

ISSN 2227-7943

**Фармакологія
та лікарська
токсикологія**

**№3 (28)
2012**

Індекс 99810

ОГЛЯДИ

СУЧАСНІ ОСНОВИ НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЇ

У НАУКОВИХ ЛАБОРАТОРІЯХ

РОЗРОБКА НОВИХ МЕТОДИЧНИХ ПРИЙОМІВ

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

ДОСЛІДЖЕННЯ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ

ОСОБИСТОСТІ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ, МЕДИЧНЕ ВИДАННЯ

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Бухтіарова Т.А. (головний редактор)
Григор'єва Г.С. (заст. головного редактора)
Покровська С.В. (відповідальний секретар)
Літвінова Н.В. (науковий редактор)

Бондаренко Л.Б.
Ветютнева Н.О.
Войтенко Г.М.
Головенко М.Я.
Громов Л.О.
Демченко А.М.
Коваленко В.М.
Кокшарева Н.В.
Коновалова О.Ю.
Мамчур В.Й.
Мохорт М.А.
Розенфельд Л.Г.
Серединська Н.М.
Соловйов А.І.
Тишкін С.М.
Трахтенберг І.М.
Цуркан О.О.
Чекман І.С.
Чумак В.Т.
Шарикіна Н.І.
Ярош О.К.

ISSN 2227-7943

Журнал зареєстровано Міністерством юстиції України
Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації
Серія КВ № 13093-1977Р від 23.08.2007

Журнал включено до переліку видань, визнаних ВАК України
Постанова Президії ВАК України від 27.05.2009 р. № 1-05/2 та від 08.07.2009 р. № 1-05/3

Рекомендовано вченою радою ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»
(протокол № 5 від 20.06.2012 р.)

Формат 90x60 1/8. Папір офсетний № 1. Ум. друк. арк. 11,5. Наклад 200 прим. Зам. № СФ-48

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавців,
виготовників і розповсюджувачів видавничої продукції ДК № 2726 від 18.12.06.

Видавець: Видавничий дім "Авіцена", 03150, а/с 302 (для листів), тел./факс: (44) 289-64-49
Адреса редакції: 03057, Київ, вул. Єжена Потье, 14, Інститут фармакології та токсикології
НАМН України, тел.: (44) 456-42-98, 456-40-22, e-mail: info@pharm-tox.org.ua

СПІВЗАСНОВНИКИ

Національна академія медичних наук України •
Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» •
Державне підприємство «Державний експертний центр
Міністерства охорони здоров'я України» •
Всеукраїнська громадська організація «Асоціація фармакологів України»

**Двомісячне
науково-практичне,
медичне видання**

Фармакологія та лікарська токсикологія

Заснований у серпні 2007 р.
Виходить 1 раз на 2 місяці

№ 3(28)/2012

ЗМІСТ

ОГЛЯДИ

- Мерзлікін С. І., Кучер Т. В., Журавель І. О. Інформаційний огляд небезпечних наслідків застосування ламотриджину 3
- Чекман І. С., Горчакова Н. О., Нагорна О. О., Нагорна Т. І., Загородний М. І., Довгань Р. С. Експериментальні моделі артеріальної гіпертензії 10

СУЧАСНІ ОСНОВИ НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЇ

- Семененко Н. О., Степанюк Г. І., Черноіван Н. Г., Скорина Д. Ю., Коваленко С. І., Драчук О. П. Вплив похідних 4-оксо(аміно-)хіназоліну (сполук DSK-38 та DSK-39) на церебральну гемодинаміку за умов експериментального постреперфузійного ішемічного враження головного мозку 21

У НАУКОВИХ ЛАБОРАТОРІЯХ

- Анісімова С. І., Коваленко В. М., Шаяхметова Г. М., Бондаренко Л. Б., Матвієнко А. В. Вплив протитуберкульозних засобів на рівень експресії мРНК деяких ізоформ цитохрому Р-450 у печінці щурів 26
- Геруш О. В., Леницька О. Б., Лар'яновська Ю. Б. Вплив капсул «Гепафісан» на стан печінки на моделі хронічного гепатиту у щурів 32
- Грузіна Т. Г., Дибкова С. М., Прискока А. О., Рєзніченко Л. С., Ульберг З. Р., Чекман І. С. Дослідження наночастинок срібла за критеріями генотоксичності, мутагенності та впливу на штами-пробіоти шлунково-кишкового тракту людини та тварин 40
- Койро О. О., Штриголь С. Ю. Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.) та 3-о-галактозиду кемпферолу на обмін сечової кислоти в мишей у нормі та за гіперурикемії 47
- Філіпець Н. Д. Вплив флокаліну на деякі показники екскреторної функції нирок за умов сольового навантаження 53
-

Т. Г. Грузіна¹, С. М. Дибкова¹, А. О. Прискока²,
Л. С. Резніченко¹, З. Р. Ульберг¹, І. С. Чекман²

Дослідження наночастинок срібла за критеріями генотоксичності, мутагенності та впливу на штами-пробіоти шлунково-кишкового тракту людини та тварин

¹Інститут біологічної хімії імені Ф. Д. Овчаренка НАН України, м. Київ

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Ключові слова: нанофармакологія,
наночастинок срібла, генотоксичність,
мутагенність, штами-пробіоти

На сьогоднішній день одними з найбільш активно досліджуваних наночастинок металів для медичних цілей є наносрібло, яке має низку фармакологічних ефектів (протимікробний, проти-запальний, імуномодулюючий) [1–3]. Саме наносрібло може бути ефективною альтернативою високотоксичним протимікробним засобам. Такі наночастинок мають реальні перспективи для використання їх при розробці виробів медичного призначення, у хірургічній практиці при створенні протимікробних препаратів, у тому числі для лікування сепсису тощо.

Висока зацікавленість у продуктах нанотехнологій породжує велику кількість питань, пов'язаних із безпечністю використання наноматеріалів. Біологічна безпека наноматеріалів є актуальним питанням, яке вимагає комплексного науково-обґрунтованого підходу [1, 4]. Одним аспектом цієї проблеми є встановлення їхнього впливу на генетичний апарат людини для попередження генотоксичних та мутагенних ефектів потенційних нанопрепаратів [4, 5]. Генотоксичність – це здатність спричиняти первинні ДНК-пошкодження, а мутагенність – здатність викликати мутації в живих організмах. Генотоксичність у випадку відсутності репараційних процесів у клітинах може призводити до мутацій.

Існують дані, що нанорозмірне срібло залежно від наявності покриття,

методу отримання тощо, може впливати чи не впливати на генетичний апарат різних тестових об'єктів *in vitro* [6–16]. Тим не менш бракує досліджень генотоксичності новостворених наночастинок *in vivo*.

Основним фактором у розвитку генотоксичного ефекту більшість дослідників вважають активні форми кисню, що утворюються при проникненні наночастинок у клітину [17]. В одній із нечисленних робіт, де генотоксичність наносрібла визначали *in vivo* [18], показано, що наночастинок срібла (60 нм) не виявляли генотоксичного впливу на червоний кістковий мозок лабораторних тварин.

Мета дослідження – поглиблена оцінка потенційного ризику синтезованих експериментальних препаратів наночастинок срібла як перспективних субстанцій для фармакології, з залученням розширеного спектра методів тестування біобезпеки.

Досліджувані в даній роботі наночастинок срібла раніше не оцінювалися за критеріями генотоксичності, мутагенності та впливу на штами нормофлори шлунково-кишкового тракту.

Матеріали та методи. У роботі були використані наночастинок срібла сферичної форми дискретних розмірів 20, 30 та 55 нм у концентраціях, які зумовлені умовами експерименту. Наночастинок срібла отримували у водному середовищі конденсаційним методом [19].

Розмір отриманих наночастинок встановлювали з використанням методу лазерно-кореляційної спектроскопії (ЛКС). Вимірювання проводили на лазерно-кореляційному спектрометрі

Zetasizer-3 («Malvern Instruments Ltd», Великобританія) [20]

В експериментах *in vitro* використана тестова культура клітин китайського хом'ячка СНО-К1 із колекції Державного науково-контрольного інституту біотехнології й штамів мікроорганізмів (Київ, Україна). Клітини культури СНО-К1 вирощували на середовищі F10 («Sigma», США), що містило 5 % ембріональної сироватки великої рогатої худоби («Gibco», США) до титру $5 \cdot 10^5$ кл./мл.

Кількість живих клітин, визначених за допомогою фарбування 0,3 % розчином трипанового синього, складала не менш ніж 90 %.

Електронно-мікроскопічний аналіз розподілу наночастинок срібла в тест-клітинах здійснено за допомогою електронного мікроскопа JEOL JEM-1230 Electron Microscope («Tokyo Boeki Ltd», Японія).

В експериментах *in vivo* були використані самці та самки білих лабораторних мишей ліній BALB/c та C57 black із середньою вагою 18–22 г. Усіх тварин утримували в стандартних умовах віварію Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Дослідження проводили відповідно до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» [21].

Дослідження генотоксичності *in vivo* проводили інтегровано з дослідженням гострої токсичності на мишах обох статей ліній BALB/c та C57 black із середньою вагою 18–22 г. Рівні доз та кількість тварин (24 тварини) обирали, керуючись експрес-методом визначення середньооефективних доз, запропонованим В. Б. Прозоровським та ін. [22], а також, виходячи з попередніх експериментів (уведення максимальної дози колоїдного розчину наносрібла). У першому експерименті тваринам вводили внутрішньоочередово одноразово розчин наносрібла (концентрація – 1590 мг/л, розмір 30 нм) у дозах 31,6, 39,8, 50,1 та 63,1 мг/кг. У другому експерименті вводили речовину порівняння – розчин AgNO_3 одноразово в дозах 31,6, 39,8, 50,1 та 63,1 мг/кг у перерахунку на срібло. Контрольним тваринам вводили внутрішньооче-

реально воду для ін'єкцій (виробник – ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»). Для всіх рівнів доз використовували по дві миші. Тварин спостерігали протягом 14 днів після введення двічі на добу. Усі досліджувані тварини підлягали розтину. Для досліджень генотоксичності були взяті тварини, яким вводили колоїдний розчин наносрібла в дозах 39,8, 50,1 та 63,1 мг/кг.

Оцінку впливу наночастинок срібла на генетичний апарат здійснювали з використанням низки маркерів *in vitro* та *in vivo*.

Оцінку генотоксичності за умов впливу наночастинок срібла на тестові еукаріотичні клітини та клітини, ізольовані з органів та тканин, здійснювали за наступною схемою: отримання гель-слайда, формування мікропрепарату, лізис, лужна денатурація, проведення електрофорезу, нейтралізація/фіксація, фарбування препарату, мікроскопічний аналіз [23, 24].

В експериментах *in vitro* обробку еукаріотичних клітин культури СНО-К1 наночастинами срібла здійснювали протягом 2 год при 37 °С. Час обробки експериментально обґрунтований, виходячи з даних електронно-трансмисійної мікроскопії. Позитивним контролем слугували клітини культури яєчника китайського хом'яка СНО-К1, оброблені N-нітрозометилсечовиною в концентрації 1 мМ протягом 24 год. Як негативний контроль були використані клітини СНО-К1 у розчині ДМСО.

Для оцінки генотоксичного впливу наночастинок срібла *in vivo* тварин виводили з експерименту через 1 добу та 14 діб після ін'єкцій шляхом декапітації, видаляли печінку, нирки, селезінку, головний мозок, серце та легені. Виділення клітин із тканин та органів мишей здійснювали за загальноприйнятими методиками [23, 25].

Мікроскопію препаратів здійснювали за допомогою флуоресцентного мікроскопа («ЛЮМАМ Р8», Росія) з використанням збуджувачого фільтра 490 нм, дихроїчного дзеркала 510, відтворюючого фільтра 530 нм. Збільшення – $\times 200$ –400. На кожний мікропрепарат аналізували по 100 «ДНК-комет» без накладень «хвостів». В аналіз не вклю-

чали апоптичні клітини, що виявляються на мікропрепаратах у вигляді слабо флуоресціюючих «ДНК-комет» із широким дифузним «хвостом» і практично відсутньою «головою», так звані «їжачки».

Аналіз «ДНК-комет» проводили як візуально, так і шляхом комп'ютерної обробки цифрових зображень за допомогою програми «COMET-CASP». При цьому визначали наступні параметри «комет»: індекс «ДНК-комет» ($I_{\text{ДНК}}$), «довжина хвоста», % ДНК у хвості, «момент хвоста» і т. ін.

При візуальному аналізі ДНК-комети розподіляли на п'ять умовних типів із відповідним для кожного числовим значенням від 0 до 4. Ступінь пошкодження ДНК при цьому виражали як індекс «ДНК-комет» ($I_{\text{ДНК}}$), який обчислювали за формулою:

$$I_{\text{ДНК}} = (0n_0 + 1n_1 + 2n_2 + 3n_3 + 4n_4) / \Sigma,$$

де

$n_0 - n_4$ – число «ДНК-комет» кожного типу, Σ – сума «ДНК-комет».

Статистичну обробку результатів проводили по кожній експериментальній точці шляхом порівняння показників ушкодження ДНК у дослідних та контрольних групах. Критерієм позитивного результату був статистично достовірний відтворюваний ефект.

Мутагенну активність наночастинок срібла визначили з використанням анафазного методу підрахунку хромосомних аберацій у клітинах апікальної меристеми цибулі *Allium cepa* [26].

Стан мікрофлори шлунково-кишкового тракту людини й тварин оцінювали, підраховуючи кількість колонієутворюючих одиниць (КУО) тестових пробіотичних культур у присутності наночастинок срібла та без них. Як тестові були використані штами-пробіоти *Lactobacillus acidophilus* АН100, *Escherichia coli* М-17, *Bifidobacterium bifidum* L (з Депозитарію Національного центру штамів мікроорганізмів ДНКІВШМ, м. Київ).

Як біохімічні маркери були використані активності мембранозв'язаної Na^+/K^+ -АТФ-ази (клітин лінії СНО-К1) та цитозольної лактатдегідрогенази (клітин лінії СНО-К1) [27].

У роботі використані *Tris-HCl*, агароза («Serva», Німеччина), акридиновий жовтогарячий, N-нітрозометилсечовина, трипановий синій («Sigma», США) та реактиви вітчизняного виробництва кваліфікації «ч.д.а.».

Результати та їх обговорення. Безпечне медико-біологічне застосування наночастинок металів взагалі та наносрібла, зокрема, не можливе без детального дослідження та оцінки їхніх потенційних ризиків. Така оцінка є адекватною у випадку використання системних біомаркерів – ключових системних характеристик живого організму, які чутливі до негативної дії фактора чи речовини.

Біологічна дія наносрібла найповніше виявляється за умов проникнення наночастинок усередину клітини. В експериментах по контактній взаємодії еукаріотичних клітин лінії СНО-К1 із наночастинами срібла розміром 30 нм методом трансмісійної електронної мікроскопії встановлено, що наносрібло акумулюється всередині клітини та рівномірно розподіляється в її цитоплазмі (рис. 1).

Дослідження генотоксичності наносрібла, виконані методом лужного гелелектрофорезу ізольованих еукаріотичних клітин *in vitro* продемонстрували наступне. У зразках еукаріотичних клітин лінії СНО-К1, оброблених наночастинами срібла дискретних розмірів 20, 30 та 55 нм, не було зафіксовано первинних ДНК-пошкоджень, порівняно із впливом N-нітрозометилсечовини, яка є відомим генотоксикантом (рис. 2, А). Типові електрофоретичні зображення



Рис. 1. Електронно-мікроскопічне зображення внутрішньоклітинної локалізації наночастинок срібла розміром 30 нм.

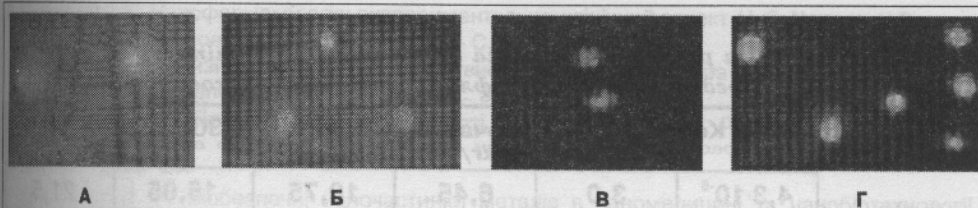


Рис. 2. Електрофоретичні зображення: А – пошкодженої ДНК N-нітрозометилсечовиною (позитивний контроль); Б, В, Г – не пошкодженої ДНК наночастинами срібла розміром 20 нм (Б), 30 нм (В), 55 нм (Г).

ДНК клітин, оброблених наносріблом представлені на рисунку 2, Б, В, Г.

Індекс ДНК-комет ($I_{\text{ДНК}}$) – показник, що характеризує рівень пошкодження ДНК, під впливом вивчених наночастинок срібла, сягав значень, близьких до $I_{\text{ДНК}}$ негативного контролю (табл. 1).

Отримані результати *in vitro* засвідчили відсутність генотоксичного впливу на клітини СНО-К1 наночастинок срібла в усьому дослідженому концентраційному та розмірному діапазоні.

В експериментах *in vivo* показано, що наночастинок срібла розміром 30 нм за умов внутрішньоочеревинного введення не проявляли генотоксичної дії на клітини печінки, нирок, серця, головного мозку, легень та селезінки мишей ліній С57 Black та BALB/с. У таблиці 2 наведені дані щодо рівня генотоксичного впливу наносрібла на органи-мішені мишей лінії С57 Black.

Дані таблиці 2 свідчать, що показники генотоксичної дії наночастинок срібла на органи-мішені знаходилися

Таблиця 1

Оцінка генотоксичності наночастинок срібла *in vitro*

Наночастинок срібла	Індекс ДНК-комет ($I_{\text{ДНК}}$)
20 нм (С=27,8 мкг/мл)	0,014±0,001
20 нм (С=0,28 мкг/мл)	0,012±0,001
30 нм (С=27,8 мкг/мл)	0,015±0,001
30 нм (С=0,28 мкг/мл)	0,013±0,001
55 нм (С=27,8 мкг/мл)	0,014±0,001
20 нм (С=0,28 мкг/мл)	0,012±0,001
Негативний контроль	0,014±0,001
Позитивний контроль	3,98±0,1

Таблиця 2

Оцінка генотоксичності наночастинок срібла розміром 30 нм *in vivo*

Органи-мішені	Показники генотоксичної дії наночастинок срібла (НС)					
	«% ДНК у хвості»		«довжина хвоста»		«момент хвоста»	
	К	НС	К	НС	К	НС
Печінка	0,42±0,15	0,54±0,17	3,42±0,18	3,22±0,17	0,03±0,01	0,03±0,01
Нирки	0,54±0,17	0,55±0,16	3,15±0,16	3,19±0,18	0,03±0,01	0,03±0,01
Серце	0,46±0,19	0,47±0,19	3,22±0,17	3,22±0,21	0,03±0,01	0,03±0,01
Головний мозок	0,36±0,12	0,35±0,12	3,40±0,18	3,37±0,22	0,03±0,01	0,03±0,01
Легені	0,90±0,23	0,92±0,21	3,21±0,15	3,27±0,18	0,03±0,01	0,03±0,01
Селезінка	0,30±0,12	0,37±0,12	2,44±0,15	2,08±0,15	0,03±0,01	0,02±0,01

Примітка. Миші лінії С57 black; концентрація вихідного препарату наночастинок срібла по металу – 1590 мкг/мл; доза введеного препарату наночастинок срібла – 39,8 мг/кг; К – негативний контроль (органи тварин контрольної групи).

Таблиця 3

Вплив наносрібла розміром 20, 30 та 55 нм *in vitro* на клітини штамів-пробіотиків – представників нормофлори шлунково-кишкового тракту

Тест-штам	Концентрація наночастинок срібла (20, 30 та 55 нм), мкг/мл за металом					
	4,3·10 ⁻⁵	3,0	6,45	10,75	15,05	21,5
<i>Escherichia coli</i> M-17	Стимуляція	Не впливають	Не впливають	Інгібування	Інгібування	Інгібування
<i>Bifidobacterium bifidum</i> L	Стимуляція	Не впливають	Не впливають	Не впливають	Не впливають	Інгібування
<i>Lacto-bacillus acidophilus</i> AH 100	Стимуляція	Не впливають	Не впливають	Не впливають	Не впливають	Інгібування

на рівні аналогічних показників негативного контролю.

Дослідження мутагенної дії наночастинок срібла розміром 30 нм виконані на рослинних меристемах, які є надзвичайно чутливими до небезпечної дії хімічних речовин та фізичних факторів і рекомендовані як маркери для вивчення мутагенних ефектів.

Показано, що обробка насінин *Allium sera* наночастинами срібла розміром 30 нм прискорювала їхнє проростання. Мітотичний індекс при цьому становив 95 % при рівні контрольного показника – 64 %. Анафазний метод підрахунку хромосомних аберацій у клітинах таких апікальних меристем засвідчив, що в оброблених наночастинами срібла меристемах кількість абераційних клітин становила 0,3 %, а в контрольних, не оброблених зразках – 0,1 %. Аналогічно, не оброблених зразках – 0,1 %. Таке незначне підвищення частоти хромосомних аберацій у клітинах *Allium sera* під дією наночастинок срібла розміром 30 нм може бути зумовлене інтенсифікацією мітотичного процесу (до 95 %) і не свідчить про їх мутагенну активність.

Оцінку впливу наносрібла на стан мікрофлори шлунково-кишкового тракту людини й тварин *in vitro* здійснювали, вивчаючи вплив таких наночастинок на пробіотичні культури *Lactobacillus acidophilus* AH200, *Bifidobacterium bifidum* L, *Escherichia coli* M-17. Показано, що наночастинок срібла з середніми розмірами 20, 30 та 55 нм при концентрації 21,5 мкг/мл за металом пригнічували ріст усіх дослідже-

них пробіотичних культур. Проте при концентрації 4,3·10⁻⁵ мкг/мл за металом усі досліджувані наночастинок стимулювали ріст тестових штамів бактерій-пробіотиків (табл. 3).

Наносрібло дискретних розмірів, 20, 30 та 55 нм при концентраціях 3,0 та 6,45 мкг/мл за металом не впливало на життєдіяльність тестових бактеріальних культур, а при концентраціях 10,75 та 15,05 мкг/мл за металом спостерігалось пригнічення росту бактерій пробіотичного штаму *Escherichia coli* M-17, тоді як на клітини тестових штамів *Bifidobacterium bifidum* L, *Lactobacillus acidophilus* AH100 наночастинок срібла у вище зазначених концентраціях не впливали. Ці дані засвідчили відсутність негативної дії на досліджувані штами-пробіотики наночастинок срібла в концентраційному діапазоні 4,3·10⁻⁵ – 6,45 мкг/мл за металом для типових представників нормофлори шлунково-кишкового тракту людини та тварин.

Таким чином, оцінка потенційних ризиків наночастинок срібла дискретних розмірів 20, 30 та 55 нм із залученням високопрогностичних тестів на генотоксичність, мутагенність та стан нормофлори шлунково-кишкового тракту засвідчила відсутність потенційного негативного впливу *in vitro* та *in vivo*. Досліджені наночастинок срібла після нормативно-регламентованих токсикологічних досліджень можуть бути рекомендовані як перспективні субстанції для фармакології.

1. Чекман І. С. Нанофармакологія: експериментально-клінічний аспект / І. С. Чекман // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2008. – № 3–4. – С. 104–109.
2. Мосин О. В. Физиологическое воздействие наночастиц серебра на организм человека / О. В. Мосин // NanoWeek. – 2008. – № 3. – С. 34–37.
3. Рибачук А. В. Протимікробні властивості наносрібла / А. В. Рибачук, І. С. Чекман // Фармакологія та фармація. Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2009. – № 2. – С. 32–36.
4. Ульберг З. Р. Біобезпечні наночастинки металів в наномедицині та нанобіотехнології / З. Р. Ульберг, Т. Г. Грузіна, С. М. Дибкова [та ін.] // Вісник проблем біології та медицини. – 2010. – № 4. – С. 72–77.
5. Чекман І. С. Нанотоксикологія: напрямки досліджень (огляд) / І. С. Чекман, А. М. Сердюк, Ю. І. Кундієв // Довкілля та здоров'я. – 2009. – Т. 48, № 1. – С. 3–7.
6. Gou N. Mechanistic toxicity assessment of nanomaterials by whole-cell-array stress genes expression analysis / Gou N., Onnis-Hayden A., Gu A. Z. // Environ. Sci. Technol. – 2010. – V. 44, № 15. – P. 5964–5970.
7. Kumari M. Genotoxicity of silver nanoparticles in *Allium cepa* / Kumari M., Mukherjee A., Chandrasekaran N. // Sci. Total Environ. – 2009. – V. 407, № 7. – P. 5243–5246.
8. Panda K. K. In vitro biosynthesis and genotoxicity bioassay of silver nanoparticles using plants / Panda K. K., Achary V. M., Krishnaveni R. [et al.] // Toxicol. In Vitro. – 2011. Режим доступу до журн.: [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887-2333\(11\)00065-8](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887-2333(11)00065-8)
9. Nair P. M. Differential expression of ribosomal protein gene, gonadotrophin releasing hormone gene and Balbiani ring protein gene in silver nanoparticles exposed *Chironomus riparius* / Nair P. M., Park S. Y., Lee S. W. [et al.] // Aquat. Toxicol. – 2011. – V. 101, № 1. – P. 31–37.
10. Wise J. P. Silver nanospheres are cytotoxic and genotoxic to fish cells / Wise J. P. Sr, Goodale B. C., Wise S. S. [et al.] // Aquat Toxicol. – 2010. – V. 97, № 1. – P. 34–41.
11. Ahamed M. DNA damage response to different surface chemistry of silver nanoparticles in mammalian cells / Ahamed M., Karns M., Goodson M. [et al.] – Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2008. – V. 233, № 3. – P. 404–410.
12. Foldbjerg R. Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in the human lung cancer cell line, A549 / Foldbjerg R., Dang D. A, Autrup H. // Archives of toxicology. – 2010; Режим доступу до журн.: <http://www.springerlink.com/content/2310512421216884/>
13. Asharani P. V. Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells / Asharani P. V., Low Kah Mun G., Hande M. P. [et al.] // ACS Nano. – 2009. – V. 3, № 2. – P. 279–290.
14. Chi Z. A new strategy to probe the genotoxicity of silver nanoparticles combined with cetylpyridine bromide / Chi Z., Liu R., Zhao L. [et al.] // Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc. – 2009. – V. 72, № 3. – P. 577–581.
15. Ng C. T. Current studies into the genotoxic effects of nanomaterials / Ng C. T., Li J. J., Bay B. H. [et al.] // J. Nucleic Acids. – 2010. Режим доступу до журн.: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2946614>
16. Дибкова С. М. Визначення ушкоджень ДНК наночастинками металів, перспективних для біотехнології / С. М. Дибкова, М. Є. Романько, Т. Г. Грузіна [та ін.] // Біотехнологія. – 2009. – Т. 2, № 3. – С. 80–85.
17. Чекман І. С. Наногенотоксикологія: вплив наночастинок на клітину / І. С. Чекман, М. О. Говоруха, А. М. Дорошенко // Український медичний часопис. – 2011. – № 1 (81). – С. 30–35.
18. Kim Y. S. Twenty-eight-day oral toxicity, genotoxicity, and gender-related tissue distribution of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats / Kim Y. S., Kim J. S., Cho H. S. [et al.] // Inhal. Toxicol. – 2008. – V. 20, № 6. – P. 575–583.
19. Методические разработки к практикуму по коллоидной химии / Под. ред. А. В. Перцова. – Москва: Изд-во МГУ, 1976. – 128 с.
20. Rawle A. Basic principles of particle size analysis / A. Rawle // Malvern Instruments Limited. Режим доступу до журн.: www.malvern.co.uk.
21. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
22. Прозоровский В. Б. / Прозоровский В. Б., Прозоровская М. П., Демченко В. М. // Фармакологія та токсикологія. – 1978. – Т. 41, № 4. – С. 497–502.
23. Дибкова С. М. Методичні рекомендації «Оцінка біобезпеки наноматеріалів органічної та неорганічної природи методом визначення генотоксичності лужним гель-електрофорезом ізольованих еукаріотичних клітин», затверджені Державним науково-контрольним інститутом біотехнології і штамів мікроорганізмів Міністерства аграрної політики України та Державним комітетом ветеринарної медицини України (14.05.2009, № 661) Постанова № 661 від 14.05.2009 та Постанова № 1 від 23-24 грудня 2009 р. / С. М. Дибкова, Т. Г. Грузіна, З. Р. Ульберг [та ін.] – 2010. – 24 с.
24. Didenko V. Methods in molecular biology. In situ detection of DNA damage. Methods and protocols / Edited by V. V. Didenko // Humana ress. – 2002. – V. 203. – 279 p.

25. Дибкова С. М. 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, Т. Г. Грузіна, З. Р. Ульберг, В. О. Ушкалов, А. М. Головка // Заявл. 10.09.2009; Опубл. 25.03.2010.– Бюл. № 6.– 10 с.
26. Паушева З. П. Практикум по цитологии растений / З. П. Паушева.– М.: Агропромиздат, 1988.– 272 с.
27. Прохорова М. И. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен). Учеб. пособие / Под ред. М. И. Прохоровой.– Л.: Изд-во Ленингр. Ун-та, 1982.– 272 с.

**Т. Г. Грузина, С. М. Дыбкова, А. О. Прискока, Л. С. Резниченко,
З. Р. Ульберг, И. С. Чекман**
**Исследование наночастиц серебра по критериям генотоксичности,
мутагенности и влияния на штаммы-пробионты желудочно-кишечного
тракта человека и животных**

С использованием высокопрогностичных тестов оценки потенциальных рисков применения наночастиц серебра в фармакологии показано, что синтезированные методом химической конденсации в водной среде наночастицы серебра дискретных размеров 20, 30 и 55 нм были безопасными по критериям генотоксичности, мутагенности и влиянию на штаммы-пробионты желудочно-кишечного тракта человека и животных.

Ключевые слова: нанофармакология, наночастицы серебра, генотоксичность, мутагенность, штаммы-пробионты

**T. G. Gruzina, S. M. Dybkova, A. O. Priskoka, L. S. Rieznichenko,
Z. R. Ulberg, I. S. Chekman**
**Silver nanoparticles study by criteria of genotoxicity, mutagenicity and influence
on probiont bacteria strains of human and animal gastrointestinal tract**

With using of high prognostic tests for potential risk assessment of silver nanoparticles application in pharmacology it has been shown safety by criteria of genotoxicity, mutagenicity and influence on probiont strains of human and animal gastrointestinal tract of 20, 30 and 55 nm silver nanoparticles synthesized by the method of chemical condensation in water medium.

Key words: nanopharmacology, silver nanoparticles, genotoxicity, mutagenicity, probiont strains

Надійшла: 21.12.2011 р.

Контактна особа: Прискока Андрій Олегович, аспірант, кафедра фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, просп. Перемоги, 34, м. Київ, 03057. Тел.: (67) 247-73-58.