників

ЗМІСТ

ЮВІЛЕЙНІ ДАТИ

ШЕПІТЬКО ВОЛОДИМИР ІВАНОВИЧ (ДО 60-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ)	8
ДУБІНІН СЕРГІЙ ІВАНОВИЧ (ДО 50-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ)	9

ПАМ'ЯТНА ДАТА

Е.Н.Пронина, А.Н.Билыч, С.И.Данильченко, А.Ю.Половик ВЕЛИКИЙ ХИРУРГ И УЧЕНЫЙ Н.И. ПИРОГОВ (К 200-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)	10
--	----

РЕЦЕНЗІЇ

РЕЦЕНЗІЯ НА НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНИЙ ПОСІБНИК «ЕТАЛОНИ ПРАКТИЧНИХ НАВИКІВ З ТЕРАПІЇ» ТА НАВЧАЛЬНІ ПОСІБНИКИ «НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ», «ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА», «ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА», «ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ГРИППА И ДРУГИХ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ»	12
РЕЦЕНЗІЯ НА ПІДРУЧНИК «ФАРМАКОЛОГІЯ» / ЧЕКМАН І.С., БОБИРЬОВ В.М., ГОРЧАКОВА Н.О. ТА ІН. – ВІННИЦЯ: НОВА КНИГА, 2009.-480С. РЕКОМЕНДОВАНИЙ МІНІСТЕРСТВОМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ДЛЯ СТУДЕНТІВ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ФАКУЛЬТЕТІВ ВИЩИХ МЕДИЧНИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ ІV РІВНЯ АКРЕДИТАЦІЇ	13

ЛЕКЦІЇ

Д. В. Самарін ВРОДЖЕНІ ІМУНОДЕФІЦИТИ, ПОВ'ЯЗАНІ ІЗ ПОРУШЕННЯМ РЕПАРАЦІЇ ДНК	14
--	----

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

В. М. Белоконь, О. Г. Родинський МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ОРГАНІЗАЦІЯ СПИННОМОЗКОВИХ МОТОРНИХ СИСТЕМ ЗА УМОВ ДЕФІЦИТУ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ	18
С.Н. Григоров ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛИЦЕВОГО СКЕЛЕТА: КОНТЕНТ-АНАЛИЗ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ В АСПЕКТЕ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЁННОГО ТЕЧЕНИЯ	24
З.І. Коритко ОЦІНКА РІВНЯ РЕЗЕРВНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ОРГАНІЗМУ СПОРТСМЕНІВ-БІГУНІВ ЗА УМОВ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ РІЗНОЇ ПОТУЖНОСТІ	32
С.А. Лисенко РЕВМАТОЛОГІЧНИЙ ПАРАНЕОПЛАСТИЧНИЙ СИНДРОМ ПРИ РАКОВІ ЛЕГЕНЬ	37
А.В. Малый, С.А. Олейник, С.В. Линиченко ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕДЕРИНА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	41
Похилько В.И., Траверсе М.О. ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО И СОМАТИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОДИВШИХСЯ ДЕТЕЙ С МАССОЙ ТЕЛА МЕНЕЕ 2000,0 ГРАММ В 1996 - 2006 ГОДАХ	48

<i>Л.В.Романів, А.В.Хамініч</i> СПОСОБИ ВИЗНАЧЕННЯ ТА ЗНАЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО НИРКОВОГО РЕЗЕРВУ У ДІАГНОСТИЦІ ДОКЛІНІЧНИХ СТАДІЙ ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК	52
---	----

<i>С.П. Ярова, В.В. Саноян</i> ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА II ТИПА.....	57
--	----

БІОЛОГІЯ

<i>А.Ю. Артуянц, В.Ф. Марценюк, И.П. Высеканцев</i> СОДЕРЖАНИЕ РЕАКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В КЛЕТКАХ <i>CANDIDA ALBICANS</i> ПОСЛЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЯ ПО РАЗЛИЧНЫМ ПРОГРАММАМ	62
--	----

<i>Г.Ю. Підпружнікова, В.М. Кухарський, Н.В. Дзюбенко, Г.М. Толстанова</i> ЕФЕКТИВНІСТЬ АГОНІСТІВ D2 ДОФАМІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ У ЛІКУВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ	66
---	----

<i>Г.М. Толстанова</i> РОЛЬ МАТРИКС МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ-9 В ГЕНЕРАЦІЇ ЕНДОСТАТИНУ В ПАТОГЕНЕЗІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВИРАЗКОВОГО КОЛІТА	69
---	----

<i>З. Р. Ульберг, Т. Г. Грузіна, С. М. Дибкова, Л. С. Резніченко</i> БІОБЕЗПЕЧНІ НАНОЧАСТИНКИ МЕТАЛІВ В НАНОМЕДИЦИНІ ТА НАНОБІОТЕХНОЛОГІЇ	72
--	----

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

<i>Аль Ширафі Мохаммед Авад</i> ОСОБЛИВОСТІ ПАРАМЕТРІВ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ХВОРИХ З ЖОВЧОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ ПРИ СИМУЛЬТАННИХ ОПЕРАЦІЯХ	78
---	----

<i>І.М.Васильєва, Л.Д.Попова</i> ВМІСТ ТЕСТОСТЕРОНУ В ЩУРІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВІКУ ТА ТИПУ ПОВЕДІНКИ	81
--	----

<i>Л.Е. Весніна, І.Л. Гординська, В.М. Соколенко, Л.В. Беркало, І.П. Кайдашев</i> ФІЗІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПЕПТИДНОГО КОМПЛЕКСУ НИРОК, СПРЯМОВАНА НА ПОКАЗНИКИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ І ГЕМОСТАЗУ	84
--	----

<i>А. М. Кривчун</i> ВПЛИВ КАНДЕСАРТАНУ НА ДИНАМІКУ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II ПЕРШОГО ТИПУ	92
---	----

<i>О.О. Крилова, Н.В. Пролом, Б.Ф. Шевченко, В.М. Ратчик</i> ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ У ХВОРИХ НА РІЗНІ ФОРМИ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ	98
--	----

<i>О. М. Литвинова</i> ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ БЕНЗОЛМЕТИЛОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ.....	101
---	-----

<i>Е. П. Маслова, В. Т. Полищук, Д. В. Маслов, А. А. Калмыков</i> НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ К ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ	105
---	-----

<i>Т.І. Мизгіна, Л.С. Зюзіна, Л.М. Пономаренко</i> ПРОВЕДЕННЯ ЛІКУВАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ УПРОДОВЖ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ У ДІТЕЙ З ГРУПИ РИЗИКУ ЩОДО РОЗВИТКУ АТОПІЇ	108
---	-----

УДК 577.151:579.864.1

З. Р. Ульберг, Т. Г. Грузіна, С. М. Дибкова, Л. С. Резніченко

БІОБЕЗПЕЧНІ НАНОЧАСТИНКИ МЕТАЛІВ В НАНОМЕДИЦИНІ ТА НАНОБІОТЕХНОЛОГІЇ

Інститут біологічної хімії ім. Ф. Д. Овчаренка НАН України (м. Київ)

Робота виконана в рамках плану науково-дослідних робіт відділу колоїдної технології природних систем Інституту біологічної хімії ім. Ф. Д. Овчаренка НАН України (зав. – д.х.н., професор Ульберг З.Р.): тема № 2.16.1.7., державний реєстраційний номер 0107U008520 «Дослідження колоїдно-хімічних і молекулярних механізмів біотрансформації ультрадисперсних фаз металів в клітинних і біомінеральних системах»; Проекту «Молекулярні механізми взаємодії, транспорту та трансформації наночастинок в біологічних системах як основа створення засобів цільової терапії» програми «Наноструктурні системи, наноматеріали, нанотехнології» (розділ «Біонаносистеми») (№ державної реєстрації 0108U005964).

Вступ. Здобутки та досягнення нанотехнології значною мірою позначилися на розвитку наномедицини та нанобіотехнології, де наноматеріали знайшли своє широке застосування у лікуванні та діагностиці захворювань різної етіології, у біотехнологічних виробництвах та сенсорних технологіях [25, 27]. Найбільш перспективними у цьому аспекті є наночастинок металів [22, 5, 10], які можуть бути використані як вектори для цільової терапії в онкології та кардіології, антимікробні препарати в медицині і ветеринарії, компоненти імунобіологічних препаратів (пробіотиків та вакцин), стимулятори в біотехнологічних виробництвах (наприклад в процесах ліофілізації – регідратації бактеріальних штамів-продуцентів).

На нинішньому етапі розвитку наномедицини і нанобіотехнології актуальним і нагальним є створення банку біобезпечних наноматеріалів, зокрема, наночастинок металів.

Широке впровадження наноматеріалів, а отже і більш тісний контакт з ними живих організмів, у тому числі людини і тварин, супроводжуються відсутністю ґрунтовних знань про можливий негативний вплив наноматеріалів на біологічні системи різних рівнів організації.

Питання біологічної безпеки наноматеріалів неоднозначне, багатогранне та вимагає комплексного науково-обґрунтованого підходу [23]. «Комплексний, безпечний і відповідальний підхід» – це основа політики Європейського Союзу в галузі нанобіотехнологій. Тому прогрес у виробництві та використанні наноматеріалів повинен супроводжуватися науковими дослідженнями та оцінкою можливих медико-санітарних чи екологічних ризиків, пов'язаних з нанотехнологіями.

Дослідження потенційних ризиків використання наноматеріалів може бути адекватним за використання ключових системних характеристик живого організму (фізіологічних, біохі-

мічних, імунологічних, генетичних тощо), які чутливі до негативної дії фактору. Такі характеристики вважають системними біомаркерами.

Мета дослідження полягала у вивченні взаємодії наночастинок металів з живими системами різного рівня організації та оцінці потенційних ризиків використання таких наночастинок з метою широкого впровадження біоактивних та біобезпечних наноматеріалів в медицину, ветеринарію, фармакологію та біотехнологію.

Об'єкт і методи дослідження. Наночастинок золота синтезували шляхом відновлення аурату калію ацетоном або етанолом методом Девіса. Наночастинок срібла, міді, цинку та заліза отримували конденсаційним методом шляхом відновлення солей відповідних металів [13].

Розмір отриманих наночастинок характеризували методом лазерно-кореляційної спектроскопії (ЛКС). Вимірювання проводили на лазерно-кореляційному спектрометрі Zetasizer-3 («Malvern Instruments Ltd», Великобританія).

В роботі були використані наступні наночастинок металів: золота - (розміром 10, 20, 30 та 45 нм у концентраціях: 10 нм - 11,06 мкг/мл; 11,06 10^{-5} мкг/мл; 20 нм - 11,0 мкг/мл; 11,0 10^{-5} мкг/мл; 30 нм - 14,0 мкг/мл; 14,0 10^{-5} мкг/мл; 45 нм - 38,6 мкг/мл; 38,6 10^{-5} мкг/мл); срібла (розміром 30 нм у концентраціях 86,0 мкг/мл та 86,0 10^{-5} мкг/мл); заліза (розміром 14 нм в концентраціях 21,0 мкг/мл; 21,0 10^{-5} мкг/мл; 18 нм - 29,0 мкг/мл; 29,0 10^{-5} мкг/мл; 23 нм - 16,0 мкг/мл; 16,0 10^{-5} мкг/мл; 77 нм - 18,0 мкг/мл; 18,0 10^{-5} мкг/мл), міді (розміром 20 нм - 11,0 мкг/мл; 11,0 10^{-5} мкг/мл), цинку (розміром 20 нм - 14,0 мкг/мл; 14,0 10^{-5} мкг/мл).

Для оцінки біобезпеки наночастинок металів були використані як тестові наступні культури клітин: СНО-К1 - культура клітин яєчника китайського хом'ячка, U937- культура клітин гістіоцитарної лімфоми та бактеріальний штам *Escherichia coli* Г35 №1-413.

Клітини лінії СНО-К1 нарощували на середовищі F10, що містило 5% ембріональної сироватки великої рогатої худоби, а клітини лінії U937 культивували у середовищі RPMI 1640, що містило 10% ембріональної телячої сироватки при 37 °C у CO₂-інкубаторі у атмосфері 5% CO₂ до титру 5 10^5 клітин/мл.

Життєздатність клітин оцінювали з використанням 0,3% водного розчину трипанового синього. Кількість живих клітин під час проведення експериментів складала не менш ніж 90%.

Взаємодію та проникнення у еукаріотичну клітину наночастинок металів візуалізували з допомогою конфокальної (мікроскоп LSM 510 META

«Carl Zeiss», Німеччина) та електронної (JEOL JEM-1230 Electron Microscope («Tokyo Boeki Ltd», Японія) мікроскопії.

В експериментах *in vivo* були використані білі величезні самці та самки лабораторних щурів із середньою вагою 180-230 г з віварію Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України. Усі дослідження на тваринах проводились відповідно до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях». Забій тварин контрольних та дослідних груп здійснювали через 1 годину та через 24 години шляхом декапітації з використанням анестетика тіопенталу (з розрахунку 70 мг/кг маси тіла тварини).

Визначення генотоксичних властивостей наночастинок металів здійснювали методом ДНК-комет (лужний гель-електрофорез ізольованих еукаріотичних клітин) згідно [26, 21, 15].

Мембранну фракцію бактеріальних клітин *Escherichia coli* Г35 №1-413 отримували за методикою [9], шляхом обробки суспензії клітин ультразвуком з подальшим диференційним центрифугуванням.

Виділення цитозольної та мембранної фракцій клітин лінії U937 проводили за методикою [12]. Отримані препарати клітинних фракцій характеризували за вмістом білку по методу Лоурі. У якості стандартного білку для побудови калібрувальної кривої використовували бичачий сироватковий альбумін (BSA).

Як біохімічні системні біомаркери були використані: мембранозв'язані H^+ -АТФ-азна (клітин *E. coli* Г 35-№1-413) [1] і Na^+/K^+ -АТФ-азна (клітин лінії U937) [14] активності; цитозольна лактатдегідрогеназна активність клітин лінії U937 [14] та лактамазна активність штаму-пробіонту *E. coli* Г 35-№1-413[24]

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили загальноприйнятими методами [11].

Результати досліджень та їх обговорення. Відомо, що наночастинок металів володіють особливими фізико-хімічними властивостями та біологічним впливом, в порівнянні з речовинами у розчинному (іонному) та твердофазному станах [10].

Виконані нами раніше фундаментальні дослідження засвідчили високу ефективність взаємодії прокаріотичних та еукаріотичних клітин зокрема з наночастинок золота [2, 4, 9, 10, 17].

На рис.1 показана здатність бактерій-пробіонтів до акумуляції наночастинок золота.

Присутність наночастинок цього металу у складі пробіотичного препарату «ОКАРІН-Аu» - біологічно-активної добавки для людей - дозволило покращити біологічні властивості штамів-пробіонтів цього препарату [16].

Проведені дослідження щодо оцінки потенційних ризиків (біобезпеки) застосування наночастинок металів у наномедицині та нанобіотехнології засвідчили, що наночастинок золота розміром

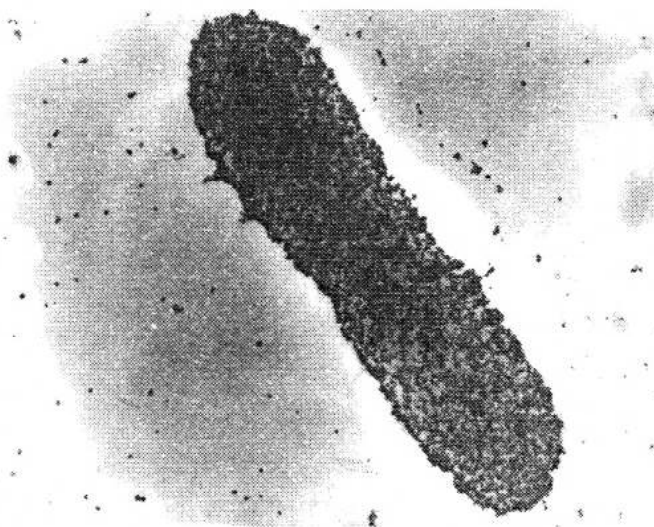


Рис. 1. Електронномікроскопічне зображення клітин пробіотичного штаму *E. coli* з акумульованими наночастинок золота.

20 та 30 нм не пригнічували фізіологічні процеси, а навпаки, активували їх в клітинах бактерій-пробіонтів [2, 4, 8, 16, 17, 19] Показано, що для типових представників шлунково-кишкового тракту людини та тварин біобезпечні наночастинок золота розміром 20 і 30 нм у концентраційному діапазоні $4-14 \cdot 10^{-5}$ мкг/мл, а наночастинок срібла розміром 30 нм в концентраціях 10^{-5} мкг/мл по металу [8].

Необхідною умовою потенційної токсичної дії наноматеріалу є його проникнення в живу еукаріотичну клітину.

Так, проведені експерименти по вивченню контактної взаємодії еукаріотичних клітин з наночастинок металів засвідчили здатність клітин лінії СНО-К1 акумулювати їх як на поверхні, так і всередині клітини (рис. 2,3) [18].

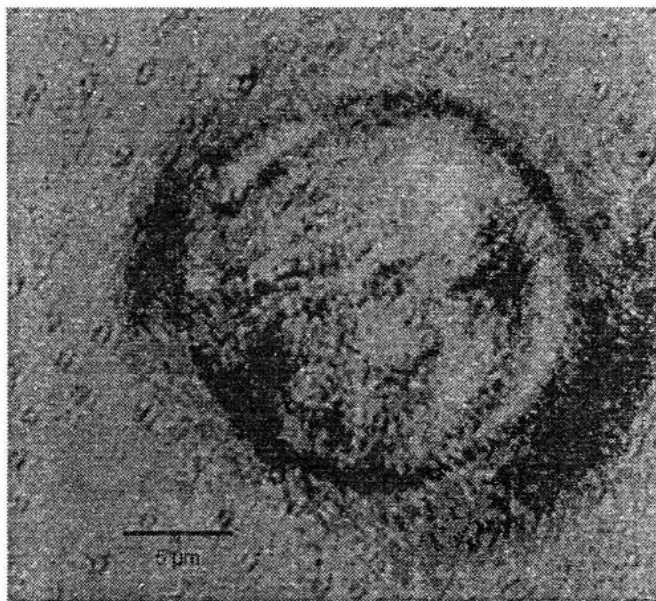


Рис. 2. Конфокальна мікроскопія клітин культури СНО-К1 з акумульованими наночастинок золота розміром 20 нм.

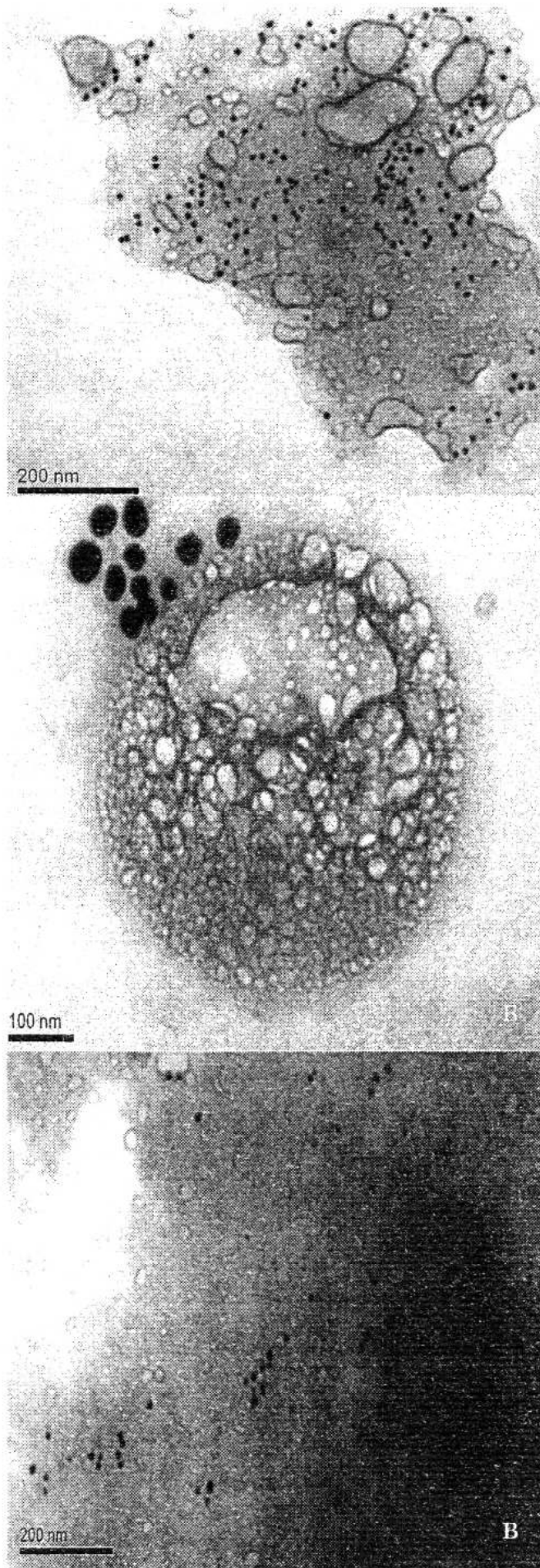


Рис. 3. Електронномікроскопічні зображення внутріклітинної локалізації наночастинок золота розміром: А - 20 нм; Б - 30 нм та срібла розміром 30 нм (В)

Дослідження генотоксичності як системного біомаркера впливу наночастинок металів, виконані методом лужного гель-електрофорезу ізольованих еукаріотичних клітин, продемонстрували наявність для деяких зразків таких нанопрепаратів типових первинних пошкоджень ДНК тестових клітин СНО-К1, U937. Цифрові зображення таких пошкоджень у вигляді ДНК-комет представлені на рис. 4.

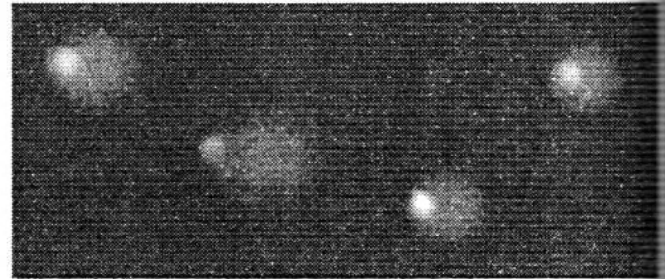


Рис. 4. Електрофоретична картина пошкодженої ДНК (електрофоретичні треки типу «ДНК-комет»).

В результаті виконаних тестів на генотоксичність встановлено, що наночастинок золота розміром 30 та 45 нм, срібла розміром 30 нм і заліза розміром 77 нм не володіли генотоксичними властивостями. Генотоксичну дію на еукаріотичні тестові клітини проявляли наночастинок золота розміром 10 і 20 нм, цинку та міді розміром 20 нм і заліза розміром 14, 18 та 23 нм у всьому дослідженому концентраційному діапазоні [6, 7].

В експериментах *in vivo* методом ДНК-комет показано, що наночастинок золота 20, 30 та 45 нм не проявляли генотоксичної дії на клітини печінки, нирок, кишечника, кісткового мозку. Так, показники ДНК-руйнівної активності («%ДНК в хвості») знаходилися на рівні аналогічного показника негативного контролю (табл.). При цьому електрофоретичні зображення типу «ДНК-комет» були відсутні. Наночастинок золота розміром 20 нм спричиняли пошкодження ДНК

Таблиця
ДНК-руйнівна активність наночастинок золота

Орган-мішень	«%ДНК в хвості» негативного контролю	«% ДНК в хвості» при дії наночастинок золота		
		20 нм	30 нм	45 нм
Печінка	0,3	0,4	0,4	0,3
Нирки	0,3	0,5	0,3	0,3
Кістковий мозок	1,1	1,9	1,0	1,1
Кишечник	0,7	0,9	0,8	0,8
Селезінка	0,3	21,2	0,3	0,3

в клітинах селезінки на рівні 21 % за показником «% ДНК в хвості» (при рівні негативного контролю 0,3 %).

Проведено комплекс досліджень потенційного ризику наночастинок металів з використанням ряду біохімічних системних біомаркерів [2 - 5, 19, 20].

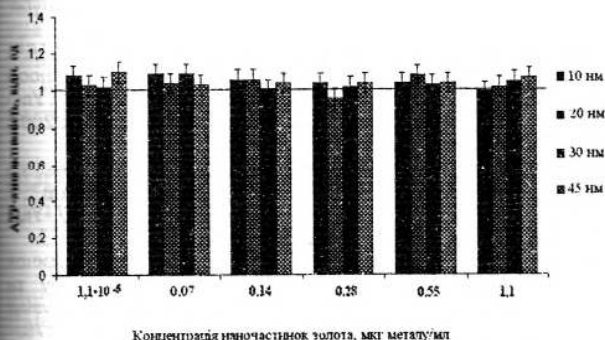


Рис. 5. H⁺-АТФ-азна активність нативних клітин штаму-пробіонту E.coli Г35 №1-413.

Показано, що наночастинок золота розміром 30 і 45 нм на 20-40 % підвищують H⁺-АТФ-азну активність мембранної фракції бактеріальних клітин (рис. 5) та на 30-50 % β-лактамазну активність клітин E. coli (рис.6).

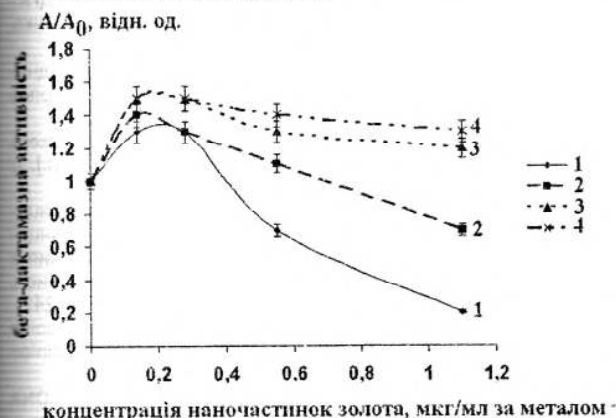


Рис. 6. β-лактамазна активність (A/A₀, відн. од.) клітин штаму Escherichia coli Г35 №1-413 після 40 хв інкубації нативних клітин з наночастинками золота розміром: 1 – 10 нм, 2 – 20 нм, 3 – 30 нм, 4 – 45 нм (M±m; n=5; P<0,05 відносно контролю - A₀). За одиницю прийняте значення β-лактамазної активності клітин без впливу наночастинок золота.

Щодо впливу наночастинок золота на енергоперетворюючі ферменти еукаріотичної клітини було показано, що наночастинок золота розміром 10 нм на 70% інгібують Na⁺,K⁺-АТФ-азну активність мембранної фракції, а наночастинок розміром 30 нм підвищують її на 20-40% (рис.7).

Проте наночастинок золота розміром 10 нм у 4-4,5 разів стимулюють лактатдегідрогеназну активність цитозольної фракції клітин лінії U937, а для наночастинок розміром 30 нм стимуляція становила 1,5-2 рази (рис. 8).

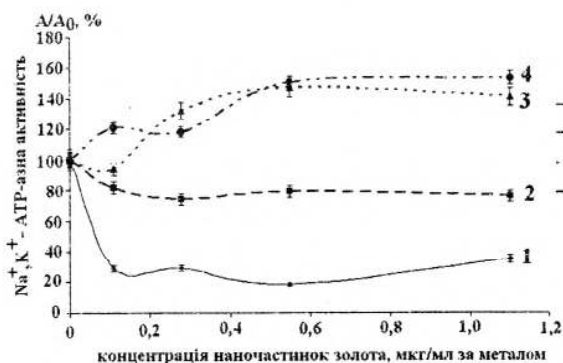


Рис. 7. Зміни величини Na⁺,K⁺-АТФ-азної активності (A/A₀, %) мембранної фракції клітин лінії U937 під впливом наночастинок золота розміром: 1 – 10 нм, 2 – 20 нм, 3 – 30 нм, 4 – 45 нм. (M±m; n=5, P < 0,05 відносно контролю - A₀). За 100 % (контроль) прийнята величина Na⁺,K⁺-АТФ-азної активності за відсутності наночастинок золота.

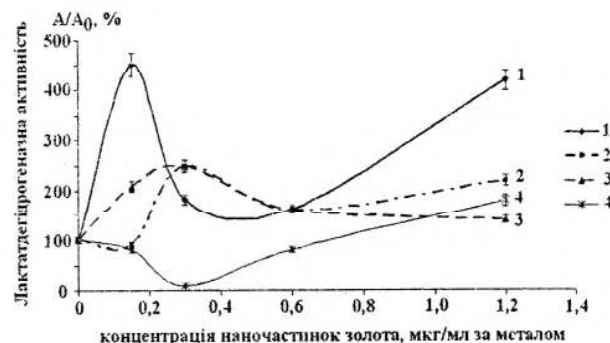


Рис. 8. Зміни величини лактатдегідрогеназної активності (A/A₀, %) цитозольної фракції клітин лінії U937 під впливом наночастинок золота розміром: 1 – 10 нм, 2 – 20 нм, 3 – 30 нм, 4 – 45 нм. (M±m; n=5, P < 0,05 відносно контролю). За 100 % (контроль) прийнята величина лактатдегідрогеназної активності за відсутності наночастинок золота.

В результаті комплексних досліджень встановлено, що виявлений рівень потенційної небезпеки вивчених наночастинок металів є однаковим за використання запропонованих біохімічних, молекулярно-генетичних та фізіологічних системних біомаркерів.

Висновки.

1. Використані системні біомаркери є адекватними та високо прогностичними в оцінці біобезпеки та біосумісності наноматеріалів органічної та неорганічної природи.

2. Серед вивчених наночастинок металів рекомендовані як біобезпечні: наночастинок заліза розміру 77 нм, золота – 30 та 45 нм, срібла 30 нм.

3. Проведені фундаментальні дослідження слугуватимуть створенню банку біобезпечних наноматеріалів в Україні.

Перспективи подальших досліджень. Проведені дослідження відкривають широкі перспективи використання біобезпечних наночастинок

металів в медицині та нанобіотехнології з метою підвищення ефективності існуючих та нових лікарських засобів.

Отримані результати без сумніву слугуватимуть створенню банку біобезпечних наноматеріалів в Україні.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Варбанец Л.Д. Методи дослідження ендотоксинів / Л.Д. Варбанец, Г.М. Здоровенко, Ю.А. Книрель. — К.: «Наукова думка», 2006. — 237 с.
2. Вембер В.В. Вплив важких металів у колоїдній та іонній формах на ростові процеси *Escherichia coli* 1257 / В.В. Вембер, Т.Г. Грузина, Т.П. Чеховська [та ін.] // Наукові Вісті НТУУ «КПІ». — 2003. — № 6. — С. 132–137.
3. Грузина Т.Г. Вплив іонного та колоїдного золота на АТФ-гідролазні ферментні системи в мембрані мікроорганізмів *Vacillus sp* B4253 та *Vacillus sp* B4851 / Т.Г. Грузина, Г.В. Данилович, З.Р. Ульберг [та ін.] // Укр. біохім. журн. — 2007. — Т. 79, № 4. — С. 46–51.
4. Грузина Т.Г. Влияние коллоидного золота на физиолого-биохимические процессы *Escherichia coli* 1257 / Т.Г. Грузина, Т.П. Чеховская, В.В. Вембер [и др.] // Укр. біохім. журн. — 2003. — Т. 75, № 3. — С. 95–98.
5. Грузина Т.Г. Коллоидные металлы как перспективные компоненты для создания комплексных металлосодержащих пробиотиков / Т.Г. Грузина, В.В. Вембер, С.А. Немиро [и др.] // Доповіді НАН України, Сер. Біологія. — 2004. — № 3. — С. 154–158.
6. Дибкова С.М. Аналіз генотоксичності наночастинок золота методом лужного гель-електрофорезу ізольованих еукариотичних клітин / С.М. Дибкова, Л.С. Резніченко, Т.Г. Грузина [та ін.] // Доповіді НАН України — 2010. — №3 - С. 166–170.
7. Дибкова С.М. Визначення ушкоджень ДНК наночастинами металів, перспективних для біотехнології / С.М. Дибкова, М.Є. Романько, Т.Г. Грузина [та ін.] // Біотехнологія. — 2009. — Т.2, №3. — С.80–85.
8. Дибкова С.М. Оцінка стану мікрофлори шлунково-кишкового тракту людини при дії наночастинок золота і срібла / С.М.Дибкова // Вісник проблем біології та медицини. — 2010. - № 3. — С.223–227.
9. Карамушка В.И. Роль мембранных процессов в накоплении Au (III) и Au (0) бактериями / В.И. Карамушка, З.Р. Ульберг, Т.Г. Грузина // Укр. біохім. журн. — 1990. — Т. 62, № 1. — С. 76–82.
10. Коллоидно-химические основы нанонауки / под ред. А.П. Шпака, З.Р. Ульберг. — К.: Академперіодика, 2005. — 466 с.
11. Лакин Г.Ф. Биометрия: учебное пособие для биологических специальностей ВУЗов / Г.Ф. Лакин. — М.: Высш. шк., 1990. — 352с.
12. Маянский Н.А. Роль OMI/HTRA2 в каспазозависимой клеточной гибели нейтрофилов человека / Н.А. Маянский, Э. Блинк, Д. Роос [и др.] // Циток. Воспал. — 2004. — № 2. — С. 47–51.
13. Методические разработки к практикуму по коллоидной химии / под ред. А.В. Перцова. — М.: Изд-во МГУ, 1976. — 132с.
14. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен). Учеб. Пособие / под ред. М.И. Прохоровой. — Л.: Изд-во Ленингр. Ун-та, 1982. — 272 с.
15. Патент України на корисну модель МПК (2009.01) G01N33/00 G01N33/48. Спосіб оцінки генотоксичних властивостей наноматеріалів /С.М. Дибкова, О.В. Годовський, М.Є. Романько [та ін.] // Заявл.10.09.2009; Опубл. 25.03.2010; Бюл. №6. - 10с
16. Патент України на корисну модель МПК (2006): A61K 35/66 Спосіб підвищення фізіологічної активності ентеробактерій *Escherichia i*/або *Enterococcus* /З.Р. Ульберг, Т.Г. Грузина, С.А. Немиро [та ін.]// Заявл. 04.12.2007. Опубл. 25.11.2008, Бюл. № 22. — 4 с.
17. Резніченко Л.С.Вплив металів-мікроелементів на функціональний стан бактерій-пробіотів / Л.С.Резніченко, Т.Г.Грузина, В.В.Вембер [та ін.]// Укр. біохім. журн. — 2008. — Т. 80, №1. — С. 96–101.
18. Резніченко Л.С. Контактна взаємодія наночастинок золота з пухлинними клітинами: вплив розміру та концентрації / Л.С.Резніченко, С.І.Шпильова, Т.Г.Грузина [та ін.] // Доповіді НАН України. — 2010. - №2- С. 171–175.
19. Резніченко Л.С. Металовмісні пробіотики в біотерапії мікроелементозів та дисбактеріозів людей та тварин /Л.С.Резніченко, Т.Г.Грузина, В.В.Вембер // Укр. біохім. журн. — 2007. — Т. 79, № 4. — С. 132.
20. Романько М.Є. Вплив наночастинок золота та срібла на АТФ-азну активність нативних і регідратованих клітин *Escherichia coli* / М.Є.Романько, Л.С. Резніченко, Т.Г. Грузина [та ін.] // Укр. біохім. журн. — 2009. - Т. 81, №6. - С. 70–76.
21. Романько М.Є. Оценка генотоксических свойств наноматериалов ветеринарного назначения методом ДНК-комет in vitro / С.Н.Дыбкова, Т.Г.Грузина, Л.С.Резниченко [и др.]// Аграрная наука. — 2010. - №1. - С. 28–31.
22. Ульберг З.Р. Нанотехнології в медицині: роль колоїдно-хімічних процесів / З.Р. Ульберг, Т.Г. Грузина, О.В. Карпов // Вісник НАНУ. — 2008. — № 8. — С. 28–41.
23. Чекман І.С. Нанотоксикологія: напрямки досліджень (огляд) / І.С.Чекман, А.М.Сердюк, Ю.І.Кундієв [та ін.] // Довкілля та здоров'я. — 2009. — Т.48, №1. — С. 3–7
24. Эйдельштейн М.В. -Лактамазы аэробных грамотрицательных бактерий: характеристика, основные принципы классификации, современные методы выявления и типирования / М.В. Эйдельштейн // Клини. Микробиол. Антимикроб. Химиотер. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 223–242.
25. Caruthers S.D. Nanotechnological applications in medicine / S.D. Caruthers, S.A.Wickline, G.M. Lanza // Current Opinion Biotechnology. — 2007. — Vol 18, No 1. — P.26–30.
26. Methods in Molecular Biology. In Situ Detection of DNA Damage. Methods and protocols. / Edited by V. Didenko. — Humana Press, 2002. — 279 p.
27. Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance/ C. Medina, M.J. Santos-Martinez, A.Radomski [et al.] // British Journal of Pharmacology. — 2007. — Vol.150. — P.552–558.

УДК 577.151:579.864.1

БІОБЕЗПЕЧНІ НАНОЧАСТИНКИ МЕТАЛІВ В НАНОМЕДИЦИНІ ТА НАНОБІОТЕХНОЛОГІЇ Ульберг З. Р., Грузина Т. Г., Дибкова С. М., Резніченко Л. С.

Резюме. В роботі досліджена біобезпечність наночастинок металів різних дискретних розмірів із застосуванням системних біомаркерів. В якості біобезпечних наночастинок для наномедицини та нанобіотехнології рекомендовані наночастинок заліза розміру 77 нм, золота – 30 та 45 нм, срібла 30нм. Використані системні біомаркери є адекватними та високо прогностичними в оцінці біобезпеки та біосумісності наноматеріалів органічної та неорганічної природи. Проведені фундаментальні дослідження слугуватимуть створенню банку біобезпечних наноматеріалів для медицини та біотехнології в Україні.

Ключові слова: наночастинок металів; наномедицина; нанобіотехнологія; біобезпека; системні біомаркери.

УДК 577.151:579.864.1

БИОБЕЗОПАСНЫЕ НАПОЧАСТИЦЫ МЕТАЛЛОВ В НАНОМЕДИЦИНЕ И НАНОБИОТЕХНОЛОГИИ

Ульберг З. Р., Грузина Т. Г., Дыбкова С. Н., Резниченко Л. С.

Резюме. В работе исследована биобезопасность наночастиц металлов различных дискретных размеров с применением системных биомаркеров. В качестве биобезопасных наночастиц для наномедицины и нанобиотехнологии рекомендовано наночастицы железа размером 77 нм, золота 30 и 45 нм, серебра 30 нм. Используемые системные биомаркеры адекватны и высокопрогностичны для интегральной оценки потенциального риска наноматериалов. Проведенные исследования послужат созданию банка биобезопасных наноматериалов для медицины и биотехнологии в Украине.

Ключевые слова: наночастицы металлов; наномедицина; нанобиотехнология; биобезопасность; системные биомаркеры.

UDC 577.151:579.864.1

The BIOSAFE OF METALS' NANOPARTICLES in NANOMEDICINE and NANOBIOTECNOLOGY

Ulberg Z.R., Gruzina T.G., Dybkova S.M., Rieznichenko L.S.

Summary. The biosafety of metal nanoparticles of different sizes was investigated by using systems biomarkers. Nanoparticles iron with size 77 nm, gold nanoparticles with size 30 and 45 nm, silver nanoparticles with size 30 nm were recommended as biosafety for nanomedicine and nanobiotechnology. Used systems biomarkers are adequate and highly prognostic in the risk assessment of nanomaterials. Complex experimental work allows to creation of Ukrainian bank of biosafety nanomaterials for medicine and biotechnology.

Key words: metal nanoparticles; nanomedicine; nanobiotechnology; biosafety; systems biomarkers.

Стаття надійшла 14.10.2010 р..