

УДК 619.615.9:577.118

**ТОКСИКОКІНЕТИКА КУПРУМУ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ ЗА УМОВ  
ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ НАНОКОМПОЗИТУ МЕТАЛІВ  
(Ag, Cu, Fe, ДВООКИС Mn) З КОРМОМ**

*О. Т. Куцан, О. Л. Оробченко, М. Є. Романько*  
toxi-lab@ukr.net

Національний науковий центр «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини», вул. Пушкінська, 83, м. Харків, 61023, Україна

*Дослідний зразок наноконкомпозиту металів (НкМе) містив наночастки Аргентуму (31,5±0,9 нм), Купруму (70,0±5,0 нм), Феруму (100,0±10,0 нм) і двоокису Мангану (50,0±3,0 нм) в аликвотному співвідношенні з кінцевою концентрацією 100 мкг/см<sup>3</sup> за кожним металом. Концентрація відповідних металів в іонній формі у розчині суміші солей — AgNO<sub>3</sub>, CuSO<sub>4</sub> • 5H<sub>2</sub>O, MnSO<sub>4</sub> • 5H<sub>2</sub>O і FeSO<sub>4</sub> • 7H<sub>2</sub>O, відповідно становила 100 мкг/см<sup>3</sup> за металом. Експеримент був проведений на статевозрілих щурах-самцях (n=80) лінії Вістар. Спостереження за тваринами проводили впродовж 90 діб. На 15-, 30-, 60- і 90-ту добу згодовування експериментального зразка НкМе і суміші солей відповідних металів від 5 тварин з кожної групи після евтаназії (за умов інгаляційного хлороформного наркозу) були відібрані зразки органів і тканин, в яких визначали вміст Купруму методом рентгенофлуоресцентного аналізу. За результатами дослідження токсикокінетики Купруму в організмі щурів за умов хронічного дослідження встановлено, що наночастки металу за введення в біотичній дозі (0,3 мг/кг маси тіла), мають кращу біодоступність, ніж макродисперсна форма. Для наночасток Купруму у біотичній дозі характерна функціональна, тоді як для токсичної дози (4,0 мг/кг маси тіла) — переважає матеріальна кумуляція. Екскреція нирками Купруму, введеного щурам у нано- та макродисперсній формах у біотичній дозі, стабілізувалася до завершення дослідження, тоді як введення токсичної дози, призводило до поступового підвищення екскреції металу нирками та легеньми. Встановлено накопичення Купруму у шкірі з шерстю та сім'яниках дослідних щурів, які отримували НкМе.*

**Ключові слова:** БІОДОСТУПНІСТЬ, ДОЗА, НАНОКОМПОЗИТ МЕТАЛІВ, КУМУЛЯЦІЯ, КУПРУМ, РЕНТГЕНОФЛУОРЕСЦЕНТНИЙ АНАЛІЗ СОЛІ МЕТАЛІВ, ТОКСИКОКІНЕТИКА, ЩУРИ

**COPPER TOXICOKINETICS IN RATS UNDER PROLONGED ADMINISTRATION  
OF METAL NANOCOMPOSITES (Ag, Cu, Fe, Mn DIOXIDE) WITH FOOD**

*A. T. Kutsan, A. L. Orobchenko, M. Ye. Roman'ko*  
toxi-lab@ukr.net

National Scientific Center «Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine»,  
str. Pushkinska, 83, Kharkiv, 61023, Ukraine

*Experimental model of nanocomposite of metals (NcMe) contained nanoparticles of Argentum (31.5±0.9 nm), Copper (70.0±5.0 nm), Iron (100.0±10.0 nm) and manganese dioxide (50.0±3.0 nm) in aliquots ratio with the final concentration of 100 µg/sm<sup>3</sup> for each metal. The concentration of the metals in ionic form in the solution of mixture of salts — AgNO<sub>3</sub>, CuSO<sub>4</sub> • 5H<sub>2</sub>O, MnSO<sub>4</sub> • 5H<sub>2</sub>O and FeSO<sub>4</sub> • 7H<sub>2</sub>O, respectively was equal to 100 µg/sm<sup>3</sup> by metal. The experiment was carried out on mature male rats (n=80) of Vistar line. Observation of animals has been carried out for 90 days. On the 15 th , 30 th , 60 th and 90 th day of feeding the experimental sample NcMe and mixtures of salts of the metals from 5 animals in each group after euthanasia (provided by inhalation anesthetic chloroform) there were sampled organs and tissues, in which there was determined the content of copper by X-ray analysis. By the study of copper toxicokinetics in rats under the conditions of chronic experiment there was determined that metal nanoparticles at introduction in the biotic dose (0.3 mg/kg body weight), have better bioavailability than nano particulate form. For copper nanoparticles in biotic dose functional cumulation is characteristic, whereas for the toxic dose (4.0 mg/kg body weight) — the material cumulation dominates. Excretion of copper, injected to rats in nano- and macro particulate forms in biotic dose stabilized before the end of the*

*experiment, whereas administration of toxic doses resulted in a gradual increase in metal excretion by the kidneys and lungs. Copper accumulation was found in the skin with hair and the testes of experimental rats, which received NcMe.*

**Keywords:** BIOAVAILABILITY, DOSE, NANOCOMPOSITES OF METALS, CUMULATION, COPPER, X-RAY FLUORESCENCE, METAL SALTS, TOXICOKINETICS, RATS

### **ТОКСИКОКИНЕТИКА МЕДИ В ОРГАНИЗМЕ КРЫС В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ НАНОКОМПОЗИТА МЕТАЛЛОВ (Ag, Cu, Fe, двуокись Mn) С КОРМОМ**

*A. T. Куцан, А. Л. Оробченко, М. Е. Романько  
toxi-lab@ukr.net*

Национальный научный центр «Институт экспериментальной и клинической ветеринарной медицины», ул. Пушкинская, 83, г. Харьков, 61023, Украина

*Опытный образец нанокмползита металлов (НкМе) содержит наночастицы серебра (31,5±0,9 нм), меди (70,0±5,0 нм), железа (100,0±10,0 нм) и двуокиси марганца (50,0±3,0 нм) в аликвотном соотношении и в конечной концентрации 100 мкг/см<sup>3</sup> по каждому металлу. Концентрация соответствующих металлов в ионной форме в растворе смеси солей — AgNO<sub>3</sub>, CuSO<sub>4</sub> • 5H<sub>2</sub>O, MnSO<sub>4</sub> • 5H<sub>2</sub>O і FeSO<sub>4</sub> • 7H<sub>2</sub>O, соответственно составляла 100 мкг/см<sup>3</sup> по металлу. Эксперимент проводили на половозрелых крысах-самцах (n=80) линии Вистар. Наблюдение за животными проводили в течение 90 суток. На 15, 30, 60 и 90-ые сутки скармливания экспериментального образца НкМе и смеси солей соответствующих металлов от 5 животных из каждой группы после этаназии (в условиях ингаляционного хлороформного наркоза) были отобраны образцы органов и тканей, в которых определяли содержание меди методом рентгенофлуоресцентного анализа. По результатам исследования токсикокинетики меди в организме крыс в условиях хронического опыта установлено, что наночастицы металла при введении в биотической дозе (0,3 мг/кг массы тела), имели лучшую биодоступность по-сравнению с его макродисперсной формой. Для наночастиц меди в биотической дозе характерна функциональная, тогда как в токсической дозе (4,0 мг/кг маси тела) — превалирует материальная аккумуляция. Экскреция почками меди, введенной крысам в нано- и макродисперсной формах в биотической дозе, стабилизировалась до завершения опыта, тогда как в токсической дозе, приводило к поступательному увеличению экскреции металла почками и легкими. Установлено накопление меди в коже с шерстью и семенниках опытных крыс, получавших НкМе.*

**Ключевые слова:** БИОДОСТУПНОСТЬ, ДОЗА, НАНОКОМПОЗИТ МЕТАЛЛОВ, АККУМУЛЯЦИЯ, МЕДЬ, РЕНТГЕНОФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ АНАЛИЗ, СОЛИ МЕТАЛЛОВ, ТОКСИКОКИНЕТИКА, КРЫСЫ

Купрум у живому організмі є кофактором більше 30 ензимних систем, які забезпечують численні процеси життєдіяльності і стійкості його до бактеріальних інфекцій та інвазій, це есенціальний (життєво необхідний елемент) [1]. Внаслідок нестачі або надлишку Купруму в організмі тварин виникають патологічні процеси, що призводять до зниження продуктивності та якості продукції, підвищується сприйнятливість до інфекційних захворювань, тому на сьогодні набуває актуальності

пошук високозасвоєваних, доступних і біобезпечних форм Купруму, зокрема, особлива увага приділяється наночасткам цього металу [2–4]. Одним з найважливіших етапів токсикологічного дослідження препаратів є визначення особливостей розподілу, накопичення речовини в організмі та її елімінації, тому метою нашої роботи стало дослідження токсикокінетики Купруму у шурів за умов тривалого введення нанокмползиту металів (Ag, Cu, Fe, двоокис Mn) із кормом.

## Матеріали і методи

Дослід провели в умовах віварію ННЦ «ІЕКВМ» на статевозрілих щурах-самцях (n=80) лінії Вістар масою 120–140 г. За принципом аналогів було сформовано 4 групи тварин по 20 щурів у кожній.

Експериментальні дослідження на тваринах виконані з урахуванням основних принципів біоетики. Утримання, догляд за тваринами та їх годівлю здійснювали згідно з нормами та раціонами, рекомендованими для цього виду лабораторних тварин. За період досліду щури всіх груп мали вільний доступ до води.

Дослідний зразок нанокompозиту металів (НкМе) містив наночастки Аргентуму ( $31,5 \pm 0,9$  нм), Купруму ( $70,0 \pm 5,0$  нм), Феруму ( $100,0 \pm 10,0$  нм) і двоокису Мангану ( $50,0 \pm 3,0$  нм) в аліквотному співвідношенні з кінцевою концентрацією  $100 \text{ мкг/см}^3$  за кожним металом. Композиційну суміш із наночасток металів було складено на підставі отриманих нами результатів дослідження біобезпеки, а саме: генотоксичності, мутагенності й загальної токсичності — за умов *in vitro*. Концентрація відповідних металів в іонній формі в розчині суміші солей —  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MnSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  і  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , відповідно становила  $100 \text{ мкг/см}^3$  за металом.

Після витримування експериментальних щурів усіх груп на стандартному раціоні впродовж 7 діб (вирівнювальний період), тваринам дослідних груп (I, II, III групи) було задано протягом 90 діб розчини експериментального зразка НкМе та суміші солей відповідних металів (II група) аліментарним шляхом. Щурам I дослідної групи зразок НкМе задавали у дозі  $0,3 \text{ мг/кг}$  маси тіла (біотична доза НкМе, встановлена відповідно до попередніх досліджень за умов вивчення гострої токсичності), II дослідної групи — розчин суміші солей відповідних металів у дозі  $0,3 \text{ мг/кг}$  маси тіла, а III дослідної групи — НкМе у дозі  $4,0 \text{ мг/кг}$  маси тіла (токсична доза НкМе, встановлена відповідно до

попередніх досліджень за умов вивчення гострої токсичності).

Спостереження за тваринами усіх груп проводили впродовж 90 діб (основний період). На 15-, 30-, 60- і 90-ту добу згодовування експериментального зразка НкМе і суміші солей відповідних металів від 5 тварин із кожної групи після евтаназії (за умов інгаляційного хлороформного наркозу) були відібрані зразки таких органів і тканин: шлунка, тонкого й товстого кишечника з вмістом, крові, печінки, селезінки, нирок, головного мозку, серця, легень, сім'яників, м'язів, шерсті зі шкірою. Купрум у біологічному матеріалі визначали методом рентген-флуоресцентного аналізу, згідно з методичними рекомендаціями [5]. Результати досліджень статистично оброблені із використанням пакета програм Microsoft Excel, вірогідність отриманих результатів оцінювали за критерієм Стьюдента.

## Результати й обговорення

Клінічні спостереження за щурами протягом 90 діб показали, що загальний стан організму тварин як контрольної, так і дослідних (I–III) груп був задовільний: щури були рухливі, адекватно реагували на подразники навколишнього середовища. Загибелі тварин за весь термін спостереження не встановлено. Поїдання корму та споживання води щурами в I–III та контрольній групах не відрізнялось. Результати досліджень зведені у таблицях 1–4.

Вміст Купруму у шлунку дослідних щурів на 15-ту добу після початку задавання НкМе та суміші солей металів у тварин I та II дослідної груп вірогідно перевищував контроль відповідно на 50,4 та 70,1 %, тоді як у щурів III групи, які одержували НкМе у дозі  $4,0 \text{ мг/кг}$  маси тіла, вміст цього металу не відрізнявся від контрольної групи. На 30-ту добу досліду, навпаки, вміст Купруму у шлунках щурів I та II дослідних груп був вірогідно нижчим за контроль: на 38,8 та 20,7 % відповідно, а в III дослідній групі виявлена тенденція до підвищення вмісту згаданого вище металу.

Максимальний уміст Купруму в шлунках щурів встановили на 60-ту добу задавання препаратів у II дослідній групі, що вказує на високу біологічну активність наночастинок Купруму в біотичній дозі. Слід зазначити, що у цьому періоді досліджень вірогідне підвищення вмісту Купруму було у щурів усіх дослідних груп: у I — на 11,9, у II — на 43,5 та у III групі — на 36,7 %. Майже таку ж картину спостерігали і на 90-ту добу введення препаратів. У шлунках щурів, що отримували біотичну дозу НкМе, вміст Купруму вірогідно перевищував контроль на 19,5 %, тоді як у щурів III дослідної групи була лише тенденція до підвищення,

а в I дослідній групі, щури якої отримували суміш солей металів, вміст Купруму був вірогідно нижчим за контрольну групу на 15,4 %. Отримані дані вказують на можливість всмоктування і накопичення наночасток Купруму у шлунку щурів за введення біотичної дози.

На 15-ту добу введення препаратів вірогідні зміни вмісту Купруму відмічали у тонкому кишечнику усіх дослідних груп щурів: у I та III групах уміст металу був нижчим за контроль відповідно на 13,6 та 19,2 %, тоді як у II дослідній групі, щури якої отримували біотичну дозу НкМе, вміст елемента перевищував контроль на 17,2 %.

Таблиця 1

**Вміст Купруму в органах і тканинах щурів, які отримували наноккомпозит і суміш солей металів у різних дозах, на 15-ту добу експерименту, мг/кг ( $M \pm m$ ,  $n=3$ )**

Група Орган, тканина	Контрольна	I дослідна (Суміш солей Me, 0,3 мг/кг маси тіла)	II дослідна (НкМе, 0,3 мг/кг маси тіла)	III дослідна (НкМе, 4,0 мг/кг маси тіла)
Шлунок	2,42±0,28	3,64±0,39**	4,14±0,09**	2,32±0,02
Тонкий кишечник	4,34±0,04	3,75±0,03***	5,24±0,07***	3,64±0,13**
Товстий кишечник	7,08±0,09	10,07±0,15***	5,50±0,11***	7,82±0,12**
Плазма, мг/дм <sup>3</sup>	1,27±0,01	2,15±0,15**	1,40±0,03**	1,70±0,03**
Печінка	0,48±0,01	2,03±0,07***	1,30±0,12**	0,39±0,01*
Селезінка	0,43±0,02	0,38±0,02	1,20±0,19*	1,49±0,19***
Серце	2,36±0,08	2,12±0,07	2,27±0,06	2,40±0,03
Головний мозок	0,26±0,01	0,28±0,01	0,22±0,01	0,36±0,02**
М'язи	2,56±0,15	2,99±0,11	3,13±0,07*	2,92±0,07
Легені	0,18±0,06	0,23±0,02	0,30±0,01	0,20±0,01
Нирки	4,84±0,25	5,13±0,60	2,96±0,06**	2,99±0,09**
Шерсть, шкіра	0,24±0,00	0,61±0,11**	1,14±0,06***	1,35±0,13***
Сім'яники	0,28±0,01	0,29±0,03	0,19±0,01**	0,27±0,01

Примітка: у цій та наступних таблицях \* —  $P < 0,05$ ; \*\* —  $P < 0,01$ ; \*\*\* —  $P < 0,001$  відносно контрольної групи

На 30-ту добу досліду вміст Купруму в тонкому відділі кишечнику щурів I дослідної групи, які отримували добавку солей металів мав лише динаміку до підвищення, а в I і III, щури яких отримували НкМе, вірогідно перевищував контрольну групу відповідно на 17,9 і 16,2 % відповідно. На 60-ту добу експерименту також виявили вірогідне підвищення вмісту Купруму в тонкому кишечнику усіх дослідних груп щурів: у I — на 49,1, у II — на 49,8, у III — на 21,9 %.

На останньому терміні досліджень вірогідних змін вмісту Купруму не встановили, але тенденція до зменшення була в групах, що отримували НкМе, тоді як у групі щурів, які отримували суміш солей металів, була тенденція до підвищення.

Слід зазначити, що у товстому кишечнику щурів I дослідної групи, які отримували суміш солей металів у дозі 0,3 мг/кг маси тіла, вміст Купруму був вірогідно вищим за контрольну групу протягом усього експерименту: на 15-ту

добу — на 29,7 %, 30-ту добу — на 54,7 %, 60-ту — на 70,68 % і на 90-ту — 66,9 %.

До того ж у II та III дослідних групах, щури яких отримували НкМе 0,3 та 4,0 мг/кг маси тіла відповідно, виявили досить цікаву динаміку: на 15-ту добу вміст Купруму був вірогідно нижчим на 28,7 % за контроль у щурів II дослідної групи (біотична доза), а у щурів III дослідної групи (токсична доза) вірогідно перевищував контроль на 9,5 %. На 30-ту добу, навпаки, у щурів, які отримували біотичну дозу НкМе, вміст Купруму у товстому кишечнику перевищував контроль на 32,1 %, а в III групі вірогідних відхилень не встановлено. На 60-ту добу вірогідне підвищення вмісту металу спостерігали у щурів III дослідної групи, які отримували токсичну дозу НкМе, на 25,6 %, а в II групі вірогідних змін не було виявлено. І на 90-ту добу знову була подібна до 30-ї доби картина: вміст Купруму у товстому кишечнику був вірогідно вищим за контроль у щурів II дослідної групи на 18,6 %, а в III дослідній групі вірогідних відхилень умісту згаданого вище елемента не виявлено.

Проаналізувавши вплив НкМе та солей металів на шлунково-кишковий тракт, можна стверджувати, що наночастки Купруму за введення біотичної дози (0,3 мг/кг маси тіла) мають передумови до кращого всмоктування, ніж макродисперсна форма ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ), на що вказує підвищений вміст цього елемента у шлунку і тонкому кишечнику за зниженого вмісту металу в товстому кишечнику на 15-ту та 60-ту добу досліді. Значне перевищення вмісту Купруму в товстому кишечнику щурів, які отримували макродисперсну форму металу (0,3 мг/кг маси тіла) протягом усього досліді в порівнянні з групою, що отримувала наночастки Купруму в біотичній дозі (0,3 мг/кг маси тіла), вказує на пролонговану дію наночасток Купруму. За вмістом Купруму не простежувався дозозалежний ефект між групами щурів, які отримували НкМе, що може вказувати на всмоктування наночасток у всіх відділах

травного тракту, а особливо у шлунку. Підвищення вмісту Купруму у шлунку і товстому кишечнику та зниження його вмісту у тонкому кишечнику щурів, які отримували біотичну дозу НкМе, на 90-ту добу досліді вказує на інтенсивне виділення металів з організму і зниження ефективності дії препарату, тобто оптимальний термін застосування НкМе — 30–60 діб.

Слід зазначити, що в плазмі крові щурів, які отримували НкМе, вміст Купруму був вірогідно вищим за контрольну групу протягом усього експерименту, а в групі, тварини якої отримували солі металів — лише з 15 по 60-ту добу. На 15-ту добу досліді максимальний вміст Купруму виявили у плазмі крові щурів I дослідної групи на 40,9 %, тоді як у щурів II дослідної групи вміст згаданого вище елемента вірогідно перевищував контроль на 9,3 %, а III дослідної групи — на 25,3 %. На 30-ту добу експерименту вмісту Купруму у плазмі крові щурів I, II і III дослідних груп вірогідно перевищував контроль відповідно на 27,2; 27,6 і 38,5 %, а на 60-ту добу — на 44,2; 46,4 і 45,5 % відповідно. На 90-ту добу вміст Купруму в плазмі крові щурів, які отримували суміш солей металів та НкМе у біотичній дозі, вірогідно не відрізнявся від контрольної групи, тоді як у III дослідній групі, щури якої отримували НкМе в умовно-токсичній дозі, перевищував контрольну групу на 16,1 %.

Отже, за вмістом Купруму у плазмі крові можна сказати, що відбувається дозозалежне надходження елементів у кров із травного тракту і підтверджує думку про всмоктування наночасток у всіх його відділах. У щурів, які отримували біотичну дозу НкМе, вміст Купруму був вищим у порівнянні з тваринами, які отримували макродисперсну форму елементів, що вказує на кращу біодоступність наночасток металів.

Уміст Купруму в печінці щурів на 15-ту добу досліді був найвищим у I групі, тварини якої отримували солі металів, і вірогідно перевищував контрольну групу

на 76,4 %, також вірогідно вищим був уміст вищезгаданого металу в печінці щурів, які отримували НкМе в біотичній дозі (II

дослідна група), на 63,08 %, тоді як у III дослідній групі вміст Купруму був вірогідно нижчим за контрольну групу на 23,1 %.

Таблиця 2

Уміст Купруму в органах і тканинах щурів, які отримували нанокмполімеру і суміш солей металів у різних дозах, на 30-ту добу експерименту, мг/кг ( $M \pm m$ ,  $n=3$ )

Група Орган, тканина	Контрольна	I дослідна (Суміш солей Ме,0,3 мг/кг маси тіла)	II дослідна (НКМе, 0,3 мг/кг маси тіла)	III дослідна (НКМе, 4,0 мг/кг маси тіла)
Шлунок	3,15±0,08	2,27±0,03***	2,61±0,01**	3,37±0,02
Тонкий кишечник	3,62±0,03	3,86±0,11	4,41±0,20*	4,32±0,10**
Товстий кишечник	5,67±0,08	12,52±0,13***	8,35±0,20***	5,83±0,19
Плазма, мг/дм <sup>3</sup>	1,31±0,07	1,80±0,02*	1,81±0,10*	2,13±0,09**
Печінка	1,21±0,11	0,70±0,13*	0,93±0,04	1,48±0,06
Селезінка	0,68±0,08	1,04±0,15*	1,51±0,26*	1,18±0,07**
Серце	2,16±0,09	2,41±0,08	1,64±0,03**	2,24±0,23
Головний. мозок	0,26±0,03	0,25±0,01	0,26±0,02	0,24±0,00
М'язи	3,12±0,01	3,12±0,06	2,96±0,08	2,93±0,09
Легені	0,18±0,01	0,18±0,01	0,23±0,07	0,25±0,01*
Нирки	4,67±0,20	4,25±0,06	5,22±0,13	4,12±0,12
Шерсть, шкіра	0,79±0,01	1,23±0,09**	2,20±0,28**	1,25±0,04***
Сім'яники	0,23±0,02	0,16±0,01*	0,23±0,02	0,37±0,01**

На 30-ту добу експерименту в печінці щурів III групи, які отримували НкМе в умовно-токсичній дозі, встановили вірогідне підвищення вмісту Купруму на 18,2 %, тоді як у щурів I та II дослідних груп цей показник був вірогідно нижчим за контрольну групу відповідно на 72,8 та 30,1 %. На 60-ту добу досліді в печінці щурів I та II груп, які отримували солі металів та НкМе в дозі 0,3 мг/кг маси тіла, відзначалася аналогічна картина — вірогідне зниження вмісту Купруму відповідно на 68,4 та 37,4 %, тоді як у печінці щурів III дослідної групи вміст елемента мав лише тенденцію до зниження.

Така ж динаміка вмісту Купруму в печінці щурів виявлена і на останньому терміні досліджень — вірогідне зниження вмісту згаданого вище елемента в щурів I та II дослідних груп відповідно на 33,3 та 31,3 %, тоді як у печінці щурів III дослідної групи вміст Купруму мав лише тенденцію до підвищення.

Отже, проаналізувавши дані вмісту металів у печінці дослідних щурів, можна сказати, що для наночасток металів у біотичній дозі переважає функціональна кумуляція, на що вказує нижчий вміст Купруму в печінці щурів, тоді як за введення наночасток у токсичній дозі

переважає матеріальна кумуляція, на що вказує підвищення вмісту Купруму протягом усього досліді, в порівнянні з контрольною групою і макродисперсною формою.

На 15-ту добу досліджень уміст Купруму в селезінці щурів II та III дослідних груп, які отримували НкМе, вірогідно перевищував контрольну групу на 64,2 та 71,1 %, тоді як у I дослідній групі, щури якої отримували солі металів, не було значного відхилення від контрольної групи. На 30-ту добу досліді вміст Купруму в селезінці щурів I, II та III дослідних груп вірогідно перевищував контрольну групу на 34,6; 54,9 та 42,4 %, тоді як на 60-ту добу в щурів II та III дослідних груп реєстрували лише тенденцію до підвищення вмісту, а в I групі до зниження.

На останньому терміні досліджень лише в селезінці щурів III дослідної групи, які отримували НкМе в дозі 4,0 мг/кг маси тіла, виявлено вірогідне підвищення вмісту Купруму, в останніх групах була тенденція до підвищення.

Отже, проаналізувавши дані вмісту металів у селезінці дослідних щурів, можна сказати, що накопичення Купруму в селезінці щурів, які отримували умовно-

токсичну дозу НкМе, особливо на 90-ту добу досліджу, може негативно впливати на імунну систему (селезінка виконує функцію

продукування і секреції імуноглобулінів), шляхом зниження вмісту Цинку внаслідок антагонізму між цими елементами.

Таблиця 3

**Уміст Купруму в органах і тканинах щурів, які отримували нанокompозиту і суміш солей металів у різних дозах, на 60-ту добу експерименту, мг/кг ( $M \pm m$ ,  $n=3$ )**

Група Орган, тканина	Контрольна	I дослідна (Суміш солей Me, 0,3 мг/кг маси тіла)	II дослідна (НКМе, 0,3 мг/кг маси тіла)	III дослідна (НКМе, 4,0 мг/кг маси тіла)
Шлунок	3,76±0,03	4,27±0,02***	6,65±0,07***	5,94±0,07***
Тонкий кишечник	2,17±0,10	4,26±0,11***	4,33±0,14***	2,78±0,05**
Товстий кишечник	5,21±0,05	17,77±0,06***	5,39±0,11	7,00±0,18***
Плазма, мг/дм <sup>3</sup>	1,40±0,08	2,51±0,02***	2,61±0,17**	2,57±0,05***
Печінка	2,24±0,09	1,33±0,06**	1,63±0,15*	2,08±0,00
Селезінка	2,35±0,18	2,31±0,11	2,64±0,05	2,73±0,11
Серце	2,32±0,08	2,20±0,02	1,36±0,02***	1,75±0,08***
Головний мозок	0,23±0,01	0,29±0,01*	0,26±0,01*	0,26±0,01*
М'язи	2,97±0,09	2,53±0,04*	2,34±0,08**	3,03±0,08
Легені	0,26±0,03	0,23±0,02	0,23±0,02	0,56±0,02***
Нирки	4,22±0,08	3,75±0,02**	3,86±0,05*	4,05±0,09
Шерсть, шкіра	1,30±0,05	1,40±0,07	1,55±0,03**	1,28±0,15
Сім'яники	0,13±0,00	0,39±0,02***	0,45±0,00***	0,35±0,02**

Не встановлено вірогідних відхилень умісту Купруму в серці щурів I дослідної групи протягом усього досліджу, лише на 90-ту добу виявили тенденцію до підвищення.

До того ж у щурів II дослідної групи, які отримували біотичну дозу НкМе, встановлено вірогідне зниження вмісту Купруму на 30-ту і 60-ту добу досліджу на 31,7 та 70,6 % відповідно.

На 15-ту, 30-ту і 90-ту добу не встановлено значних відхилень вмісту Купруму від контрольної групи в серці щурів III дослідної групи, а на 60-ту добу встановлено вірогідне його зниження на 32,6 %.

Отже, проаналізувавши дані вмісту металів у серці дослідних щурів, можна сказати, що за введення біотичної дози НкМе Купрум не має динаміки до накопичення в тканині серця.

На 15-ту добу досліджу максимальний вміст Купруму визначено в головному мозку щурів III дослідної групи, які

отримували умовно-токсичну дозу НкМе, за цих умов вірогідне перевищення становило 27,8 %, тоді як у I дослідній групі спостерігалася тенденція до підвищення, а в II — до зниження вмісту Купруму. На 30-ту добу експерименту вірогідних відхилень вмісту Купруму в головному мозку щурів усіх дослідних груп не встановлено. На 60-ту добу досліджу вміст Купруму в головному мозку щурів усіх дослідних груп вірогідно перевищував контрольну групу: у I — на 20,7, у II та III — на 11,5 % відповідно.

На останньому терміні досліджень вірогідне перевищення вмісту Купруму в головному мозку щурів, які отримували біотичну дозу НкМе, становило 30,0 %, тоді як у III дослідній групі спостерігали лише тенденцію до підвищення, а в I — показник вмісту елемента не відрізнявся за контроль.

Отже, проаналізувавши дані вмісту металів у головному мозку дослідних щурів, можна сказати, що для наночасток

Феруму характерне дозозалежне накопичення в головному мозку щурів, які отримували НкМе, тоді як у Купруму і Мангану воно спостерігається лише до 15-ї доби.

На 15-ту добу досліді вірогідне підвищення вмісту Купруму в м'язах щурів виявлено лише в II дослідній групі (біотична доза НкМе) на 18,2 %, тоді як у I та III групах була тенденція до підвищення. На 30-ту добу експерименту не встановлено вірогідних відхилень у дослідних групах відносно контрольної групи, тоді як на 60-ту добу близьким до контрольного показника був вміст Купруму в м'язовій тканині III дослідної групи (НкМе 4,0 мг/кг маси тіла), а у I і II групах вміст згаданого вище елемента був вірогідно нижчим за контрольну групу на 17,4 та 26,9 % відповідно.

На останньому терміні досліджень виявили вірогідне підвищення вмісту Купруму в м'язах усіх дослідних груп щурів: у I — на 22,7, у II — на 30,1 та в III — на 25,4 %.

Отримані дані вказують на циклічне накопичення Купруму в м'язах.

Органами та тканинами, через які може відбуватися виділення металів, є легені, нирки, шкіра і сім'яники, тому важливо знати вміст вищевказаних металів.

На 15-ту добу досліді не встановлено вірогідних відхилень вмісту Купруму в легенях щурів дослідних груп, але у всіх групах спостерігалася тенденція до підвищення.

На 30-ту добу експерименту встановлено вірогідне підвищення вмісту Купруму в легенях щурів III дослідної групи, які отримували умовно-токсичну дозу, на 28,0 %, тоді як у II дослідній групі була тенденція до підвищення, а в I групі показник вмісту елемента не відрізнявся від контрольної групи.

Значне вірогідне підвищення було встановлено на 60-ту добу досліді в легенях щурів III дослідної групи на 53,6 %, в інших групах спостерігалася лише тенденція до зниження вмісту Купруму.

Крім того, тенденція до підвищення вмісту Купруму в легенях виявлена на 90-ту добу досліді в легенях щурів I і II дослідних груп, тоді як у III дослідній групі вміст металу вірогідно перевищував контрольну групу на 32,5 %.

Отже, проаналізувавши дані вмісту металів в легенях дослідних щурів, можна сказати, що можливе виведення надлишку Купруму цим органом, на що вказує значний вміст елемента в III групі щурів, особливо на 60-ту і 90-ту добу досліді, а також можна припустити, що у легенях накопичуються, власне наночастки Купруму, які, володіючи високою активністю, можуть викликати запалення легень, яке ми виявили у щурів III дослідної групи.

Уміст Купруму в нирках щурів I дослідної групи мав тенденцію до підвищення на 15-ту добу досліді, тоді як у II та III дослідних групах, щури яких отримували НкМе, встановили вірогідне зниження показників умісту на 63,5 та 61,9 % відповідно відносно контрольної групи. На 30-ту добу експерименту отримані дані вмісту Купруму в нирках щурів у всіх групах були не вірогідними: у I та III групі відзначено тенденцію до зниження, а в II — до підвищення вмісту металу.

На 60-ту добу досліді вірогідне зниження вмісту Купруму встановили в нирках щурів I та II дослідних груп відповідно на 12,5 та 9,3 %, тоді як у III дослідній групі була тенденція до зниження вмісту. На 90-ту добу експерименту, як і на 30-ту, отримані дані вмісту Купруму в нирках щурів у всіх групах були не вірогідними: у II та III групі відзначено тенденцію до підвищення, а в I — до зниження вмісту металу.

Отже, проаналізувавши дані вмісту металів у нирках дослідних щурів можна сказати, що Купрум, введений щурам у макродисперсній формі та біотичній дозі НкМе, виводиться інтенсивніше у першій половині досліді (15 і 30-а доба), тоді як у другій половині їх екскреція дещо знижується, а потім стабілізується, що



може бути пов'язане з підвищенням потреби в цьому елементі.

Динаміка Купруму, введеного з НкМе в токсичній дозі, характеризується

поступовим підвищенням екскреції елемента, що може вказувати на надлишок металу в організмі щурів.

Таблиця 4

**Уміст Купруму в органах і тканинах щурів, які отримували нанокompозиту і суміш солей металів у різних дозах, на 90-ту добу експерименту, мг/кг ( $M \pm m$ ,  $n=3$ )**

Група Орган, тканина	Контрольна	I дослідна (Суміш солей Me, 0,3 мг/кг маси тіла)	II дослідна (НкМе, 0,3 мг/кг маси тіла)	III дослідна (НкМе, 4,0 мг/кг маси тіла)
Шлунок	3,89±0,04	3,37±0,03***	4,83±0,05***	4,07±0,10
Тонкий кишечник	3,46±0,05	3,70±0,18	2,96±0,04	3,28±0,13
Товстий кишечник	6,00±0,03	18,12±0,07***	7,37±0,13***	5,89±0,09
Плазма, мг/дм <sup>3</sup>	2,24±0,02	2,25±0,03	2,38±0,07	2,67±0,04***
Печінка	2,60±0,07	1,95±0,18*	1,98±0,10**	2,81±0,24
Селезінка	2,35±0,10	2,96±0,26	2,69±0,09	3,68±0,15**
Серце	2,44±0,21	2,93±0,08	2,29±0,05	2,45±0,06
Головний. мозок	0,23±0,00	0,23±0,00	0,33±0,02**	0,26±0,01
М'язи	1,97±0,10	2,55±0,13*	2,82±0,07**	2,64±0,02*
Легені	0,27±0,02	0,34±0,01	0,33±0,02	0,40±0,02*
Нирки	4,54±0,38	4,32±0,09	4,65±0,10	4,89±0,22
Шерсть, шкіра	1,26±0,04	1,29±0,01	1,56±0,10*	1,94±0,07**
Сім'яники	0,17±0,02	0,30±0,03*	0,41±0,01***	0,28±0,02*

Слід зазначити, що в першій половині досліді (на 15 та 30-ту добу) виявлена динаміка накопичення Купруму в шкірі з шерстю щурів усіх дослідних груп, вірогідне перевищення вмісту елемента відповідно становило у I — 60,7 і 35,8 %, у II — 78,9 і 64,1 % та в III дослідній групі — 82,2 і 36,8 % відповідно.

На 60-ту добу досліді вміст Купруму в шкірі з шерстю щурів II дослідної групи, які отримували біотичну дозу НкМе, вірогідно перевищував контрольну групу на 16,1 %, тоді як у I і III групі не виявили лише вірогідних змін.

Крім того, вірогідних змін вмісту Купруму на 90-ту добу експерименту не встановлено у шкірі та шерсті щурів I дослідної групи, тоді як у II та III дослідних групах щурів, які отримували НкМе, відзначали вірогідне підвищення вмісту металу на 19,2 та 35,1 % відповідно.

Отже, проаналізувавши дані вмісту вищезгаданих металів у шкірі з шерстю дослідних щурів, можна сказати, що в цій тканині спостерігаються процеси

накопичення Купруму, причому вони вираженіші в групах щурів, які отримували НкМе, на що вказує вища активність наночастинок металів і значна роль шкіри та шерсті в їх депонуванні та метаболізмі.

Вміст Купруму в сім'яниках щурів III дослідної групи, які отримували НкМе в дозі 4,0 мг/кг маси тіла, на 15-ту добу досліді не відрізнявся від показника контрольної групи, а на 30-ту, 60-ту та 90-ту добу — вірогідно перевищував контроль на 37,8; 62,9 та 39,3 %.

У сім'яниках I дослідної групи, щури якої отримували вищезгадані солі металів, на 15-ту добу досліді також не встановлено значних відхилень від контрольної групи, тоді як на 30-ту добу виявлено вірогідне зниження показника вмісту Купруму на 43,8 %, а на 60-ту та 90-ту — вірогідне підвищення на 66,7 та 43,3 % відповідно.

У сім'яниках II дослідної групи, щури якої отримували НкМе в біотичній дозі, на 15-ту добу досліді виявлено вірогідне зниження показнику вмісту Купруму на 47,4 %, не встановлено значних

відхилень від контрольної групи на 30-ту добу, тоді як на 60-ту та 90-ту було вірогідне підвищення вмісту елемента на 71,1 та 58,5 % відповідно.

Отже, проаналізувавши дані вмісту згаданих вище металів у сім'яниках дослідних щурів, можна сказати, що значне накопичення металів спостерігається у сім'яниках щурів, які отримували біотичну дозу НкМе в порівнянні з макродисперсною формою елементів, що вказує на вищу активність наночасток і можливий вплив їх на статеву систему щурів, тоді як введення токсичної дози НкМе призводить до стабільно-високого вмісту Купруму в сім'яниках щурів.

### Висновки

1. Дослідженнями токсикокінетики Купруму в організмі щурів за умов хронічного дослідження встановлено, що наночастки металу за введення в дозі 0,3 мг/кг маси тіла, мають тенденцію до кращого всмоктування, ніж макродисперсна форма (сіль металу), на що вказує підвищений вміст елемента у шлунку і тонкому кишечнику за зниженого його вмісту в товстому кишечнику на 15 та 60-ту добу дослідження, поряд з цим підвищення вмісту Купруму в шлунку і товстому кишечнику та зниження у тонкому кишечнику щурів, які отримували біотичну дозу НкМе, на 90-ту добу дослідження вказує на інтенсивне виділення металів з організму і зниження ефективності дії препарату, тобто оптимальний термін застосування НкМе становить (30–60) діб.

2. Для наночасток Купруму в біотичній дозі переважає функціональна кумуляція (за зниженням у печінці щурів вмісту металу протягом дослідження та відсутністю чіткої динаміки до накопичення металів у селезінці, серці, головному мозку та м'язах), тоді як в умовно-токсичній дозі переважає матеріальна кумуляція (за підвищенням вмісту Купруму у печінці протягом всього дослідження) у порівнянні з контролем і макродисперсною формою, хоча виявлена певна «тропність» Купруму для селезінки, що пов'язано з необхідністю цього елемента в її функціонуванні.

3. Купрум, введений щурам у нано- та макродисперсній формах в біотичній дозі (0,3 мг/кг маси тіла), виводиться нирками інтенсивніше на 15 і 30-ту добу, тоді як на пізніх строках дослідження — його екскреція дещо знижується, а потім стабілізується, що може бути пов'язане з включенням адаптаційних механізмів в організмі. Тоді як введення Купруму у токсичній дозі, навпаки, призводить до поступового підвищення екскреції металу нирками, що може вказувати на надлишок металу в організмі щурів, причому за введення вищевказаної дози в процесах виділення Купруму беруть активну участь і легені (виявлено значний вміст металу в щурів на 60- і 90-ту добу дослідження).

4. Накопичення Купруму у шкірі з шерстю та сім'яниках дослідних щурів, вираженіше у тварин, які отримували НкМе, що вказує на вищу активність наночасток і значну роль цих органів у депонуванні та метаболізмі наночасток.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшій роботі плануємо досліджувати вплив наноконструкції металів на організм сільськогосподарської птиці та її продукцію.

1. Andrusichina I. N., Golub I. A., Didikin G. G., Litvin S. E., Gromovoj T. U., Gorchev W. F., Movchan W. A. The structure, properties and toxicity of nanoparticles of silver and copper oxides. *Biotechnology*, 2011, vol. 4, no 6, pp. 51–58 (in Ukrainian).

2. An L., Liu S, Yang Z, Zhang T. Cognitive impairment in rats induced by nano-CuO and its possible mechanisms. *Toxicol. Lett.*, 2012, vol. 213 (2), p. 220–227.

3. Gorobez A. I. Use of copper in poultry feeding. *Poultry farming: Interdepartmental subject scientific collection PI UAAS*, 2005, vol. 57, pp. 162–174 (in Ukrainian).

4. Borisevich W. B., Borisevich B. W., Kaplunenko W. G. The influence of metal nanoparticles on the resistance of broiler chickens. *Modern poultry farming*, 2009, no 1 (74), pp. 4–5. (in Ukrainian).

5. Malinin O. O., Kuzan O. N., Schewzova G. M., Dolezkiy S. P., Litarova M. W., Puzanov F. K. Determination of inorganic elements in biological substrates by X-ray fluorescence analysis (*metod. instructions*). Approved by the State Committee of vet. med. of Ukraine 23-24.12.2009, protocol no 1, 30 p. (in Ukrainian).