

**I.С. Чекман**

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

## **ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НАНОМЕТАЛІВ (СРІБЛА, МІДІ, ЗАЛІЗА)**



*В оглядовій статті наведено узагальнені результати проведених досліджень, пов'язаних з вивченням фармакологічних, токсикологічних та специфічних властивостей нанометалів (срібла, заліза, міді). Встановлено, що наночастинки срібла, міді, заліза проявляють протимікробну дію. Гостра токсичність нанометалів залежить від їх природи, шляху введення, а також від статі тварин. Вплив наночастинок срібла, міді та заліза на діяльність серця та стан гемодинаміки, а також на осмотичну резистентність мембран еритроцитів має дозозалежний характер.*

*Ключові слова: наночастинки, наносрібло, наномідь, нанозалізо, властивості.*

Вітчизняні і зарубіжні вчені інтенсивно проводять дослідження по вивченню фізико-хімічних, біологічних, біохімічних, фармакологічних, токсикологічних механізмів дії нанорозмірних матеріалів. Результати таких досліджень сприятимуть прискоренню розробки нових нанопрепаратів для профілактики, діагностики і лікування різних захворювань, а також створенню сучасних економічно вигідних та екологічно безпечних нанотехнологій одержання наноструктурних матеріалів [1, 2].

Сьогодні спостерігається інтенсифікація досліджень по вивченню нових явищ, характерних для наноматеріалів: гігантський магнітний опір, ефекти розмірного квантування. Створюється нова сучасна апаратура для дослідження наночастинок розміром 0,1–100 нм (електронний мікроскоп, фазово-контрастний мікроскоп, скануючий тунельний мікроскоп та ін.).

Особливої уваги також заслуговують дослідження по вивченню токсичності наноматеріалів органічної і неорганічної природи. Токсичність наноматеріалів залежить від їх способу отриман-

ня, розмірів, структури, фізичної природи, а також біологічних структур, на які вони впливають. Перед вченими різних напрямів діяльності стоїть важливе наукове і соціальне завдання – провести ґрунтовні дослідження по вивченню можливого токсичного впливу наноструктур на живі клітини і довкілля, а також запропонувати як ефективні методи безпечної роботи з такими матеріалами, так і антидоти з метою запобігання чи зменшення негативної дії [3].

Наночастинки металів (срібла, міді, заліза) можуть бути субстанціями для створення оригінальних лікарських препаратів, високочутливих діагностичних засобів, медикаментів для лікування та профілактики багатьох інфекційних та неінфекційних захворювань [4].

Серед наноструктур металів з вираженими біоцидними властивостями найбільш вивченими є наночастинки срібла і міді, які активно застосовуються при розробці нових лікарських засобів, при створенні виробів медичного призначення, синтетичних тканин та пакувальних матеріалів з протимікробною активністю, а також при виготовленні пристроїв для знезараження води [5, 6].

Актуальність даного питання значно підвищується у зв'язку з тим, що за останні роки різко збільшилась резистентність мікроорганізмів до антибіотиків. Тому перспективними є розробка протимікробних препаратів на основі наночастинок срібла та міді.

Відомо, що наночастинки срібла є перспективним протимікробним, протизапальним та імуномодельючим агентом. У свою чергу, наночастинки міді також є потужним протимікробним агентом і можуть бути використані у створенні ефективного медикаменту для лікування інфекційних захворювань [7].

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) – найпоширеніший різновид анемії – розвивається при абсолютній чи відносній недостатності заліза, необхідного для підтримки нормального гемопоезу. Основними причинами залізодефіциту є недостатнє надходження заліза з продуктами харчування, неадекватна утилізація заліза при хронічних запальних захворюваннях, порушене всмоктування або надмірна втрата цього мікроелемента. ЗДА являє велику медико-соціальну загрозу, тому що підвищує захворюваність і смертність населення. Розробка медикаментів на основі наночастинок заліза може знайти використання при лікуванні залізодефіцитних станів [8–11].

Кафедра фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця разом з інститутами НАН України, НАМН України, а також вищими медичними закладами України проводить дослідження по вивченню

фармакологічних, токсикологічних, специфічних властивостей нанометалів (срібла, міді, заліза) з метою впровадження у медичну практику ефективних протимікробних препаратів. Кафедра співпрацює з інститутами НАН України (Інститут електрозварювання ім. Є.О. Патона, Інститут біологічної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка, Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка), НАМН України (Інститут урології, Інститут медицини праці, Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського), а також з Вінницьким національним медичним університетом, Запорізьким державним медичним університетом, Львівським національним медичним університетом ім. Данила Галицького, Одеським національним медичним університетом, Чернівецьким державним медичним університетом, Дніпропетровською медичною академією, Українською медичною стоматологічною академією та Національною медичною академією післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Ця співпраця направлена на розробку технологій отримання наночастинок металів, вивчення їх фармакологічних, токсикологічних властивостей, а також створення лікарських форм наночастинок срібла, міді, заліза.

Для впровадження у медичну практику нових препаратів суттєве значення має їх токсичність (табл. 1), тому на кафедрі проведені дослідження по вивченню гострої та підгострої токсичності цих матеріалів.

Таблиця 1

**Гостра токсичність наночастинок металів при введенні їх білим мишам внутрішньошлунковим та внутрішньовенним шляхами**

Наночастинки металів	LD50 при внутрішньовенному введенні, мг/кг		LD50 при внутрішньошлунковому введенні, мг/кг	
	Самці	Самки	Самці	Самки
Срібло (розмір 30 нм)	83,2 ± 10,9	99,9 ± 11,7	34,5 ± 3,8 (внутрішньо-черевинно)	22,1 ± 2,3 (внутрішньо-черевинно)
Мідь (розмір 20 нм)	540 ± 25	443,7 ± 53,5	2200 ± 150	1839,1 ± 210,2
Залізо (розмір 40 нм)	231,4 ± 8,1	207,5 ± 10,6	> 5000	> 5000

Як видно з таблиці, токсичність досліджуваних металів залежить від статі мишей і шляху введення наночастинок металів в їх організм.

Наступним етапом досліджень було вивчення впливу наночастинок металів при внутрішньовенному введенні на діяльність серця і стан гемодинаміки у кролів. Встановлено, що наночастинок срібла, міді та заліза мають дозозалежний ефект. В умовно терапевтичних дозах вони не викликають негативного впливу на артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, хвилинний об'єм крові, ударний об'єм крові, дебіт серця, серцевий індекс, систолічний індекс, загальний периферичний опір, робочий індекс лівого шлуночка, робочий ударний індекс лівого шлуночка. При збільшенні ж дози до токсичної відмічені показники відхиляються від норми [12].

Важливим розділом доклінічних досліджень лікарського засобу є встановлення впливу дослідної субстанції на систему крові, зокрема на здатність еритроцитів зберігати нормальні структурно-функціональні характеристики. З цією метою проводиться дослідження впливу дослідної субстанції на осмотичну резистентність мембран еритроцитів – показник, що характеризує ступінь захисту останніх від гемолізу у гіпотонічних розчинах електролітів. Такі дослідження дозволяють встановити можливі негативні впливи випробовуваної речовини на цілісність та хімічну структуру мембран еритроцитів.

Вплив наночастинок міді на осмотичну резистентність мембран еритроцитів щурів має дозозалежну природу. Починаючи з концентрації 3,75 мкг/мл спостерігається посилення гемолізу еритроцитів у гіпотонічних розчинах NaCl. При досліді впливу на осмотичну резистентність мембран еритроцитів іонної форми міді (CuSO<sub>4</sub>) вже при концентрації 1,88 мкг/мл спостерігали статистично достовірне у порівнянні з контролем посилення гемолізу, що свідчить про меншу токсичність наночастинок у порівнянні з іонною формою у даному аспекті (див. табл. 2).

Така ж закономірність відмічалася при вивченні впливу наночастинок срібла на осмотичну резистентність мембран еритроцитів щурів.

В аспекті доклінічних досліджень суттєве значення має вивчення впливу потенційних лікарських засобів на біохімічні показники крові. Тому була проведена серія досліджень по вивченню дії наночастинок металів на біохімічні показники крові щурів.

Достовірно встановлено, що активність ферментів аланінамінотрансферази і аспартамінотрансферази при введенні наночастинок срібла мишам в дозах 1,6 мг/кг, 8 мг/кг та 16 мг/кг має дозозалежний характер: зі збільшенням дози зростає активність аланінамінотрансферази і знижується активність аспартамінотрансферази. Наночастинок срібла в дозі 16 мг/кг при внутрішньовенному введенні знижують концентрації білірубину і креатиніну.

Таблиця 2

Вплив наночастинок міді на осмотичну резистентність мембран еритроцитів щурів *in vitro*

Найменування зразка	Гемолиз еритроцитів у розчинах NaCl різної концентрації, %				
	0,5 % NaCl	0,45 % NaCl	0,4 % NaCl	0,35 % NaCl	0,1 % NaCl
Контроль (n = 10)	0,55 ± 0,07	0,44 ± 0,06	10,84 ± 1,25	65,15 ± 6,88	100 ± 0
НЧМ 1 (n = 10), ρ(Cu) = 1,88 мкг/мл	0,39 ± 0,06*	1,42 ± 0,19*	13,71 ± 1,62	71,67 ± 7,88	100 ± 0
НЧМ 2 (n = 10), ρ(Cu) = 3,75 мкг/мл	1,39 ± 0,19*	4,33 ± 0,16*	30,81 ± 3,45*	68,24 ± 5,53	100 ± 0
НЧМ 3 (n = 10), ρ(Cu) = 7,50 мкг/мл	12,02 ± 0,95*	16,94 ± 1,85*	29,62 ± 3,22*	69,19 ± 7,23	100 ± 0
НЧМ 4 (n = 10), ρ(Cu) = 12,32 мкг/мл	11,19 ± 1,55*	19,78 ± 1,43*	48,77 ± 5,05*	89,18 ± 7,85*	100 ± 0

Примітка. \* – P ≤ 0,05 порівняно з контролем, НЧМ – наночастинок міді.

ніну, а при застосуванні менших доз статистичних відмінностей порівняно з контрольною групою не спостерігається.

Субстанція наночастинок заліза характеризується високою протианемічною активністю при лікуванні модельної ЗДА, більш вираженої порівняно з дією порівнюваного препарату (заліза (III) гідроксиду полімальгозного комплексу). Особливої уваги заслуговує той факт, що наночастинок заліза виявляють протианемічну активність як в умовно терапевтичній дозі, так і при 1/10 від умовно-терапевтичної дози.

Превентивне застосування нанокompозиту високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла з концентрацією 200 мкг/мл запобігає біоплівкоутворенню *P. aeruginosa*, а за умови внесення даного композиту до сформованої біоплівки в концентрації 500 мкг/мл призводить до її деградації без відновлення вихідних організованих структур. Вплив на біоплівки може бути однією з причин більш вираженої протимікробної дії наночастинок срібла.

Проведені дослідження протимікробної активності наночастинок срібла *in vitro* у відношенні до патогенних тест-штамів мікроорганізмів показали їх виражену дію (починаючи з концентрації 33,46 мкг/мл) по відношенню до штамів *Staphylococcus aureus* MRSA ATCC 43300, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 2592, *Shigella sonnei*, *Salmonella typhimurium* 144. Повне інгібування росту *Bacillus subtilis* ATCC 6633 спостерігалось при вищій концентрації наночастинок срібла (133,8 мкг/мл), що є важливим результатом, оскільки відомо, що бактерії роду *Bacillus subtilis* є компонентом нормальної мікрофлори людини [13]. Відомо, що бактерії роду *Bacillus* можуть мати резистентність до нітрату срібла, тому використовуються для біологічного синтезу наночастинок срібла. Механізм виникнення резистентності *Bacillus* до срібла остаточно не з'ясований: його пов'язують із наявністю в бактерій цього роду ферменту нітратредуктази [3].

Виражена протимікробна активність наночастинок срібла встановлена і по відношенню

до антибіотикорезистентних клінічних ізолятів: повне пригнічення росту спостерігалось для всіх штамів. Отримані результати дозволили встановити, що клінічні ізоляти, які характеризуються резистентністю до більшості антибіотиків, а саме *P. aeruginosa* та *K. ozaenae* є чутливими до наночастинок. Діаметри зон затримки росту для *P. aeruginosa* зокрема були найбільшими серед усіх досліджуваних штамів. Чутливими до наночастинок виявилися як грам-негативні бактерії родини *Enterobacteriaceae* (*K. ozaenae*, *E. aerogenes*, *C. freundii*, *E. coli*, *P. mirabilis*), так і грам-позитивний кок *S. aureus*. У перерахунку на одиницю площі поверхні поживного середовища ефективна концентрація наночастинок срібла становила 0,03–0,13 мкг/мм<sup>2</sup>. Вторинного росту в усіх зонах затримки росту мікроорганізмів не виявлено через 15 діб спостереження.

Механізм протимікробної дії наночастинок срібла досліджений недостатньо. Поширеною є думка, що вплив наночастинок пов'язаний з утворенням активних форм кисню, яке спричиняє оксидативний стрес всередині клітини [14].

Отриманий методом механосорбційної обробки нанокompозит «вискодисперсний кремнезем – кластери срібла» (ВККС) (12–18 нм) має високу антимікробну активність щодо мікроорганізмів *S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans* та *P. aeruginosa*. Виявлена найбільш висока протимікробна активність по відношенню до *E. coli*, мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) була на рівні 330 мкг/мл, а мінімальна бактерицидна концентрація – 660 мкг/мл. Встановлена в ході експерименту різна стійкість грам-негативних і грампозитивних бактерій до наночастинок срібла, які входять до складу нанокompозиту ВККС, залежить від особливостей будови мікробної клітини, фізико-хімічних процесів, що відбуваються при взаємодії наночастинок з клітиною, та інших причин, які вимагають подальшого вивчення.

При оцінці сорбційних властивостей, особливо по відношенню до низько- і середньмолекулярних сполук, композит високодисперсно-

го кремнезему та наночастинок срібла показав найкращі результати (у порівнянні з вугіллям активованим, Сорбексом та Силіксом), – 280 мг/г. Дослідження сорбційних властивостей ВККС показали, що при вихідній концентрації метиленового синього 10 мг/мл усі досліджувані речовини зв'язують дану речовину: вугілля активоване – 130 мг/г; Сорбекс – 110 мг/г; Силікс – 45 мг/г; композит високодисперсного кремнезему та наночастинок срібла – 280 мг/г.

При проведенні доклінічних досліджень потенційних лікарських засобів суттєве значення має розробка лікарських форм. Спільними дослідженнями Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика та Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця розроблені технології отримання лікарських форм наночастинок срібла і міді для місцевого, перорального та внутрішньовенного застосування.

Таким чином, проведеними дослідженнями встановлено, що наночастинки срібла, міді і заліза проявляють протимікробну дію, що обумовлює можливість їх застосування для лікування інфекційних захворювань. Гостра токсичність нанометалів залежить від їх природи, а також від статі тварин. Вплив на діяльність серця та стан гемодинаміки, а також на осмотичну резистентність мембран еритроцитів має дозозалежний характер.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Волков С.В., Ковальчук С.П., Генко В.М., Решетняк О.В. Нанохімія. Наносистеми. Наноматеріали. – К.: Наук. думка, 2008. – 422 с.
2. Чекман І.С., Ульберг З.Р., Маланчук В.О. та ін. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація. – К.: Поліграф плюс, 2012. – 328 с.
3. *Наноматеріали* и нанокompозиты в медицине, биологии, экологии / Под ред. А.П. Шпака, В.Ф. Чехуна. – К.: Наук. думка, 2011. – 444 с.
4. Чекман І.С. Нанофармакологія / І.С. Чекман. – К.: Задруга, 2011. – 424 с.
5. Gang L., Xiaohong L., Zhijun Z. (2011) Preparation methods of copper nanomaterials. *Prog. Chem.*, 23: 1644–1656.
6. Giannossa L.C., Longano D., Ditaranto N. et al. Metal nanoantimicrobials for textile applications // *Nanotechnol. Rev.* – 2013. – № 2(3). – P. 307–331.
7. Chekman I.S., Ulberg Z.R., Gorchakova N.O. et al. The prospects of medical application of metal-based nanoparticles and nanomaterials // *Lik. Sprava.* – 2011. – № 1–2. – P. 3–21.
8. *Anaemia in low-income and middle-income countries* / Y. Balarajan, U. Ramakrishnan, E. Ozaltin [et al.] // *Lancet.* – 2011. – V. 378, № 9809. – P. 2123–2135.
9. *Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia* / Ed. by B. de Benoist, E. McLaren, I. Egli and M. Cogswell. – 2008. – 48 p.
10. *Iron Deficiency Anemia. Assessment prevention and control. A Guide for Programme Managers.* – Geneva: WHO, 2001. – 114 p.
11. Nissenson A.R. Anemia: not just an innocent bystander? / A.R. Nissenson, L.T. Goodnough, R.W. Dubois // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – V. 163, № 12. – P. 1400–1404.
12. Сімонов П.В. Вплив колоїдного розчину наночастинок міді на діяльність серця та показники системної гемодинаміки у кролів // *Лікарська справа.* – 2013. – № 5. – С. 110–115.
13. Hong H.A., Khaneja, R., Tam, N. et al. // *Research in Microbiology.* – 2009. – V. 160, № 2. – P. 134–143.
14. Banerjee M., Mallick S., Paul A. et al. Heightened reactive oxygen species generation in the antimicrobial activity of a three component iodinated chitosan-silver nanoparticle composite // *Langmuir.* – 2010. – V. 26, № 8. – P. 5901–5908.

И.С. Чекман

Национальный медицинский университет  
им. А.А. Богомольца, Киев

#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НАНОМЕТАЛЛОВ (СЕРЕБРА, МЕДИ, ЖЕЛЕЗА)

В обзорной статье представлены обобщенные результаты проведенных исследований, связанных с изучением фармакологических, токсикологических и специфических свойств нанометаллов (серебра, железа, меди). Установлено, что наночастицы серебра, меди, железа проявляют противомикробное действие. Острая токсичность нанометаллов зависит от их природы, пути введения, а также от пола животных. Влияние наночастиц серебра, меди и железа на деятельность сердца и состояние гемодинамики, а также на осмотическую резистентность мембран эритроцитов имеет дозозависимый характер.

*Ключевые слова:* наночастицы, наносеребро, наномедь, наножелезо, свойства.

*I.S. Chekman*

O.O. Bogomolets National Medical University,  
Kyiv, Ukraine

**PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF  
NANOMETALS (SILVER, COPPER, IRON)**

The article summarizes the results of studies on the pharmacological, toxicological and specific properties of nanometals (silver, iron, copper). It is established that nanopar-

ticles of silver, copper, iron exhibit antimicrobial action. Acute toxicity of nanometals depends on their nature, administration route and animal sex. Effects on heart activity and hemodynamic status as well as erythrocyte osmotic fragility have dose-dependent nature.

*Key words:* nanoparticles, nanosilver, nanocopper, nanoiron, properties.

Стаття надійшла до редакції 19.12.14

---

**НАДАННЯ ДОПОМОГИ У ПІДГОТОВЦІ ПРОЕКТІВ  
ДО КОНКУРСІВ ПРОГРАМИ ГОРИЗОНТ 2020 ЗА НАПРЯМКОМ ІКТ**

Єврокомісія 15 жовтня 2014 року оголосила новий конкурс програми Горизонт 2020 у сфері ІКТ з кінцевим терміном подання проектів до 14 квітня 2015 року. Плановий бюджет конкурсу складає 583 млн. євро. Інформація про конкурс розміщена на Порталі учасників за посиланням: [http://ec.europa.eu/research/participants/portal/desktop/en/opportunities/h2020/calls/h2020-ict-2015.html?utm\\_source=dlvr.it&utm\\_medium=twitter](http://ec.europa.eu/research/participants/portal/desktop/en/opportunities/h2020/calls/h2020-ict-2015.html?utm_source=dlvr.it&utm_medium=twitter).

Одним із важливих чинників успіху у конкурсі є наявність зарубіжних партнерів та спроможність українських організацій ефективно використовувати наявні інструменти для поширення інформації про свій науково-технічний потенціал у середовищі європейських організацій. Українським ІКТ-організаціям пропонується використовувати наступні інструменти для системної роботи з пошуку партнерів та підготовки проектів:

Формування профілів потенціальних партнерів від України у кластері підтримуючих проектів EAST-HORIZON та EECA-2-HORIZON. Уже запущено спільний портал цих проектів (<http://www.eeca-ict.eu>). Портал містить також матеріали попередніх проектів у сфері ІКТ. В рамках проектів EECA-2-HORIZON та EAST-HORIZON було уже надано підтримку 8-и представникам від України. У 2015 році планується підтримка участі українських експертів у ряді європейських ІКТ-заходах.

**Набуття членства у Європейських ІКТ-технологічних платформах**

Ви можете стати членами європейських технологічних платформ без сплати організаційних внесків та членських внесків. Перелік платформ: NEM, <http://www.nem-initiative.org>; NESSI, <http://www.nessi-europe.com>; Net!works, <http://www.networks-etp.eu>; ETP4HPC, <http://www.etp4hpc.eu>; Photonics21, <http://www.photonics21.org>. Використання сервісів проекту Ideal-ist (<http://www.ideal-ist.eu>).

За матеріалами сайту <http://cstei.lviv.ua>