



Вплив наночастинок Купруму на біохімічні показники сироватки крові кролиць

Ю. І. Сливчук¹, О. В. Штапенко¹, І. І. Гевкан¹, В. Я. Сирватка^{1,2},
О. Ю. Сливчук³, А. Р. Корбецький¹

slyvchuk@gmail.com

¹Інститут біології тварин НААН,
вул. В. Стуса, 38, м. Львів, 79034, Україна, inenbiol@mail.lviv.ua

²Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Грушевського, 4, м. Львів, 79005, Україна

³Державний науково-дослідний контрольний інститут ветпрепаратів і кормових добавок,
вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна

У статті представлені результати фізіолого-біохімічних досліджень за дії наночастинок Купруму на організм статевозрілих кролиць. Клінічні параметри та біохімічні показники крові дозволять оцінити безпечність застосування отриманих наночастинок та вплив довготривалих інтраперитоніальних введень на обмінні процеси в організмі тварин і в подальших дослідженнях розробити препарати для лікування різних патологій репродуктивної системи у сільськогосподарських тварин. Дослідження проведені на 18 кролицях породи «Термонська біла» 4-місячного віку, живою вагою 3–3,5 кг, аналогів за біохімічними показниками сироватки крові. Було сформовано три групи по 6 кролиць у кожній: контрольна, I та II дослідні. Впродовж 28 днів через кожних сім днів кролицям інтраперитоніально вводили препарати. Тваринам контрольної групи у ролі плацебо вводили 0,9 % розчин натрію хлориду дозою 1,5 мл/кг. Кролицям дослідних груп вводили препарат з різним вмістом наночастинок Купруму. Встановлено позитивний вплив досліджених наночастинок Купруму на обмінні процеси в організмі кролиць. Інтраперитоніальне введення наночастинок Купруму на початкових етапах дослідження (після другої ін'єкції) зумовило підвищення ензиматичних активностей АлАТ, АсАТ, що може вказувати на адаптацію організму до введених препаратів. Зниження активності ЛДГ у сироватці крові кролиць за дії введених препаратів може бути пов'язаним із інтенсифікацією метаболічних внутрішньоклітинних енергозатратних процесів. Активність гама-глутаматтрансферази в динаміці періоду дослідження не відрізнялася у контрольних і дослідних групах кролиць, що вказує на те, що введені нами препарати наночастинок Купруму не є токсичними. Введення наночастинок Купруму в дозі 50 мкг/кг позитивно впливало на репродуктивну систему самок кролів та процеси ембріонального розвитку.

Ключові слова: кролиці, наночастинок Купруму, ензими, імплантація, жовте тіло

Наночастинок Купруму мають яскраво виражені бактерицидні, фунгіцидні та віруцидні властивості і є перспективними продуктами нанотехнології [3, 7, 11]. Вони у 7 разів менш токсичні, ніж солі Купруму, а вихідні речовини для одержання наночастинок Купруму суттєво дешевші, ніж ті, які використовують для одержання наночастинок Аргентуму чи Ауруму [12]. Купрум входить до складу біологічних каталізаторів — ензимів, прямо або опосередковано відіграє провідну роль у більшості обмінних процесів і є їх головним регулятором [17]. Унікальні фізичні, хімічні та біологічні властивості наночастинок Купруму відкривають широкі перспективи їх використання в діагностиці,

в ролі біомолекулярних міток, а також у терапії раку та вірусу імунодефіциту людини [1, 5, 6, 13, 18]. Однак наночастинок можуть мати специфічний вплив на органи і тканини тварин, що призводить до розвитку різних патологічних станів [2, 8, 9]. Стабільність біохімічного статусу є невід'ємною умовою нормального функціонування організму, тому виявлення і оцінка варіабельності морфологічних і біохімічних показників крові як інтеграційного середовища організму, в якій відображаються всі зміни, є важливою складовою при комплексній порівняльній оцінці обміну речовин. Тому створення нового продукту із активним діючим агентом та ефективною системою доставки, який би

максимізував терапевтичний ефект і зводив до мінімуму негативний вплив наночастинок на організм тварин та людей, має важливе прикладне та теоретичне значення в репродуктивній біотехнології, медицині та ветеринарії [4, 15, 16].

Запровадження наночастинок Купруму для терапевтичного й діагностичного застосування ускладнюється браком інформації про їх механізми впливу на організм тварин і людини на клітинному та молекулярному рівнях. Невідомими залишаються механізми їх токсикологічної дії на репродуктивну систему та процеси запліднення у тварин. Проведеними нами дослідженнями з вивчення цитотоксичного впливу новосинтезованих наночастинок Купруму, стабілізованих аскорбіновою кислотою та різними концентраціями полівінілпіролідону, на культуру клітин гранулози та гамети тварин встановлено їх позитивний вплив та оптимальні дози. Тому одним з актуальних напрямів сучасних досліджень є вивчення впливу новосинтезованих наночастинок Купруму, стабілізованих аскорбіновою кислотою та полівінілпіролідом (PVP), на лабораторних тваринах. Клінічні спостереження та фізіолого-біохімічні показники крові при застосуванні наночастинок Купруму у кролиць дозволяють оцінити безпечність застосування отриманих наночастинок та оцінити вплив довготривалих інтраперитоніальних введення на обмінні процеси в організмі тварин і в подальших дослідженнях розробити препарати для сільськогосподарських тварин для лікування різних патологій репродуктивної системи.

Метою цього дослідження було з'ясувати фізіолого-біохімічні особливості дії наночастинок Купруму, отриманих в лабораторних умовах, на організм кролиць та їхню репродуктивну функцію.

Матеріали і методи

Всі експериментальні процедури з тваринами *in vivo* були схвалені Комісією з біоетики Інституту біології тварин НААН відповідно до чинного законодавства України. За схемою досліджень було підібрано 18 кролиць породи «Термонська біла» 4-місячного віку, масою тіла 3–3,5 кг, аналогів за біохімічними показниками сироватки крові. Кролиць утримували в окремих клітках на стандартному раціоні (табл. 1).

Тварин було розділено на три групи: контрольну, I та II дослідну по 6 кролиць у кожній. Впродовж 28 днів через кожних сім днів кролематкам інтраперитоніально вводили досліджувані препарати. Кролицям контрольної групи у ролі плацебо вводили 0,9 % розчин натрію хлориду дозою 1,5 мл/кг. Кролицям дослідних груп вводили препарат з різним вмістом наночастинок Купруму. На 28-у добу тваринам всіх дослідних груп внутрішньом'язово вводили 40 ІО гонадотропіну сироватки жеребих кобил (*Фолігон*, *Інтервет*, Нідерланди). Через добу тваринам вводили гонадотропін-релізінг гормон і штучно запліднювали [10, 14]. Через 14 днів в умовах віварію Інституту проводили забій тварин, відбирали репродуктивні органи — матку і яєчники, які поміщали в термостатований фізіологічний розчин (0,9 % NaCl) за температури 38 °C та доставляли в лабораторію репродуктивної біотехнології, де проводили їх морфометричну оцінку.

Зразки крові відбирали із крайової вени вуха кролиць за добу до введення препаратів і через добу після кожної ін'єкції для вивчення активності ензимів у сироватці крові в динаміці, оскільки ступінь підвищення активності ензимів свідчить про наявність цитолітичного синдрому, але не завжди вказує на глибину ураження органу. Ензимну активність визначали за допомогою наборів *Humman* (Німеччина) на біохімічному аналізаторі *Humalyzer 2000* (*Humman*, Німеччина) відповідно до інструкцій виробників.

Результати представлені як середнє значення \pm стандартне відхилення. Всі статистичні аналізи проводилися за допомогою програми *Microsoft Excel*. Відмінності між групами визначали за допомогою *t*-тесту Стьюдента. Різниця між групами вважалась вірогідною за $P < 0,05$.

Результати й обговорення

Під час аналізу показників АлАТ активності (рис. 1) у сироватці крові кролиць контрольної групи виявлено підвищення активності цього ензиму через добу після першої інтраперитоніальної ін'єкції. Очевидно, це можна пов'язати зі стресовим станом тварин, який виникав під час ін'єкції та забору зразків крові.

Таблиця 1. Схема досліджень з вивчення впливу наночастинок міді на фізіолого-біохімічні показники у кролематок

Table 1. Investigation pattern for the study of the influence of copper nanoparticles on biochemical and physiological parameters of female rabbits

Група / Group	Схема введення / Administration pattern	Маніпуляції / Manipulations
Контрольна Control	0,9 % фізіологічний розчин 1,5 мл/кг на ін'єкцію 4 рази через сім днів впродовж 28-ми днів 0.9 % saline solution 1.5 ml/kg per injection 4 times every 7 days for 28 days	
I дослідна 1 st experimental	Наночастинки міді 50 мкг/кг на ін'єкцію 4 рази впродовж 28-ми днів Copper nanoparticles 50 µg/kg/per injection 4 times during 28 days	Забір крові до введення препаратів, на 7-, 14-, 21- та 28-у доби Blood sampling before the drug administration, on the 7 th , 14 th , 21 st and 28 th day
II дослідна 2 nd experimental	Наночастинки міді 100 мкг/кг на ін'єкцію 4 рази через 7 днів впродовж 28 днів Copper nanoparticles 100 µg/kg/per injection 4 times every 7 days during 28 days	

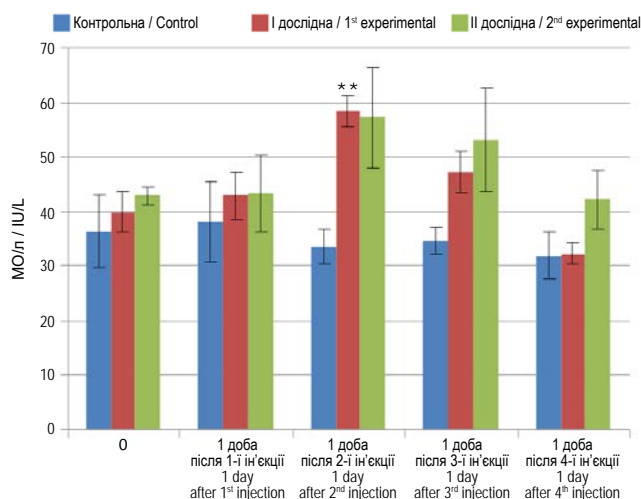


Рис. 1. Аланінамінотрансферазна (АлАТ) активність у сироватці крові кролиць за інтраперитоніального введення наночастинок Купруму

Fig. 1. Alanine aminotransferase (ALT) activity in the blood serum of female rabbits during the intraperitoneal administration of copper nanoparticles

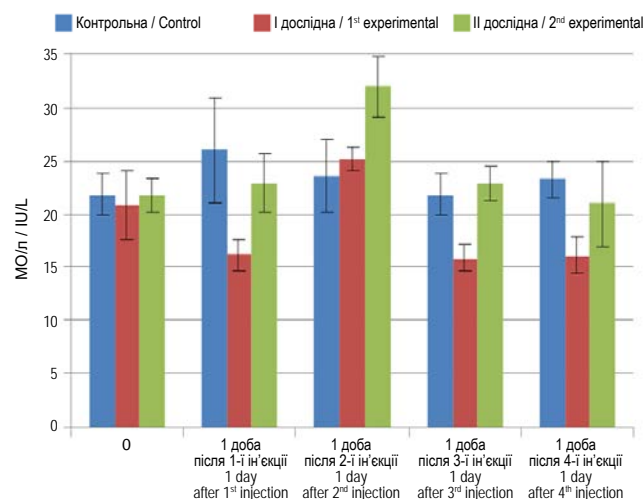


Рис. 2. Аспартатамінотрансферазна (АсАТ) активність у сироватці крові кролиць за інтраперитоніального введення наночастинок Купруму

Fig. 2. Aspartate aminotransferase (AST) activity in the blood serum of female rabbits during the intraperitoneal administration of copper nanoparticles

За подальших досліджень АлАТ-активність знижувалась і після четвертої ін'єкції була навіть нижчою за відповідний показник до початку досліджень. Активність АлАТ в I і II дослідній групі підвищилась через добу після другої ін'єкції препаратів (в I групі — вірогідно), зокрема ця різниця була в півтора рази вищою від відповідного показника контрольної групи, однак ці різниці не були вірогідними порівняно з контролем. За подальшого дослідження активності АлАТ в сироватці крові кролематок ці показники поступово знижувалися і досягали рівня показників на початку досліджень.

Виявлені зміни аспартатамінотрансферазної (АсАТ) активності були незначними (рис. 2). У контрольній групі динаміка показників АсАТ-активності була схожа із динамікою АлАТ. Після другої ін'єкції показники активності АсАТ у контрольній групі вирівнюються і є стабільними впродовж дослідження, тоді як у дослідних групах виявлено підвищення аспартатамінотрансферазної активності після другої ін'єкції препаратів проти відповідного показника до початку досліджень, причому в II дослідній групі цей показник був вірогідним ($P < 0,05$). У динаміці експерименту ці показники поступово знижуються і стають нижчими за відповідні показники до початку досліджень.

За дослідження дії наночастинок Купруму на організм в цілому за їх інтраперитоніального введення доцільним є визначення гама-глутамілтрансферази, яка характеризує функціональний стан печінки (табл. 2).

Підвищення гама-глутамілтрансферазної активності може вказувати на токсичне ураження печінки. Гама-глутамілтрансфераза — мікосомальний ензим, який бере участь в обміні амінокислот і у великій кількості наявний у печінці, жовчних ходах, нирках. Отримані нами показники в динаміці дослідження гама-глутамілтрансферазної активності є на одному рівні, між контрольною та дослідними групами

різниць не виявлено, що може вказувати на те, що введені нами препарати з вмістом наночастинок Купруму не є токсичними.

Відомо, що лужна фосфатаза каталізує гідроліз складних ефірів фосфорної кислоти і органічних сполук. При аналізі показників лужнофосфатазної активності в сироватці крові кролиць за інтраперитоніального введення препаратів з вмістом наночастинок Купруму вірогідних різниць як в динаміці досліджень, так і між контрольною та дослідними групами не виявлено (табл. 3).

Лактатдегідрогеназа (ЛДГ) — це один з ензимів, який показує наявність пошкоджених клітин. Підвищену лактатдегідрогеназну активність в усіх дослідних групах і контролі при першому заборі зразків для досліджень можна пов'язати зі стресом (рис. 3).

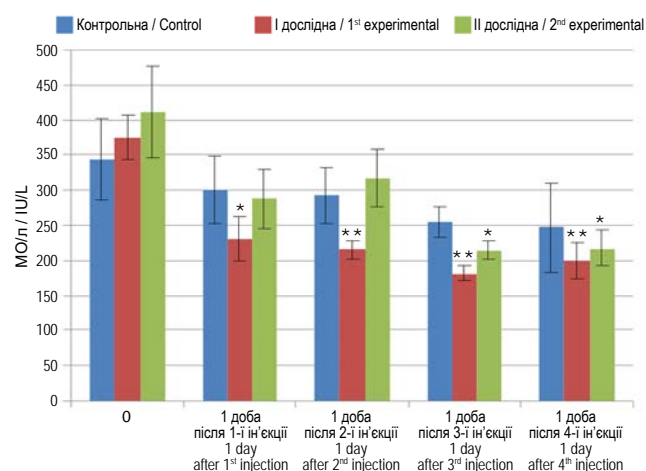


Рис. 3. Лактатдегідрогеназна активність у сироватці крові кролиць за інтраперитоніального введення наночастинок Купруму

Fig. 3. Lactate dehydrogenase activity in the blood serum of female rabbits during the intraperitoneal administration of copper nanoparticles

Таблиця 2. Гамаглутамілтрансферазна (ГГТ) активність в сироватці крові кролиць за інтраперитоніального введення наночастинок Купруму, МО/л ($M \pm m$, $n=6$)**Table 2.** γ -glutamyltransferase (GGT) activity in the blood serum of female rabbits during the intraperitoneal administration of copper nanoparticles, IU/L ($M \pm m$, $n=6$)

Час забору зразків крові / Time of blood samples collection	Контрольна Control	I дослідна 1 st experimental	II дослідна 2 nd experimental
0	7,62 \pm 0,92	9,00 \pm 0,41	8,25 \pm 0,66
Після 1-ї ін'єкції / After 1 st injection	7,25 \pm 1,00	6,97 \pm 0,69	7,85 \pm 0,69
Після 2-ї ін'єкції / After 2 nd injection	7,97 \pm 0,73	7,77 \pm 0,65	8,40 \pm 0,53
Після 3-ї ін'єкції / After 3 rd injection	7,95 \pm 0,66	8,40 \pm 0,41	8,37 \pm 0,32
Після 4-ї ін'єкції / After 4 th injection	6,70 \pm 0,21	7,45 \pm 0,24	7,30 \pm 0,51

Таблиця 3. Лужнофосфатазна (ЛФ) активність в сироватці крові кролиць за інтраперитоніального введення наночастинок Купруму, МО/л ($M \pm m$, $n=6$)**Table 3.** Alkaline phosphatase (ALP) activity in the blood serum of female rabbits during the intraperitoneal administration of copper nanoparticles, IU/L ($M \pm m$, $n=6$)

Час забору зразків крові / Time of blood samples collection	Контрольна Control	I дослідна 1 st experimental	II дослідна 2 nd experimental
0	181,27 \pm 12,11	186,75 \pm 21,07	203,42 \pm 13,71
Після 1-ї ін'єкції / After 1 st injection	202,90 \pm 14,13	177,22 \pm 17,35	204,50 \pm 18,80
Після 2-ї ін'єкції / After 2 nd injection	179,87 \pm 3,58	174,60 \pm 12,81	187,87 \pm 20,64
Після 3-ї ін'єкції / After 3 rd injection	191,25 \pm 7,23	156,25 \pm 18,76	212,47 \pm 5,84
Після 4-ї ін'єкції / After 4 th injection	172,47 \pm 21,36	145,67 \pm 14,62	187,67 \pm 14,66

Подальші дослідження активності цього ензиму показують його зниження в контрольній і дослідних групах, зокрема в дослідних групах ці показники наприкінці дослідження вірогідно знижуються вдвічі. Зниження ЛДГ-активності у сироватці крові кролиць за дії введених препаратів можна пов'язати з підвищеними метаболічними внутрішньоклітинними процесами, які потребують значних енергетичних витрат, а відповідно, і ЛДГ. Отже, наночастинок Купруму не здійснюють негативного впливу на організм кролиць.

Після евтаназії тварин відібрали репродуктивні органи (матку та яєчники) та провели їх морфометричну оцінку. Було підраховано кількість наявних жовтих тіл вагітності на кожному із яєчників та кількість живих плодів в матці. Встановлено, що в дослідних групах кількість жовтих тіл вагітності та кількість живих плодів на одну самку було більше, ніж у контрольній групі. Але у II групі кількість місць імплантації плодів було більше порівняно з I дослідною та контрольною групами (рис. 4).

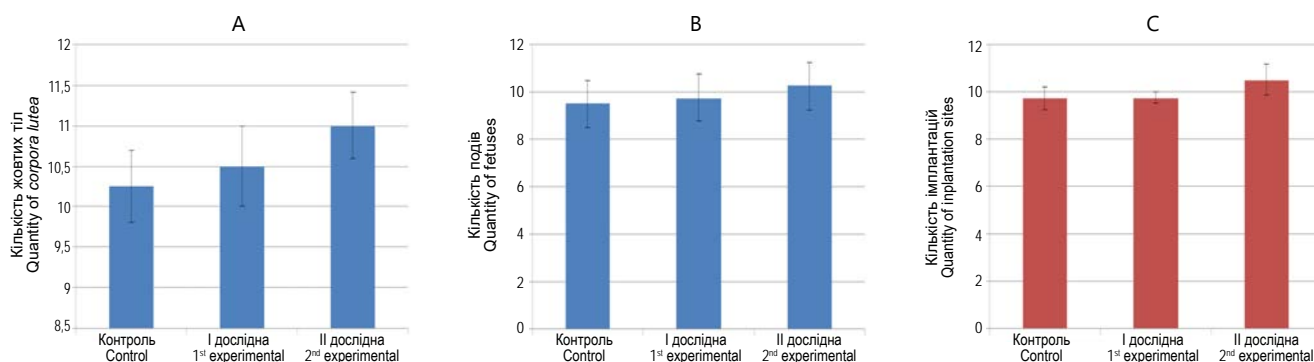
**Рис. 4.** Показники морфологічної оцінки репродуктивних органів кролиць першої половини вагітності за дії інтраперитоніального введення наночастинок Купруму. А — показники кількості жовтих тіл яєчника; В — показники кількості наявних плодів у матці; С — показники виявлених місць імплантації

Fig. 4. Parameters of morphological evaluation of reproductive organs of female rabbits during the first half of pregnancy under the influence of intraperitoneal administration of copper nanoparticles. A — quantity of corpora lutea of ovary; B — quantity of fetuses present in the uterus; C — identified implantation sites

Проте за кількістю доімплантаційної і загальної ембріональної смертності (рис. 5) кращими були показники у тварин I дослідної групи, яким вводили 50 мкг/кг живої маси наночастинок Купруму.

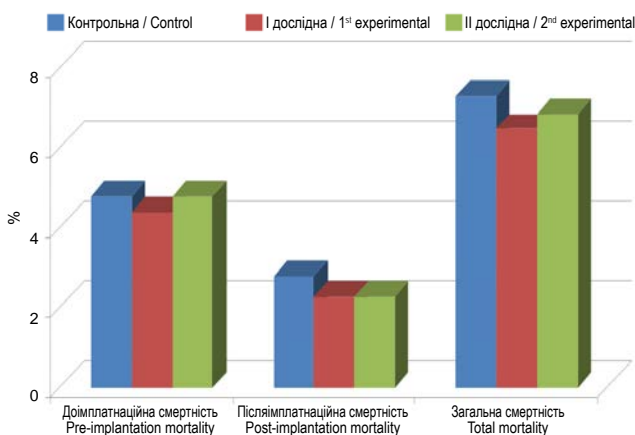


Рис. 5. Показники ембріональної смертності у першій половині вагітності кролиць за інтраперитоніального введення наночастинок Купруму
Fig. 5. Parameters of embryonic mortality during the first half of pregnancy in female rabbits under the influence of copper nanoparticles intraperitoneal administration

Отже, введення наночастинок Купруму в дозі 50 мкг/кг маси тіла позитивно впливало на репродуктивну систему та процеси ембріонального розвитку кролиць.

Висновки

Виявлені вірогідні зміни активності АлАТ, АсАТ лише на першу добу після другої ін'єкції наночастинок Купруму в дозі, відповідно, 50 мкг/кг та 100 мкг/кг.

CuNPs у дозі 50 мкг/кг та 100 мкг/кг не викликає вірогідних змін активності гепатоспецифічних ензимів — γ-глутамілтрансферази та лужної фосфатази. За цих умов спостерігається вірогідне зменшення активності ЛДГ.

Вміст окремих метаболітів азотистого обміну в крові кролиць за впливу наночастинок не зазнавав вірогідних змін в динаміці дослідження. Отже, застосовані препарати нетоксичні.

Найнижчі показники доімплантаційної та загальної ембріональної смертності були у I дослідній групі, тваринам якої вводили 50 мкг/кг маси тіла CuNPs, порівняно з показниками контрольної та II дослідної групи.

Кількість плодів була найбільшою в II дослідній групі, тваринам якої вводили 100 мкг/кг маси тіла CuNPs, найменшою — у контрольній.

Перспективи подальших досліджень

Планується проводити дослідження дії наночастинок Купруму на енергетичний, білковий обмін та антиоксидантний статус організму тварин.

1. Artamonova NO, Masich OV, Pavlichenko YV. Nanotechnology in medicine and oncology. *Ukrainian Radiological Journal*. 2010; 18(1): 102–111. Available at: http://medradiologia.org.ua/assets/files/arch/2010/1/p102_111.pdf (in Ukrainian)
2. Bilous SB, Kalynyuk TH, Chekman IS. General approaches to the pharmaceutical development and preclinical study of medicinal preparations with nanosized active pharmaceutical ingredients. *Clinical pharmacy, Pharmacotherapy and Medical Standardization*. 2012; 3–4(16–17): 67–74. Available at: http://clinpharm.meduniv.lviv.ua/FILES/kffms_3-4_2012/al3-4_2012.pdf (in Ukrainian)
3. Borkow G., Gabbay J. Copper, an ancient remedy returning to fight microbial, fungal and viral infections. *Curr. Chem. Biol.* 2009; 3(3): 272–278. DOI: 10.2174/2212796810903030272.
4. Chekman IS, Simonov PV. *Natural nanostructures and nanomechanisms*. Kyiv, PVP Zadruga. 2012: 104 p. (in Ukrainian)
5. Fujimori Y., Sato T., Hayata T, Nagao T, Nakayama M, Nakayama T, Sugamata R, Suzuki K. Novel antiviral characteristics of nanosized copper(I) iodide particles showing inactivation activity against 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *Appl. Environ. Microbiol.* 2012; 78(4): 951–955. DOI: 10.1128/AEM.06284-11.
6. Galan M, Sanchez-Rodriguez J, Cangiotti M, Garcia-Gallego S, Jimenez JL, Gomez R, Ottaviani MF, Munoz-Fernandez MA, de la Mata FJ. Antiviral properties against HIV of water soluble copper carbosilane dendrimers and their EPR characterization. *Curr. Med. Chem.* 2012; 19(29): 4984–4994. DOI: 10.2174/0929867311209024984.
7. Grass G, Rensing C, Solioz M. Metallic copper as an antimicrobial surface. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011; 77(5): 1541–1547. DOI: 10.1128/AEM.02766-10.
8. Lewinski N, Colvin V, Drezek R. Cytotoxicity of Nanoparticles. *Small*. 2008; 4(1): 26–49. DOI: 10.1002/sml.200700595.
9. Moore R. Nanomedicine and risk: further perspectives. *Med. Device Technol.* 2007; 18(6): 28–29.
10. Morrell JM. Artificial insemination in rabbits. *British Veterinary Journal*. 1995; 151(5): 477–488. DOI: 10.1016/S0007-1935(05)80022-3.
11. Paton BY, Moskalenko VF, Chekman IS, Movchan BO. Nanoscience and Nanotechnology: Technical, Medical and Social Aspects. *Bulletin of the NAS of Ukraine*. 2009; 6: 18–26. Available at: ftp://ftp.nas.gov.ua/akademperiodyka/Downloads/Visnyk_NANU/downloads/2009/6/a4.pdf (in Ukrainian)
12. Petryk IS, Yeremenko GM, Smirnova NP, Korchak GI, Mikhienko AI. Synthesis and stabilization of Cu nanoparticles in aqueous solutions and their bactericidal activity. *Chemistry, Physics and Surface Technology*. 2014; 5(1): 74–81. Available at: <https://www.cpts.com.ua/index.php/cpts/article/view/264/261> (in Ukrainian)
13. Pisanic TR, Blacwell JD, Shubayev VI, Fiñones RR, Jin S. Nanotoxicity of iron oxide nanoparticle internalization in growing neurons. *Biomaterials*. 2007; 28(16): 2572–2581. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2007.01.043.
14. Rebollar PG, Dal Bosco A, Millán P, Cardinali R, Brecchia G, Sylla L, Lorenzo PL, Castellini C. Ovulating induction methods in rabbit does: the pituitary and ovarian responses. *Theriogenology*. 2012; 77(2): 292–298. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2011.07.041.
15. Rizzello L, Pompa PP. Nanosilver-based antibacterial drugs and devices: mechanisms, methodological drawbacks, and guidelines. *Chem. Soc. Rev.* 2014; 43(5): 1501–1518. DOI: 10.1039/C3CS60218D.
16. Sanvicens N, Marco MP. Multifunctional nanoparticles — properties and prospects for their use in human medicine. *Trends Biotechnol.* 2008; 26(8): 425–433. DOI: 10.1016/j.tibtech.2008.04.005.
17. Silbernagl S., Lang F. *Color Atlas of Pathophysiology*. Stuttgart, Thieme. 2000: 252.
18. Svenson S, Tomalia DA. Dendrimers in biomedical applications — reflections on the field: *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005; 57(15): 2106–2129. DOI: 10.1016/j.addr.2005.09.018.

Effects of copper nanoparticles on the biochemical parameters of blood serum of female rabbits

Yu. I. Slyvchuk¹, O. V. Shtapenko¹, I. I. Hevkan¹, V. Y. Syrvatka², O. Yu. Slyvchuk³, A. R. Korbetsky¹
slyvchuk@gmail.com

¹Institute of Animal Biology NAAS,
38 V. Stusa str., Lviv, 79034, Ukraine, inenbiol@mail.lviv.ua

²Lviv National University named after Ivan Franko,
4 Hrushevskoho str., Lviv, 79005, Ukraine

³State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives,
11 Donetska str., Lviv, 79019, Ukraine

This article presents the results of physiological and biochemical investigations of the copper nanoparticles effect on the organism of mature female rabbits. Clinical observations and biochemical parameters of blood would permit to assess the safety of use of obtained nanoparticles and to evaluate the influence of prolonged intraperitoneal administration thereof on the metabolism of the animals, as well as, basing on further studies, to develop drugs for the treatment of various pathologies of the reproductive system of farm animals. For this investigation 18 four-month-old female rabbits of the *Blanc de Termonde* breed weighing 3–3.5 kg and analogous by biochemical parameters of blood serum were selected. They were divided into three groups: control, 1st and 2nd experimental ones, each group containing 6 rabbits. Every 7th day of the 28-day period the rabbits were subjected to intraperitoneal administration of drugs. The rabbits of the control group received 0.9 % physiological solution as placebo, 1.5 ml/kg per injection. The rabbits of the experimental group received a preparation containing copper nanoparticles. The investigation results showed a positive influence of the studied copper nanoparticles on the metabolic processes. Intraperitoneal administration of copper nanoparticles on initial stages of the study (after the second injection) produced increased ALT and AST activities, which might be associated with the adaptation of organism to the introduced drugs. The decreased LDH activity in the blood serum of the rabbits during the administration of the preparations might be associated with enhanced intracellular metabolic processes requiring considerable expenditures of energy. The dynamics of the gamma glutamate transferase activity remained on the same level in the control and both experimental groups of female rabbits, indicating that the introduced copper nanoparticles drugs were not toxic. The administration of copper nanoparticles in the dose of 50 µg/kg of body weight has positive effects on the reproductive system of female rabbits and the processes of embryonic development.

Key words: rabbits, copper nanoparticles, enzymes, implantation, *corpus luteum*

Slyvchuk YI, Shtapenko OV, Hevkan II, Syrvatka VY, Slyvchuk OY, Korbetsky AR. Effects of copper nanoparticles on the biochemical parameters of blood serum of female rabbits. *Biol. Tvarin.* 2020; 22(1): 20–25. DOI: 10.15407/animbiol22.01.020.