

ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ТОКСИКОЛОГІЯ

УДК 636.7.09:616.993.19:615.284

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИГЕЛЬМІНТНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 7-ЗАМІЩЕНИХ-8-N-МЕТИЛПІПЕРАЗИНО-3-МЕТИЛКСАНТИНУ

М. Г. Пономаренко, аспірант

В. І. Корнієнко, д.біол.н., доцент

О. В. Пономаренко, к.вет.н., ст.н.сп.

О. В. Ладогубець, к.біол.н., доцент

І. В. Гаркуша, к.вет.н., асистент

К. А. Дученко, асистент

Харківська державна зооветеринарна академія

Б. А. Самура, д.фарм.н., професор

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

М. І. Романенко, д.фарм.н., професор

Запорізький державний медичний університет

Встановлено антигельмінтна активність вперше синтезованих похідних 7-заміщених-8-N-метилпіперазино-3-метилксантину на собаках, хворих на токсокароз, анкілостоматидози та трихуроз. Одноразове пероральне застосування сполуки 5 [7-(3-хлорбутилен-2-ил-1-)-8-N-метилпіперазино-3-метилксантину] в дозі 45,0 мг/кг при ураженні тварин на анкілостоматидози та токсокароз було більш високоефективним. Екстенсефективність становила 90 %, інтенсефективність, відповідно, 97,5 % та 95,4 %, що можна порівняти з аналогічними показниками при використанні піперазину адипінату.

Ключові слова: похідні 7-заміщених-8-N-метилпіперазино-3-метилксантину, піперазин адипінат, антигельмінтики, собаки, токсокароз, анкілостоматидози, трихуроз.

Аналіз основних досліджень і публікацій. Зростання захворюваності собак на гельмінтози є однією з актуальних проблем ветеринарної паразитології. Безпосередній контакт тварин та власників зі своїми собаками, недотримання правил особистої гігієни впливає на збільшення захворюваності людей на гельмінтози [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Використання антигельмінтиків остається одним із ефективних методів боротьби з гельмінтами [7]. На сучасному етапі ця лікарська група ветеринарних засобів нараховує сотні комерційних форм. Проте, перелік активно діючих фармакологічних речовин (АДФР) цих препаратів обмежений декількома десятками високоефективних і відносно безпечних сполук різної хімічної природи. У зв'язку з цим, постійно зростає необхідність пошуку нових більш ефективних і безпечних АДФР для проведення лікування та профілактики гельмінтозних захворювань як тварин, так і людини. Нашу увагу привернули вперше синтезовані гетероциклічні похідні 7-заміщених-8-N-метилпіперазино-3-метилксантину.

Мета роботи. Дослідження антигельмінтної активності вперше синтезованих похідних 7-заміщених-8-N-метилпіперазино-3-метилксантину.

Матеріали і методи досліджень. Об'єктом дослідження були похідні 7-заміщених-8-N-метилпіперазино-3-метилксантину (сполуки 1-7), синтез яких здійснено на кафедрі біологічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом доктора фармацев-

тичних наук, професора Романенка М.І.

Антигельмінтну активність похідних 7-заміщених-8-N-метилпіперазино-3-метилксантину вивчали в порівняльному аспекті згідно існуючих методичних документів [8].

Вивчення антигельмінтної активності 7-заміщених-8-N-метилпіперазино-3-метилксантинупроведено на кафедрі біологічної хімії Запорізького державного медичного університету, на базі комунального підприємства «Центр поводження з тваринами» м. Харківта на кафедрах фармакології і паразитології Харківської державної зооветеринарної академії.

Скринінг досліджуваних сполук проводили на собаках, спонтанно інвазованих токсокарами, анкілостоматидами та трихурисами. Діагноз щодо ураження собак на вказані гельмінтози ставили комплексно. Враховували дані епізоотології (поширення, екстенсивність та інтенсивність інвазій у собак різного віку), клінічні ознаки, дані лабораторних копроскопічних, гельмінтоовоскопічних досліджень за методом Фюллеборна з підрахунком кількості яєць в 4-х краплях ($\times 80$). Від кожної собаки проби фекалій відбирали та досліджували індивідуально.

Для оцінки ефективності синтезованих похідних і виявлення їх антигельмінтної активності визначали кількість яєць гельмінтів в фекаліях дослідних тварин до лікування та у процесі лікування протягом 3-5 діб, в порівнянні з вихідними показниками зникнення яєць в фекаліях тварин після лікування.

Ефективність препаратів визначали за двома показниками:

1. Екстенсефективність (ЕЕ) – облік кількості або відсоток тварин, що повністю звільнились від гельмінтів.

2. Інтенсефективність (ІЕ) – облік кількості яєць в пробі після дегельмінтизації.

$IE = 100 (K - O) : K$, де:

K – кількість яєць в пробі до дегельмінтизації.

O – кількість яєць в пробі після дегельмінтизації.

За період проведення експерименту було використано 85 безпородних собак та метисів різних порід, віком від 3 місяців до 4 років. Приведені результати вказували, що інтенсивність інвазії у собак на токсокароз, анкілостоматидози та трихуроз була різною. У пробах фекалій обстежених собак виявили від 8 до 34 яєць токсокар, анкілостоматид та трихурисів.

При спостереженні за тваринами звертали увагу на поведінкові реакції, нервово-м'язову збудливість, стан шерстяного покриву, зміну маси тіла, характер виділень і тривалість життя. У багатьох тварин спостерігали клінічні прояви хвороб: пригнічення, відсутність апетиту, пронос, блідість слизових оболонок.

З метою проведення дослідів усі тварини були розділені на 9 груп, по 5 собак у кожній групі (8 дослідних, 1 контрольна).

Для скринінгу використовували синтезовані сполуки з визначеними показниками токсичності при введенні зростаючих дозах внутрішньо-шлунково (ЛД₁₆, ЛД₅₀, ЛД₈₄), розраховані по Кьорберу для нелінійних білих мишей. Досліджували речовини 7-заміщених-8-N-

метилпіперазино-3-метилксантину (сполуки 1-7) вводили одноразово перорально в дозі 0,1 ЛД₅₀ в період ранкової годівлі, додаючи в корм (каші з м'ясом, овочево-м'ясні суміші тощо). Тваринам 8 групи задавали піперазину адипінат, згідно інструкції – 52,0 мг/кг (АДФР). Тваринам контрольній групі препарати не застосовували.

Результати власних досліджень. При аналізі результатів проведених досліджень антигельмінтної активності похідних 7-заміщених-8-N-метилпіперазино-3-метилксантину (таблиця 1) встановлено, що всі синтезовані речовини мають антигельмінтні властивості щодо кишкових нематодозів собак.

У першій групі, за використання сполуки γ-2446: ЕЕ лікування тварин за токсокарозу та анкілостоматидозів, складала 90 %, ІЕ, відповідно 90,6 % та 87,3%.

Другу групу тварин лікували сполукою γ-2447. ЕЕ за токсокарозу та трихурозу складала 80 %, ІЕ, відповідно 87,5 % і 75,0 %.

Лікування собак третьої дослідної групи сполукою 3 (γ-2456) показало, що ЕЕ за токсокарозу складала 90 %, ІЕ – 94,3 %. Ефективність сполуки у собак, хворих на анкілостоматидоз, була, відповідно, 80,0 % та 87,5 %.

Як бачимо з даних таблиці 1, при використанні сполуки 4 (γ-2658), з метою лікування собак, хворих на анкілостоматидози та трихуроз, отримано наступні показники: ЕЕ складала 80 %, ІЕ – 81,4 % та 80,1 %, відповідно.

Лікування собак п'ятої дослідної групи сполукою γ-2462: ЕЕ за анкілостоматидозів та токсокарозу виявилася у межах 90 %, ІЕ – 97,5 % за токсокарозу, за анкілостоматидозів – 95,4 %.

Таблиця 1

Антигельмінтна активність 7-заміщених-8-N-метилпіперазино-3-метилксантину

№	Шифр сполуки	Нематодози	Ступінь інвазії до лікування (кількість яєць в 4-х краплях)	Доза, мг/кг	Ступінь інвазії після лікування (кількість яєць в 4-х краплях)	Антигельмінтна активність	
						ЕЕ, %	ІЕ, %
1	γ-2446	токсокароз	27,6±2,2	36,5	2,6±0,31*	90	90,6
		анкілостоматидози	10,4±0,9		3,4±0,2*	90	87,3
2	γ-2447	токсокароз	25,7±1,6	26,5	3,2±0,61*	80	87,5
		трихуроз	8,0±1,7		2,0±0,27*	80	75,0
3	γ-2456	токсокароз	26,4±1,9	22,5	1,5±0,19	90	94,3
		анкілостоматидози	11,2±1,5		1,4±0,15	80	87,5
4	γ-2458	анкілостоматидози	10,8±1,2	65,1	3,2±0,42*	80	81,4
		трихуроз	7,1±1,1		1,7±1,1*	80	80,1
5	γ-2462	анкілостоматидози	11,2±1,2	45,0	0,7±0,13	90	97,5
		токсокароз	23,6±1,2		0,6±0,11	90	95,4
6	γ-2481	трихуроз	9,6±0,7	73,6	1,5±0,17*	80	84,4
		анкілостоматидози	8,2±0,8		2,2±0,8*	70	73,2
7	γ-2493	анкілостоматидози	11,0±1,2	5,18	2,5±0,12*	70	77,3
		токсокароз	14,8±1,9		0,9±0,13*	90	95,9
8	Піперазину адипінат	анкілостоматидози	11,2±1,6	52,0	0,8±0,11*	90	92,9
		токсокароз	27,8±2,1		27,8±2,2	–	–
9	Контрольна група	анкілостоматидози	12,2±1,8	–	13,0±1,9	–	–
		токсокароз	–		–	–	–

Примітка: * – $p < 0,05$ вірогідно стосовно контролю.

Ефективність сполуки 6 (6 група) за трихурозу собак становила: ЕЕ – 90 %, ІЕ – 84,5 %.

У сьомій групі, за використання сполуки γ-

2493, ЕЕ лікування собак за токсокарозу та анкілостоматидозів, складала 70 %, ІЕ, відповідно, 73,2 % та 77,3 %.

При лікуванні собак восьмої дослідної групи піперазином адипінатом ЕЕ за токсокарозу та анкілостоматидозів виявилася у межах 90 %, ІЕ, відповідно, 95,9 % та 92,9 %.

Ураженість контрольної групи тварин складала: екстенсивність інвазій серед п'яти собак – 100 %, інтенсивність: за токсокарозу $27,8 \pm 2,1$ та анкілостоматидозів – $12,2 \pm 1,8$ яєць у 4 краплях поля зору мікроскопу. Ураженість не змінювалась до кінця досліду.

Таким чином, за результатами проведених досліджень, встановлено, що усі похідні 7-заміщені-8-N-метилпіперазино-3-метилксантину мали антигельмінтну активність за вивчених нематодозів собак. За результатами попередніх досліджень встановлено, що препарати цієї групи, у вказаних дозах – 5,18-73,6 мг/кг не мають анальгетичної та токсичної активності, однак мають виражену протизапальну дію [9].

Висновки. 1. При одноразовому застосу-

ванні, всі досліджені похідні 7-заміщені-8-N-метилпіперазино-3-метилксантину виявили антигельмінтну активність за лікування собак, хворих на токсокароз, анкілостоматидоз та трихуроз.

2. Одноразове пероральне застосування сполуки 5 [7-(3-хлорбутилен-2-ил-1-)-8-N-метилпіперазино-3-метилксантину] в дозі 45,0 мг/кг при ураженні тварин на анкілостоматидозі та токсокароз було більш високоефективним. Екстенсивність становила 90 %, а інтенсивність, відповідно, 97,5 % та 95,4 %, що можна порівняти з аналогічними показниками при використанні піперазину адипінату.

Перспективи подальших досліджень.

Похідні 7-заміщені-8-N-метилпіперазино-3-метилксантину є перспективною групою речовин для подальшого синтезу та проведення фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі ефективного та малотоксичного антигельмінтного засобу.

Список використаної літератури:

1. Белик Ю. И. Паразитозы собак (эпизоотическая ситуация, патоморфологические изменения и меры борьбы) в г. Ставрополе : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. вет. наук / Ю. И. Белик – Ставрополь, 2009. – 20 с.
2. Луценко Л. И. Пути заражения собак токсокарами (эпизоотологические данные, патогенез и гельминтовооскопия при токсокарозе собак / Л. И. Луценко, Ю. А. Приходько // Проблемы ветеринарного обслуживания мелких домашних животных. – К., 1998. – С. 23-26.
3. Пономаренко В. Я. Ураженість бродячих собак збудниками паразитарних хвороб (повідомлення 1) / В. Я. Пономаренко, О. В. Федорова, В. С. Булавина // Проблеми зооінженерії та вет. медицини: зб. наук. праць ХДЗВА. – Харків, 2008 – Вип. 18 (43). – Ч. 2, Т. 2. – С. 86-91.
4. Пономаренко В. Я. Поширення гельмінтозів серед безпритульних собак (повідомлення 2) / В. Я. Пономаренко, О. В. Федорова // Проблеми зооінженерії та вет. медицини. : зб. наук. праць ХДЗВА. – Харків, 2009. – Вип. 19 (44). – Ч. 2, Т. 1. - С. 219-224.
5. Пономаренко В. Я. Ураження безпритульних собак паразитами – ветеринарно-медична і соціальна проблема суспільства України / В. Я. Пономаренко, О. В. Федорова, В. С. Булавина // Проблеми зооінженерії та вет. медицини : зб. наук. праць ХДЗВА. – Харків, 2012. – Вип. 25. – Ч. 2, Т. 1. – С. 318-322.
6. Ятусевич, А. И. Гельминтозы собак и меры борьбы с ними : методические рекомендации / А. И. Ятусевич, Н. Ф. Карасев, А. М. Субботина [и др.]. – Витебск, 2001. – 18 с.
7. Березовский А. В. Розробка та впровадження у виробництво протипаразитарних препаратів / А. В. Березовский, В. Ф. Галат // Ефективне тваринництво. – 2006. – № 1. – С. 34-38.
8. Астафьев Б. А. Методические указания по изучению антигельминтной активности фармакологических веществ / Б. А. Астафьев, М. Н. Лебедева, Т. А. Гуськова [и др.] // Руководство по изучению новых фармакологических веществ. – М., 2000. – С. 309-318.
9. Дослідження гострої токсичності, анальгетичної і протизапальної активності нових похідних 7-заміщених 8-п-метилпіперазино-3-метилксантину / М. Г. Пономаренко, В. І. Корнієнко, О. В. Ладогубец [та ін.] // Науково-технічний бюлетень НДЦ біобезпеки та екологічного контролю ресурсів АПК Дніпропетровського ДАЕУ. – Дніпропетровськ, 2016. – Т. 4, № 3. – С. 19-23.

References:

1. Belik J. I. Parazitozysobak (epizootičeskajasituacija, patomorfolohičeskiesizmenenijaimeriborby) v h. Stavropole : avtoref. dis. nasoiskanienuč. stepenikand. vet nauk. – J. I. Belik. – Stavropol', 2009. – 20 s.
2. Lucenko L. I. Putizaraženijasobaktoksokarami (epizootičeskiedannye, patohenezihel'mintoovoskopijapritoksokarozesobak / L. I. Lucenko, Y. A. Prihod'ko // Problemyveterinarnohoobsluživanijamelkichdomashnih žyvoťnyh. – K., 1998. – S. 23-26.
3. Ponomarenko V. Y. Uraženist' brodjačyhsobakzbudnykamipazitarnychchvorob (povidomlennja 2) / V. Y. Ponomarenko, O. V. Fedorova, V. S. Bulavina // Problemyzooiņženerii tavet. mediciny : zb. nauk. ;prac' CHDZVA. – Charkiv., 2008. – Vyp. 18 (43). – Ch. 2, T. 2. – S. 86-91.
4. Ponomarenko V. Y. Poshyrnñjahel'mintozivseredbezprytul'nychsobak (povidomlennja 3). – V. Y. Ponomarenko, O. V. Fedorova // Problemyzooiņženerii tavet. mediciny : zb. nauk. ;prac' CHDZVA. – Char-

kiv., 2009. – Vyp. 19 (44). – Ch.2, T. 1. – S. 219-224.

5. Ponomarenko V. Y. Uražennyabezpritul'nych sobak parazitozamy – veterinarno-medičnaisocia'lnaproblemasuspil'stva Ukraïny / V. Y. Ponomarenko, O. V. Fedorova, V. S. Bulavina // Problemy zooinženerii tavet. medicyny : zb. nauk. ; prac' CHDZVA. – Charkiv., 2012. – Vyp. 25. – Ch. 2, T. 1. – S. 318-322.

6. Jatusevyč A. Y. Hel'mintozy sobak i mery bor'by s nimi : metodičeskie rekomendacii / A. Y. Jatusevyč, N. F. Karasev, A. M. Subbotina [i dr.]. – Vitebsk, 2001. – 18 s.

7. Berezovskij A. V. Rozrobka ta vprovadžennja u vurobnyctvo protyparazytarnych preparative / A. V. Berezovskij, V. F. Halat // Efektyvne tvarynnyctvo. – 2006. – # 1. – S. 34-38.

8. Astaf'ev B. A. Metodičeskie ukazanija po izučeniju antihel'mintnoj aktivnosti farmakolohičeskich veshestv. – B. A. Astaf'ev, M. N. Lebedeva, T. A. Hus'kova [i dr.] // Rukovodstvo po izučeniju novych farmakolohičeskich veshestv. – M., 2000. – S. 309-318.

9. Doslidžennja hostroi toksyčnosti, analhetyčnoï i protyzupal'noï aktyvnosti novych pochidnych 7-zamishenyh-8-n-metyl piperazyno-3-metylksantynu / M. H. Ponomarenko, V. I. Kornienko, O. V. Ladohubec [ta in.] // Naukovo-techničnyj bjuleten' NDC biobezpeky ta ekolohičnogo kontrolju resursiv APK Dnipropetrovs'koho DAEU. – Dnipropetrovs'k, 2016. – T. 4, # 3. – S. 19-23.

Пономаренко Н.Г., Корниенко В.И., Пономаренко О.В., Ладогубец Е.В., Гаркуша И.В., Дученко Е.А., Самура Б.А., Романенко Н.И. Исследование антигельминтной активности 7-замещенных-8-N-метилпиперазино-3-метилксантина.

Установлено антигельминтная активность впервые синтезированных производных 7-замещенных-8-N-метилпиперазино-3-метилксантина на собаках, больных токсокарозом, анкилостоматидозами и трихурозом. Одноразовое пероральное применение соединения 5 [7 - (3-хлорбутилен-2-ил-1-) - 8 - N-метилпиперазино-3-метилксантин] в дозе 45,0 мг/кг на животных, пораженных анкилостоматидозами и токсокарозом, было более высокоэффективным. Экстенсэффektivность была 90 %, интенсэффektivность, соответственно, 97,5 % и 95,4 %, что можно сравнить с аналогичными показателями при использовании пиперазина адипината.

Ключевые слова: производные 7-замещенных-8-N-метилпиперазино-3-метилксантина, пиперазин адипинат, антигельминтики, собаки, токсокароз, анкилостоматидозы, трихуроз.

Ponomarenko M.G., Kornienko V.I., Ponomarenko O.V., Ladogubets E.V., Garkycha I.V., Duchenko E.A., Samura B.A., Romanenko M.I. Research antihelminthes activity of derivatives 7-deputized-8-N-methylpiperazinum-3-methylksantinum.

One of effective methods of fight against helminthes are use of modern antigelmintics. On the modern stage this medical group of veterinary facilities counts hundreds of commercial forms. However, limited a list of actively operating pharmacological matters (AOPhM) of these preparations is a few ten of high-efficiency and in relation to safe connections of different chemical nature. In this connection, constantly the necessity of search of new more effective and safe AOPhM for treatment and prophylaxis of gelminthoses diseases of both animals and human.

By us were investigational derivatives of 7-deputized-8-n-methylpiperazinum-3-methylpilsksantinum (connections 1-7), the synthesis of which is carried out on the department of biological chemistry of the Zaporozh'e state medical university under the direction of doctor of pharmaceutical sciences, professor Romanenko M.I.

Skrying of the probed connections was conducted on dogs, spontaneously infested tocsocara, ancylostomatidae and trichuris. Defeat of dogs on the indicated helminthoses it was diagnosed complex. These epizootologies took into account, (distribution, extensiveness and intensity of invasions, for dogs different age) clinical signs, information of laboratory coproscopic, gelminthoovockopic researches after the method of Fyulleborna with the count of amount of eggs in 4th drops ($\times 80$). From each the dogs of test of feces, took away.

For period of experimenti was used 85 of dogs and mongrels of different breeds, different age - from 3-monthly to 4 years. The resulted specified that intensity of invasion for dogs on tocsocarosis, ancylostomatidoses, and trichurosis was different. In the tests of feces of the inspected dogs found out from 8 to 34 eggs of tocsocara, ancylostomatidae and trichuris.

As a result of the conducted researches, it is set that all derivatives of 7-deputized-8-n-methylpiperazinum-3-methylksantinum had activity of antihelminthes at the studied nematodosis of dogs. It is set as a result of previous researches, that preparations of this group, in the indicated doses – 5,18 - 73,6 mg/kg does not have sharp analgetics and toxic activity, however have the expressed antiinflammatory.

Derivatives of 7-deputized-8-N-methylpiperazinum-3-methylpilsksantinum are the perspective group of matters for a subsequent synthesis and to the of pharmacological skrying with the purpose of creation on their basis of effective and low-toxic mean of antihelminthes.

Keywords: derivatives of 7-deputized-8-N-methylpiperazinum-3-methylksantinum, piperazinum of adipinate, antigelminthics, dogs, tocsocarosis, ancylostomatidoses, trichurosis.

Дата надходження до редакції: 26.01.2017 р.
Рецензент: д.вет.н., професор Березовський А.В.

УДК 619:615.916.1:577.1:620.3:636.9

ВИЗНАЧЕННЯ ПАРАМЕТРІВ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ НАНОКОМПОЗИТУ МЕТАЛІВ (Ag, Cu, Fe, ДВООКИС Mn) НА БІЛИХ ЩУРАХ ЗА УМОВ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОГО ВВЕДЕННЯ

О. Л. Оробченко, к.вет.н., с.н.с.

ННЦ «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»

У статті наведені дані щодо параметрів гострої токсичності наноконкомпозиту металів (Ag, Cu, Fe і двоокис Mn) на білих щурах. Установлено, що внутрішньошлункове введення щурам-самцям ($n=6$) дослідного зразка наноконкомпозиту металів у дозах: I група – 0,3; II – 1,0; III – 4,0; IV – 8,0; V – 12,0 і VI – 24,0 мг/кг маси тіла за металами не викликало загибелі тварин протягом 14 діб спостереження. У щурів (евтаназованих на 15 добу після введення НкМе) патологоанатомічна картина не відрізнялася від такої у контролі, виключення складало відмічений більш темний колір печінки у щурів II-VI дослідних груп і світлий колір нирок – у щурів V-VI груп. Максимальна (фізіологічно можлива) введена внутрішньошлунково доза НкМе для щурів-самців становила 24,0 мг/кг маси тіла і не викликала у тварин ознак гострого отруєння, що свідчить про неможливість розрахунку LD_{50} .

Ключові слова: гостра токсичність, щури-самці, доза, внутрішньошлункове введення, наноконкомпозит металів.

Постановка проблеми в загальному вигляді. Швидкий розвиток нанотехнологій супроводжується підвищенням рівня дії наночастинок на біологічні об'єкти, при цьому інформації щодо їх потенційної безпечності недостатньо і серед дослідників єдині думки щодо шкідливості нанорозмірних препаратів немає [1]. Не дивлячись на це, нанотехнології знаходять все більше застосування практично у всіх галузях сільськогосподарства [2, 3]. Так, на основі наночастинок Ag, Cu, Fe і двоокису Mn, синтезованих в Інституті біологічної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України і наданих для досліджень, нами розроблено наноконкомпозит металів (НкМе) [4], як потенційний компонент біопрепаратів і кормових добавок для тварин. Оскільки однією з вимог застосування ветеринарних препаратів на продуктивних тваринах є проведення доклінічних досліджень, то першим етапом стало вивчення впливу есенційних неорганічних елементів (Ag, Cu, Fe, Mn) у нанорозмірній формі на організм лабораторних тварин. Тому, **метою** нашого дослідження стало вивчення параметрів гострої токсичності наноконкомпозиту (Ag, Cu, Fe, двоокис Mn) на білих щурах за умов внутрішньошлункового введення.

Матеріали і методи досліджень. У роботі використовували дослідні зразки наступних наночастинок металів: Аргентуму (вихідна концентрація – 86,4 мкг/см³ за металом, середнього розміру (~31,5±0,9) нм), Феруму (вихідна концентрація – 3174,0 мкг/см³, середнього розміру (~100,0±10,0) нм), двоокису Мангану (вихідна концентрація – 2785,0 мкг/см³, середнього розміру (~50,0±3,0) нм), Купруму (вихідна концентрація – 2678,0 мкг/см³, середнього розміру (~70,0±4,0) нм) відповідно. На основі яких було

виготовлено експериментальний зразок НкМе, що містив колоїдні дисперсії наночастинок Аргентуму, Купруму, Феруму і двоокису Мангану. Вихідна концентрація елементів у отриманих колоїдах складала 100 мкг/см³ за металом відповідно.

За умов віварію ННЦ «ІЕКВМ» проведено наступний експеримент: за принципом аналогів було сформовано 6 дослідних груп щурів-самців, яким НкМе вводили в дозах 0,3; 1,0; 4,0; 8,0; 12,0 і 24,0 мг/кг маси тіла за металами перорально з використанням зонду. Введення НкМе в дозах 8,0; 12,0 і 24,0 мг/кг проводили після концентрування НкМе шляхом випарювання за температури 150° С. Щурам контрольної групи за аналогічним регламентом вводили дистильовану воду. За клінічним станом дослідних тварин спостерігали упродовж 14 діб, відмічаючи появу та розвиток клінічних ознак отруєння, строки загибелі або відновлення до фізіологічної норми. Під час клінічного обстеження щурів звертали увагу на поведінку, реакцію на зовнішні подразники, наявність апетиту, стан шкіри, колір слизових оболонок, частоту дихання та дефекації, зміни кольору та консистенції фекалій тощо [5]. Після загибелі (діагностичного забою) лабораторних тварин проводили патологоанатомічний розтин [6]. Експериментальні дослідження на лабораторних тваринах були проведені з урахуванням основних принципів біоетики, норм утримання, догляду та годівлі (Страсбург, 1986).

Результати власних досліджень та їх обговорення. Клінічні спостереження показали, що внутрішньошлункове введення щурам-самцям ($n=6$) дослідного зразка НкМе у дозах: I група – 0,3; II – 1,0; III – 4,0; IV – 8,0; V – 12,0 і VI – 24,0 мг/кг маси тіла за металами не викликало