

УДК: 619:615.5

**Ю. М. Шадура**  
аспірант\*

**В. С Бітюцький**

д. с.-г. н.

Білоцерківський національний аграрний університет

**М. Я. Співак**

д. б. н.

**О. М. Мельниченко**

д. с.-г. н.

Білоцерківський національний аграрний університет

**О. Б. Щербаков**

к. хім. н.

**О. А. Демченко**

**Н. М. Жолобак**

к. б. н.

Інститут мікробіології та вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України

**ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ НАНОКРИСТАЛІЧНОГО  
ДІОКСИДУ ЦЕРІЮ**

*Досліджено вплив нанокристалічного діоксиду церію та встановлені летальна та напівлетальна дози препарату. LD<sub>50</sub> нанокристалічного діоксиду церію є більшою за*

---

© Ю. М. Шадура, В. С Бітюцький, М. Я. Співак, О. М. Мельниченко, О. Б. Щербаков,  
О. А. Демченко, Н. М. Жолобак

\*Науковий керівник – д.с.-г.н. В. С. Бітюцький

2000 мг/кг, що підтверджує приналежність даної сполуки до V класу токсичності, що свідчить про дуже низьку токсичність. Встановлено, що у піддослідних щурів протягом 14 днів після введення препарату активність істотно не відрізнялася від нормальної, не спостерігалось порушень апетиту, слабкості, зміни температури тіла, порушення чутливості. Зовнішній вигляд, серцево-судинна та дихальна системи перебували у межах норми. При введенні препарату у дозі 2000 мг/кг у піддослідних тварин значних відмінностей у масі головного мозку, гіпофізу, серця, селезінки, нирок, сім'яників, простати виявлено не було, що може свідчити про відсутність токсичного ефекту нанокристалічного діоксиду церію на ці органи.

**Ключові слова:** нанотехнології, діоксид церію, токсичність, летальність, щурі.

### **Постановка проблеми**

У зв'язку з запланованою заборонаю використання кормових антибіотиків у країнах Європейського Союзу, які ще донедавна широко використовувались у тваринництві, постає необхідність пошуку заміни антибіотикам, які потенційно небезпечні для здоров'я тварин і людини [1].

### **Аналіз останніх досліджень і публікацій**

Нині в Україні і в світі розроблено і набуває все більш широкого впровадження застосування альтернативних кормових добавок, які замінюють антибіотичні стимулятори росту. На початку XXI століття усе більшу увагу вчених привертають розробки, пов'язані з виробництвом матеріалів, отриманих за допомогою нанотехнологій. Причиною бурхливого розвитку нанотехнологій є наявність у наночасток властивостей, які обумовлюють їх ефективне використання не лише в промисловості, але й в медицині та сільському господарстві [2, 3]. Нанокристалічний діоксид церію (НДЦ) – унікальний поліфункціональний матеріал, перспективність використання якого у багатьох наукових областях пов'язано комплексом особливих фізико-хімічних властивостей, що включають кисневу нестехіометрію, електрофізичні, оптичні властивості, а також залежність отриманих ефектів від розміру часток [4].

Впровадження в практику нових препаратів потребує суворого технологічного контролю, який здійснюють відповідно до системи GLP і стандарту, розробленого Державним науково-дослідним інститутом ветеринарних препаратів та кормових добавок. Цей стандарт регламентує основні положення щодо стану безпеки ветеринарних препаратів, одним із яких і є визначення їхньої токсичності [5]. Проведення первинних токсикологічних досліджень є початковою і вирішальною ланкою, яка визначає не тільки успішний розвиток подальших експериментальних, клінічних досліджень і практичних розробок, але й має вирішальний вплив на можливість створення високоєфективного, малотоксичного, екологічно чистого конкурентоспроможного препарату, не здатного спричиняти побічних дій [6].

### **Мета, завдання та методика досліджень**

*Мета роботи* – вивчення гострої токсичності нанокристалічного діоксиду церію на щурах.

До часу введення досліджуваної речовини тварини впродовж 5 днів проходили акліматизацію в умовах процедурної кімнати. Проводили попередній рандомізований розподіл на групи й індивідуальне мічення тварин. Враховуючи відсутність даних, щодо летальних доз нанокристалічного діоксиду церію (НДЦ) шукали дози, для визначення середньолетальної дози та проводили пошук таких доз.

Дослідження проводили в три етапи. На кожному етапі досліджуваний препарат вводили 5 щурам-самцям. Тваринам розчин НДЦ вводили інтрагастрально в максимально допустимому об'ємі, а саме 5 мл на щура масою 300 г, що відповідає об'єму 16,7 мл/кг. Використані дози наведені в таблиці 1. Для визначення класу токсичності керувалися рекомендаціями ООН, наведеними у виданні «Погоджена на глобальному рівні система класифікації, небезпеки і маркування хімічної продукції» [7]. Відповідні співвідношення між середньолетальною дозою сполук та класом токсичності зазначені в таблиці 2. На першому етапі вводили розчин НДЦ у дозі 290 мг/кг. Для з'ясування можливої приналежності до сполук IV класу токсичності на другому етапі вводили розчин НДЦ у дозі 870 мг/кг. Щоб віднести НДЦ до п'ятого класу токсичності, було приготовано розчин концентрацією 700 ммоль/л, який вводили у максимально допустимому об'ємі, що відповідало дозі 2000 мг/кг. Враховували загальний стан тварин, а саме: зовнішній вигляд, особливості поведінки тварин, інтенсивність та характер рухливої активності, наявність судом, координацію рухів, реакцію на зовнішні подразники (тактильні, звукові, світлові), стан волосяного покриву, видимих слизових оболонок, відношення до корму, ритм, частоту дихання, час виникнення та характер інтоксикації, її важкість, перебіг, а також час загибелі тварин або їх одуження та залежно від дози препарату, вираховували середньолетальні дози ( $LD_{50}$ ) даних форм препарату [6].

### Результати досліджень

Тварин обстежували впродовж 14 днів після введення. Активність щурів після введення препарату відразу і в наступні дні істотно не відрізнялася від нормальної. У щурів не спостерігалось порушень апетиту, слабкості, зміни температури тіла, порушення чутливості. Зовнішній вигляд щурів був нормальним, шерсть була гладка, чиста. Побічних явищ з боку серцево-судинної та дихальної системи не спостерігали. Колір сечі був світло-солом'яний, без ознак помутніння. Оскільки не реєстрували загибелі щурів впродовж 14 днів, НДЦ має меншу токсичність, ніж сполуки III класу токсичності (табл. 1).

Для з'ясування можливої приналежності до сполук IV класу токсичності на другому етапі вводили розчин НДЦ у дозі 870 мг/кг. Фізіологічні показники щурів впродовж 14 днів після введення були нормальними, зовнішніх ознак токсичності не було виявлено. Летальності в даній групі щурів не було

зарєєстровано (табл. 1). На третьому етапі вводили розчин НДЦ у дозі 2000 мг/кг. Введення призвело до загибелі 2 з 5 щурів, тобто 40%-ої летальності (табл. 1, 3). В інших тварин у перші дні після введення препарату спостерігали зменшення апетиту, активності. Шерсть була неохайною і брудною.

*Таблиця 1. Дози та показники летальності у щурів при гострому введенні,  $M \pm m$ ,  $n = 5$*

Досліджувана доза НДЦ, мг/кг	Об'єм розчину НДЦ, мл/кг	Молярність розчину НДЦ, ммоль/л	Летальність	Відповідний клас токсичності
290	16,7	100	0	III
870	16,7	300	0	IV
2000	16,7	700	40 %	V

Видимих ознак зміни дихальної та серцево-судинної системи не було зафіксовано. Через 14 днів фізіологічні показники поверталися до норми. Таким чином, згідно з цими даними  $LD_{50}$  НДЦ є більшою за 2000 мг/кг, що підтверджує приналежність даної сполуки до V класу токсичності (табл. 2) і є більшою у 2000 разів порівняно з терапевтичною дозою НДЦ. Це свідчить про дуже низьку токсичність препарату. Дослідження пробіт-аналізу для визначення точної середньолетальної дози в діапазонах доз V класу не є доцільним згідно з рекомендаціями ООН через необхідність охорони тварин.

*Таблиця 2. Визначення класу токсичності хімічної сполуки за показником середньо летальної дози*

Спосіб введення хімічної сполуки	Діапазон середньолетальної дози ( $LD_{50}$ ) при визначенні гострої токсичності, мг/кг	Клас небезпеки (токсичності)
Пероральний	1–5	I
	6–50	II
	51–300	III
	301–2000	IV
	2001–5000	V

Через 14 днів після введення 2000 мг/кг НДЦ 3 щури, що не загинули в результаті токсичної дії сполуки, були виведені з експерименту. У них були вилучені внутрішні органи (головний мозок, гіпофіз, серце, селезінка, нирки, печінка, сім'яники, простата), зовні оглянуті, зважені для визначення відносної маси, і зафіксовані у формаліні для наступних патоморфологічних досліджень.

Таблиця 3. Показники летальності у щурів при вивченні гострої токсичності нанокристалічного діоксиду церію (n = 40)

Група	Доза НДЦ, мг/кг	Кількість щурів у групі	Кількість загиблих щурів					Летальність, %
			1 доба	4 доби	7 діб	10 діб	14 діб	
контроль (самці)	0	5	0	0	0	0	0	0
дослід (самці)	2000	5	0	2	0	0	0	40

Таблиця 4. Відносна маса органів щурів в умовах вивчення гострої токсичності нанокристалічного діоксиду церію,  $M \pm m$ , n= 3

Досліджуваний орган	Стать	Відносна маса органів залежно від дози препарату, %	
		0 г/кг	2000 мг/кг
Головний мозок	♂	0,547 ± 0,059	0,567 ± 0,076
Гіпофіз, ×10 <sup>-3</sup>	♂	3,07 ± 0,30	3,19 ± 0,25
Серце	♂	0,27 ± 0,02	0,31 ± 0,03
Нирки (ліва + права)	♂	0,66 ± 0,05	0,72 ± 0,06
Селезінка	♂	0,418± 0,066	0,433± 0,043
Наднирники (лівий + правий)	♂	0,024±0,004	0,027±0,003
Сім'яники (лівий + правий)	♂	1,422± 0,067	1,370± 0,086
Простата	♂	0,197± 0,037	0,165±0,023

Значних відмінностей у масі головного мозку, гіпофізу, серця, селезінки, нирок, сім'яників, простати не було виявлено, що може свідчити про відсутність токсичного ефекту нанокристалічного діоксиду церію на ці органи.

#### Висновки та перспективи подальших досліджень

За токсичністю при внутрішньошлунковому введенні нанокристалічного діоксиду церію у лабораторних щурів встановлено приналежність даної сполуки до V класу токсичності, що є більше у 2000 разів порівняно з терапевтичною дозою НДЦ та свідчить про дуже низьку токсичність препарату. Вірогідних відмінностей у масі внутрішніх органів: головного мозку, гіпофізу, серця, селезінки, нирок, сім'яників, простати не було виявлено, що свідчить про відсутність токсичного ефекту НДЦ на ці органи.

У подальшому планується дослідити біохімічні зміни у крові курей-несучок під впливом нанокристалічного діоксиду церію.

---

## Література

---

1. Засєкін Д. У СОТ та ЄС – без антибіотиків у кормах і продукції тваринництва / Д. Засєкін, В. Прус, О. Рева // Вет. медицина України. – 2006. – № 4. – С. 30–31.
  2. Наноматериали и нанотехнологии в ветеринарной практике / В. Б. Борисевич [и др.]. – К. : Авіцена, 2012. – 512 с.
  3. Perez-de-Luque A. Nanotechnology and its use in agriculture / A. Perez-de-Luque, M. Hermosin // *Bio-nanotechnology: A Revolution in Food, Bomedical and Health Sciences* / D. Bagchi, M. Bagchi, H. Moriyama, F. Shahidi / editors. Wiley-Blackwell, West Sussex, 2013. – P. 299–405.
  4. The nanocrystalline cerium dioxide raises the functional activity on genesial system of ageing males of rats / N. Ya Spivak, N. D. Nosenko, N. M. Zholobak [et al.] // *Nanosystems phys chem mathematics*. – 2013. – Vol. 4(1). – P. 72–79.
  5. Коцюмбас І.Я. Інноваційна діяльність та розробка нових ветеринарних препаратів для ринку України / І.Я. Коцюмбас, О.Г. Гаврилюк, Г.Ю. Тесляр // Наук. техн. бюлетень Ін-ту біології тварин та ДНДКІ вет. препаратів та корм. добавок. – Львів, 2005. – Вип. 6, № 3/4. – С. 188–196.
  6. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / за ред. І. Я. Коцюмбаса. – Л. : Тріада плюс, 2006. – 360 с.
  7. [http://www.unece.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs\\_rev04/Russian/00r\\_intro.pdf](http://www.unece.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev04/Russian/00r_intro.pdf).
-