

**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 наноконструкції металів (Ag, Cu, Fe і двоокис Mn) на білих щурах. Установлено, що внутрішньошлункове введення щурам-самцям ( $n=6$ ) дослідного зразка наноконструкції 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, наноконструкція металів.

**Постановка проблеми в загальному вигляді.** Швидкий розвиток нанотехнологій супроводжується підвищенням рівня дії наночасток 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 наночасток Ag, Cu, Fe і двоокису Mn, синтезованих в Інституті біологічної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України і наданих для досліджень, нами розроблено наноконструкція 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 наноконструкції металів (Ag, Cu, Fe, двоокис Mn) на білих щурах за умов внутрішньошлункового введення.

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

виготовлено експериментальний зразок НкМе, що містив колоїдні дисперсії наночасток Аргентуму, Купруму, Феруму і двоокису Мангану. Вихідна концентрація елементів у отриманих колоїдах складала 100 мкг/см<sup>3</sup> 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

загибелі тварин протягом 14 діб спостереження.

На 1-шу добу після введення відмічали зменшення споживання води щурами III-VI дослідних груп. При цьому поїдання корму щурами в III групі не відрізнялось від такого у контрольній групі, тоді як у IV-V дослідних групах воно було приблизно на 25 % та 50 % нижчим за контроль, у VI дослідній групі протягом першої доби реєстрували відмову від корму і підвищення сечовиділення. На 2-гу добу після введення препаратів зміни споживання корму спостерігали лише у VI дослідній групі: воно приблизно на 25 % було нижчим за контроль, також на даному терміні дослідження фіксували підвищення споживання води щурами I-II дослідних груп. Починаючи з 3-ої доби споживання корму і води нормалізувалося і було однаковим у всіх групах до завершення дослідження. На нашу думку дані ефекти пов'язані з надходженням НкМе в організм щурів III-VI дослідних груп (так як тварини отримували від 5,0 до 8,0 см<sup>3</sup> препарату шляхом почергового введення) і є компенсаторною відповіддю організму на надмірне введення препарату.

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<sub>50</sub>. Тобто, виходячи з отриманих даних для речовин, LD<sub>50</sub> яких не можна визначити, необхідно проводити додаткові біохімічні, фізіологічні і морфологічні дослідження в субгострих чи хронічних експериментах.

Оскільки доза НкМе 0,3 мг/кг маси тіла не чинила негативного впливу на організм щурів (за клінічними і патологоанатомічними змінами) її було визначено як біотичну.

**Висновок.** Під час визначення параметрів гострої токсичності 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<sub>50</sub>.

**Перспективи подальших досліджень.** Провести дослідження впливу наночасток металів на організм лабораторних тварин в умовах субгострого токсикологічного експерименту.

#### **Список використаної літератури:**

1. Чекман І. С. Нанотоксикологія [Текст] / І.С. Чекман. – К.: Задруга, 2011. – 424 с.
2. Руссу Л. И. Изучение in vitro потенциального действия на иммунитет наночастиц окислов металлов Cu и Fe [Текст] / Л.И. Руссу [и др.] // Инновации в науке. – 2013. – № 26. – С. 23-28.
3. Яушева Е. В. Исследование наночастиц металлов в качестве источника микроэлементов для животных [Текст] / Е.В. Яушева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – С. 470.
4. Деклараційний патент України на корисну модель № 92804 МПК (2014.01) B01J 13/00, C01G 49/00, C10L 10/00 [Текст] / Наноккомпозит металів, як потенційний компонент біопрепаратів і кормових добавок для тварин / Романько М.Є., Оробченко О.Л., Куцан О.Т., Ушкалов В.О.; заявник і власник патенту Романько М.Є., Оробченко О.Л., Куцан О.Т., Ушкалов В.О.; заявл. 17.02.2014. – u201401499; опубл. 10.09.2014, бюл. № 17. – 4 с.
5. Коцюмбас І. Я. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів [Текст] / І. Я. Коцюмбас. — Львів : Тріада плюс, 2005. — С. 134–147.
6. Жаров А. В. Вскрытие и патоморфологическая диагностика болезней животных [Текст] / А. В. Жаров, И. В. Иванов, А.П. Стрельников. — М.: Колос, 2003. — 400 с.

#### **References:**

1. Čekman I. S. Nanofarmakologija [Tekst] / I.S. Čekman. – K.: Zadruha, 2011. – 424 s.
2. Russu L. Y. Yzučenje in vitro potencijal'noho dejstvija na ymmunytet nanočastyc okyslov metallov Cu y Fe [Tekst] / L.Y. Russu [y dr.] // Ynnovacyy v nauke. – 2013. – # 26. – S. 23-28.
3. Jauševa E. V. Yssledovanye nanočastyc metallov v kačestve ystočnyka mykroelementov dlja žyvothnyh [Tekst] / E.V. Jauševa [y dr.] // Sovremennye problemy nauky y obrazovanyja. – 2013. – # 5. – S. 470.
4. Deklaracijnyj patent Ukraїny na korysnu model' # 92804 MPK (2014.01) B01J 13/00, C01G 49/00, C10L 10/00 [Tekst] / Nanokompozyt metaliv, jak potencijnyj komponent biopreparativ i kormovyh dobavok dlja tvaryn / Roman'ko M.Je., Orobčenko O.L., Kucan O.T., Uškalov V.O.; zajavnyk i vlasnyk patentu Roman'ko M.E., Orobčenko O.L., Kucan O.T., Uškalov V.O.; zajavl. 17.02.2014. – u201401499; opubl. 10.09.2014, bjul. # 17. – 4 s.
5. Kocjumbas I. Ja. Doklinični doslidžennja veterynarnych likars'kyh zasobiv [Tekst] / I. Ja. Kocjumbas. — L'viv : Triada pljus, 2005. — С. 134–147.
6. Žarov A. V. Vskrytye y patomorfolohyčeskaja dyahnostyka bolezněj žyvothnyh [Tekst] / A. V.

**Оробченко А.Л. Определение параметров острой токсичности нанокompозита металлов (Ag, Cu, Fe, диоксид Mn) на белых крысах при внутрижелудочном введении.**

В статье приведены данные по определению параметров острой токсичности нанокompозита металлов (Ag, Cu, Fe и диоксид Mn) на белых крысах. Установлено, что внутрижелудочное введение крысам-самцам (n=6) опытного образца нанокompозита металлов в дозах: I группа – 0,3; II – 1,0; III – 4,0; IV – 8,0; V – 12,0 и VI – 24,0 мг/кг массы тела по металлам не вызвало гибели животных в течение 14 суток наблюдения. У крыс (этаназированных на 15 сутки после введения HкMe) патологоанатомическая картина не отличалась от таковой в контроле, исключение составляли более темный цвет печени у крыс II-V-й опытных групп и светлый цвет почек – у крыс V-VI-й групп. Максимальная (физиологически возможная) для введения внутрижелудочно доза HкMe для крыс-самцов составляла 24,0 мг/кг массы тела и не вызывала у животных признаков острого отравления, что свидетельствует о невозможности расчета LD<sub>50</sub>.

**Ключевые слова:** острая токсичность, крысы-самцы, доза, внутрижелудочное введение, нанокompозит металлов.

**Orobchenko A.L. Determination of parameters acute toxicity of nanocomposite metals (Ag, Cu, Fe, dioxide Mn) on white rats with intragastric introduction.**

The article presents data on determination of the parameters acute toxicity of metal nanocomposite (Ag, Cu, Fe and Mn dioxide) on white rats. It was found that intragastric introduction to male rats (n = 6) of a prototype nanocomposite of metals in doses: Group I – 0.3; II – 1.0; III – 4.0; IV – 8.0; V – 12.0 and VI – 24.0 mg/kg of body weight on metals did not cause death of animals during 14 days of observation. In the rats (euthanized on the 15<sup>th</sup> day after the introduction of HкMe), the pathoanatomical picture did not differ from that in the control, the exception was a darker color of the liver in the rats of the II-V<sup>th</sup> experimental groups and the light color of the kidneys in the rats of the V-VI<sup>th</sup> group. The maximum (physiologically possible) for intragastric administration of NcMe for male rats was 24.0 mg/kg of body weight and did not cause acute poisoning in animals, which indicates the impossibility of calculating LD<sub>50</sub>.

**Keywords:** acute toxicity, male rats, dose, intragastric introduction, metal nanocomposite.

Дата надходження до редакції: 28.03.2017 р.

Рецензент: к.вет.н., професор Зон Г.А.