УДК: 546.72-168:[616.36+616.15]:57.08

НАКОПИЧЕННЯ ЗАЛІЗА В ПЕЧІНЦІ ТА ЗМІНИ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ ЗА ВВЕДЕННЯ КОЛОЇДНИХ РОЗЧИНІВ Fe_2O_3 З РІЗНИМИ РОЗМІРАМИ ЧАСТИНОК

Л.В. Бакало[2], Н.М. Дмитруха[1], І.М. Андрусишина[1], І.П. Лубянова[1], Л. А. Клименко[2]

[1] ДУ «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва НАМН України», м. Київ, Україна

[2]ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна

***РЕЗЮМЕ. Вступ**. Використання наноматеріалів, особливо наночастинок металів – один із найперспективніших напрямків розвитку науки і техніки XXI століття. Важливе місце належить наночастинкам оксиду заліза. Використання в медицині і фармації, але обмежена кількість даних, які оцінюють їхній вплив на організм людини, вимагає проведення ретельних медико-біологічних досліджень.*

***Мета дослідження.** Визначення вмісту заліза в печінці та біохімічних показників крові щурів, що характеризують її функціональний стан після введення колоїдних розчинів Fe_2O_3 з частинками різних розмірів.*

***Матеріали та методи дослідження.** В експерименті на щурах-самцях лінії Вістар досліджено вплив розчинів Fe_2O_3 з частинками 19, 75 та 400 нм. Виконано хіміко-аналітичні, біохімічні дослідження.*

***Результати.** У статті викладено дані щодо вивчення порушення функціональної активності печінки в результаті накопичення заліза після довготривалого надходження до організму щурів колоїдних розчинів Fe_2O_3. Підвищення активності ферментів АСТ, АЛТ, збільшення коефіцієнта де Ритіса свідчать про ушкоджуючий вплив НЧ . Fe_2O_3, особливо 19 нм, на клітини печінки, їхній некроз. Збільшення вмісту сечової кислоти може вказувати на те, що механізмом цитотоксичної дії НЧ Fe_2O_3 є оксидативний стрес з утворенням реактивних сполук кисню.*

***Висновки**. В експерименті встановлено, що накопичення заліза в печінці, гепатотоксична дія НЧ Fe_2O_3 залежить від розміру частинок, дози та часу експозиції. Ці порушення біохімічних показників за впливу колоїдних розчинів Fe_2O_3 можуть бути використані при обгрунтуванні засобів профілактики.*

***Ключові слова:** наночастинки оксиду заліза, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, лужна фосфатаза, сечова кислота.*

Вступ. Найбільш поширеними на сьогодні наноматеріалами з унікальними властивостями є наночастинки (НЧ) металів та їх оксидів, зокрема заліза, золота, срібла, міді та інш. Особливо слід відзначити магнітоактивні наночастинки оксиду заліза (Fe_2O_3, Fe_3O_4), які використовуються в медицині й біології для лікування та діагностики онкологічних захворювань [1,2].

Завдяки ультрамалому розміру (<100 нм) НЧ оксидів заліза можуть проникати через мембрани клітин, долати біологічні бар'єри, ініціювати утворення реактивних сполук кисню (осксидативний стрес) та запалення, пошкоджувати органели та ДНК, задіяні у процесі їх поділу, призводити до апоптозу та некрозу клітин [3–5]. Такі властивості магнітних НЧ не тільки згубно впливають на пухлинні клітини, але й можуть завдавати ушкодження клітинам нормальних тканин та органів.

У дослідженнях [6,7] з вивчення впливу НЧ заліза на клітинний метаболізм показано, що в цілому стандартизовані біосумісні форми НЧ магнетиту (Мікромагія-Б, МУС-Б, ІКНБ) проявляють неспецифічну модулюючу дію на обмінні процеси.

В експерименті доведено, що в результаті ультраструктурних досліджень органів ретикуло-ендотеліальної системи (печінка, легені, нирки) внутрішньовенне введення біосумісних форм НЧ магнетиту викликає неспецифічну активацію обмінних процесів, підвищення адаптаційно-пристосувальних механізмів і потенційних можливостей клітин, прискорення репаративних процесів на рівні мембран і макромолекул [8].

Основним органом депо, який може зберігати і мобілізувати залізо в організмі залежно від системних потреб, є печінка. Клітини печінки (гепатоцити) виробляють гепсидин, циркулюючий фактор, який регулює гомеостаз заліза. Накопичення заліза в печінці призводить до дегенерації клітин, пошкодження і порушення регуля-

ції її функції, розвитку патології [9].

У публікаціях останніх років переконливо показано, що накопичення заліза в паренхімі печінки, встановлене при ряді інфекційних і неінфекційних захворювань, супроводжується подальшими ускладненнями, зокрема цирозом та гепатоцелюлярним раком [10].

З огляду на зазначене можна припустити, що при надлишковому надходженні до організму НЧ оксиду заліза, може відбуватись накопичення заліза в печінці з подальшим розвитком патологічного процесу в ній, що обумовлює необхідність і актуальність проведення поглибленого дослідження.

Метою роботи було визначення вмісту заліза в печінці та біохімічних показників крові щурів, що характеризують її функціональний стан після введення їм колоїдних розчинів оксиду заліза з частинками різних розмірів.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на щурах-самцях лінії Вістар вагою 150-180 г. Контрольних і дослідних тварин утримували в умовах віварію на стандартизованому харчовому раціоні з вільним доступом до питної води. Колоїдні розчини з наночастинками оксиду заліза (НЧ Fe_2O_3) розміром 19 нм і 75 нм одержано у відділі фотохімії Інституту фізичної хімії ім. Л. В. Писаржевського НАН України (м.Київ).

У дослідженнях щури були розділені на дві серії, чотири групи (по 20 тварин у кожній групі). Досліджувані препарати вводилися внутрішньоочеревинно у дозі 1 мл на 100 г маси тіла (вміст заліза 0,156 мг/мл) 5 разів на тиждень. Першій групі дослідних щурів вводили колоїдний розчин Fe_2O_3 з розміром частинок 19 нм; другій групі дослідних щурів так само вводили колоїдний розчин Fe_2O_3 з розміром частинок 75 нм; третій групі дослідних щурів – колоїдний розчин порошку Fe_2O_3 з розміром частинок 400 нм; четвертій групі (контрольній) аналогічним способом вводили 0,1% розчин желатину, що був використаний як стабілізатор наночастинок. Дослідження проводили одразу після 30 введень розчинів Fe_2O_3 (I серія) та через 30 днів після припинення введення – постекспозиційний період (II серія). Дослідження виконували згідно з вимогами Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986 р.) [11].

Визначення вмісту заліза у крові та органах експериментальних тварин здійснено за допомогою методу атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою (Optima 2100 DV фірми Perkin Elmer (США)) згідно з методичними рекомендаціями (2003) [12].

Під час дослідження у контрольних і піддослідних тварин після 30 введень колодних розчинів оксиду заліза Fe_2O_3 з різними розмірами частинок проводили реєстрацію слабких магнітних полів над печінкою за допомогою пристрою SQUID (надпровідний квантовий інтерференційний датчик) в Інституті ім. В.М. Глушкова НАН України [13]. Ці дані є інтегральним показником накопичення заліза в печінці.

По закінченні досліду тварин знежившлювали під легким ефірним наркозом шляхом декапітації, забирали кров та внутрішні органи для подальшого дослідження. Серед біохімічних показників визначали активність ферментів, що характеризують ушкодження печінки: аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ) та сечової кислоти у сироватці крові за допомогою біохімічного автоматичного аналізатора VITLAB FLEXOR E (Нідерланди) з використанням стандартних тест-наборів EliTech [14].

При обробці одержаних результатів використані методи варіаційної статистики за допомогою програм статистичного аналізу Microsoft Office Exel 2003 [15].

Результати дослідження та їх обговорення. Проведені дослідження показали, що 30-ти кратне введення колоїдних розчинів Fe_2O_3 протягом 30 днів з різними розмірами частинок спричинило збільшення вмісту заліза у цільній крові та внутрішніх органах дослідних щурів (печінка, нирки), яке зберігалось і у постекспозиційний період. Особливо виражений ефект накопичення заліза в організмі спостерігали у тварин 1-ї дослідної групи, яким вводили НЧ Fe_2O_3 розміром 19 нм, зокрема у цільній крові відзначено підвищення на 24,9 %, а у печінці – на 57,6 %. У групі щурів, яким вводили НЧ Fe_2O_3 розміром 75 нм, вміст

заліза збільшився лише в печінці (на 25,8 %). У щурів 3-ї дослідної групи, яким вводили Fe_2O_3 400 нм, відбувалось збільшення вмісту заліза у крові (на 19,8 %), особливо у печінці (у 2,55 раза), тоді як в нирках навпаки відзначено його зменшення (в 1,7 раза) (табл. 1).

Слід відзначити, що після 30-ти днів постекспозиційного періоду вміст заліза у крові дослідних щурів, яким вводили НЧ Fe_2O_3 обох розмірів, ще більше зріс (в 1-й групі у 3,5 раза, у 2-й групі – у 2,5 раза), тоді як у печінці (у 3.0 і 3,1 раза відповідно). Особливо рівень вмісту заліза був у печінці тварин, яким вводили Fe_2O_3 розміром 400 нм (у 4,5 раза). Поряд з цим вміст заліза в нирках щурів, які зазнавали впливу НЧ Fe_2O_3 19 нм і 400 нм, був знижений (на 21,7 % і 32,5 %) (табл.1). Останнє може вказувати на порушення утилізаці заліза через зміни видільної функці нирок.

На рис. 1 представлені результати вимірювання слабких магнітних полів над печінкою контрольних і дослідних щурів за допомогою методу SQUID магнітометрії. Одержані дані свідчать, що магнітний сигнал підвищувався у дослідних щурів, яким вводили наночастинки заліза, порівняно з тваринами контрольної групи, і був більшим після введення НЧ Fe_2O_3 розміром 19 нм. Це підтверджують дані, одержані методом атомно-емісійної спектроскопії для визначення вмісту заліза в печінці.

Таким чином, дослідження із застосуванням методу SQUID магнітометрії підтверджує той факт, що за надходження до організму НЧ Fe_2O_3, вони потрапляють з кровотоком у печінку та накопичуються в ній (табл.1).

Проведені біохімічні дослідження показали, що в сироватці крові щурів після введення колоїдних розчинів оксиду заліза

Таблиця 1

Концентрація заліза в цільній крові та внутрішніх органах контрольних і дослідних щурів, яким вводили розчини Fe_2O_3 з різними розмірами частинок

Групи тварин	Концентрація заліза, M±m		
	Цільна кров, мг/л	Печінка, мкг/г	Нирки, мкг/г
Контрольна (n=12)	370,7±25,3	49,1±2,9	75,5±2,7
I серія (після 30-ти введень)			
Fe_2O_3 19 нм (n=6)	488,7±33,1*	77,3±12,5*	73,5±9,2
Fe_2O_3 75 нм (n=6)	391,3±68,6	61,8±7,8*	71,9±6,7
Fe_2O_3 400 нм (n=6)	444,2±12,9*	125,3±27,7*,**	44,7±3,3*
II серія (після 30-ти діб постекспозиційного періоду)			
Fe_2O_3 19 нм (n=6)	1290,59±248,3*,**	146,2±9,4*,**	59,2±3,5*
Fe_2O_3 75 нм (n=6)	924,3±127,5*,**	153,2±23,2*,**	73,2±1,8
Fe_2O_3 400 нм (n=6)	322,7±84,2	222,0±22,2*,**	51,0±3,1*

Примітки: * – $p<0,05$ у порівнянні з контролем; ** – $p<0,05$ у порівнянні з показниками після 30-ти введень.

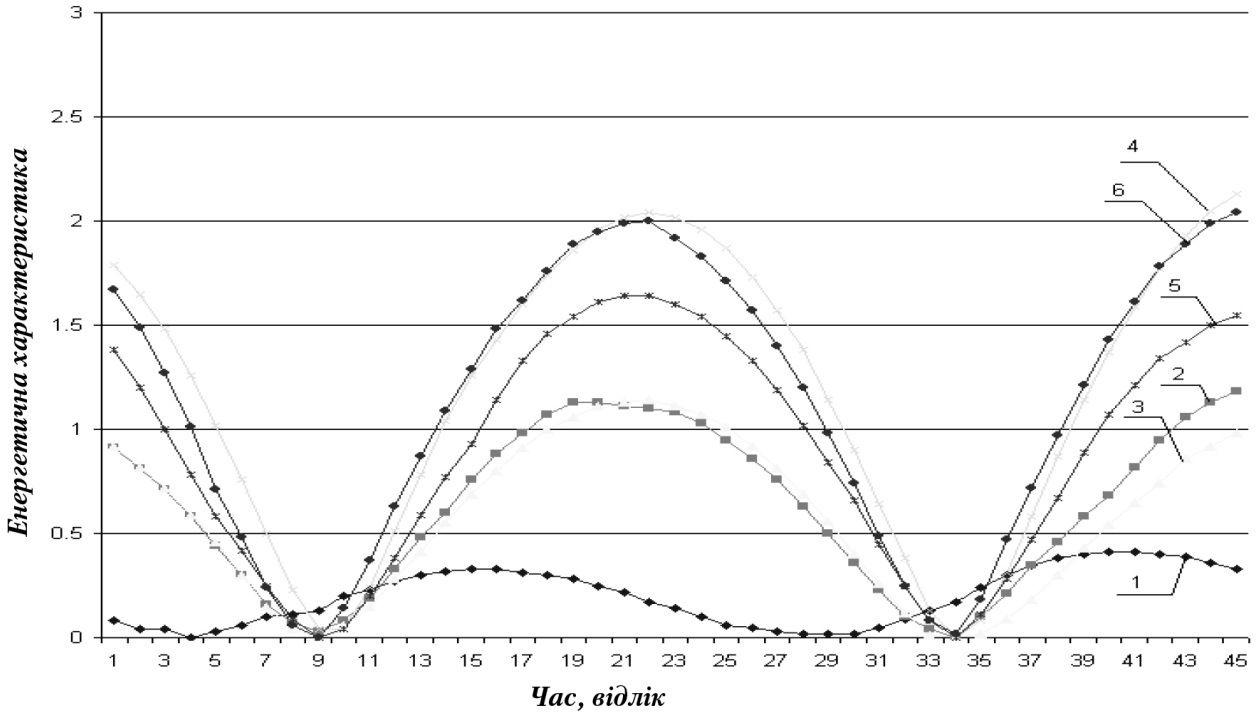

Рис. 1. Графічна залежність параметрів оцінки магнітного сигналу для групи щурів, яким вводили колоїдні розчини НЧ Fe_2O_3 .
На рисунку позначено: 1 — магнітний шум; 2 — контрольна група № 1; 3 — контрольна група № 2; 4 — НЧ Fe_2O_3 19 нм; 5 — НЧ Fe_2O_3 75 нм; 6 — Fe_2O_3 400 нм).

Fe_2O_3 з різними розмірами частинок були встановлені зміни показників, що характеризують функціональний стан печінки (табл.2). Після 30-ти кратного внутрішньоочеревинного введення піддослідним щурам колоїдних розчинів Fe_2O_3 з розміром частинок 19 нм та 75 нм встановлено достовірне підвищення активності ферментів АСТ і АЛТ, у 1-й групі (у 3,9 і 1,9 раза), а в 2-й групі (у 3,4 і 1,8 раза) по відношенню до показників у контрольній групі ($p<0,05$) (табл. 2).

Збільшення активності АСТ і АЛТ також визначено в сироватці крові щурів після 30-ти введень розчину Fe_2O_3 з з частинками 400 нм (у 2,5 і 1,7 раза, $p<0,05$). Після постекспозиційного періоду у групах щурів, яким вводили НЧ Fe_2O_3 обох розмірів, активність АСТ залишалась підвищеною порівняно з контрольним значенням $p<0,05$ (табл. 2). Зростання активності АЛТ у крові, що спостерігали протягом експерименту у щурів, яким вводили НЧ Fe_2O_3 обох розмірів, було більш вираженим у тварин за введення НЧ Fe_2O_3 19 нм.

Для оцінки тяжкості ураження печінки був використаний коефіцієнт де Рітіса, який визначається співвідношенням активності АСТ до АЛТ. Відомо, що при запальних процесах у печінці спостерігається підвищення активності АЛТ і коефіцієнт де Рітіса зменшується, а при некрозі гепатоцитів значно зростає активність АСТ, що призводить до підвищення коефіцієнта.

Розрахований нами в контрольній групі щурів коефіцієнт де Рітіса становив 2,17± 0,03, а у щурів дослідних груп, яким вводили НЧ Fe_2O_3 з різними розмірами частинок значення цього коефіцієнта було значно вищим (в 1-й групі у 2,2 раза, у 2-й – у 1,9 раза, 3-й – у 1,6 раза), що може вказувати на некроз гепатоцитів (табл.3).

Слід відзначити, що після постекспозиційного періоду значення коефіцієнта де Рітіса в дослідних групах щурів дещо зменшились, що може свідчити про припинення руйнівного процесу в печінці та відновлення гепатоцитів.

З даних, представлених у табл. 2, видно, що активність лужної фосфатази (ЛФ) у сироватці крові щурів усіх дослідних груп була суттєво збільшеною (в 1-й – у 2,3 раза; 2-й – 2,7 раза і в 3-й групі щурів –

Таблиця 2

Активність ферментів сироватки крові, що характеризують функціональний стан печінки щурів після введення колоїдних розчинів оксиду заліза Fe_2O_3

Групи тварин	Показники, M±m			
	АСТ, ОД/л	АЛТ,ОД/л	ЛФ,ОД/л	Сечова кислота, моль/л
I серія (після 30-ти введень)				
Контрольна (n=10)	106,00±1,57	46,80±0,74	244,80±5,19	71,50±2,67
Fe_2O_3 19 нм (n=10)	413,50±9,29*	88,10±1,16*	576,10±8,77*	215,50±10,84*
Fe_2O_3 75 нм (n=10)	357,70±8,76*	86,20±0,98*	676,60±14,81*	203,90±3,36*
Fe_2O_3 400 нм (n=10)	271,30±3,84*	78,00±2,26*	648,10±11,31*	115,20±3,07*
II серія (після 30-ти діб постекспозиційного періоду)				
Fe_2O_3 19 нм (n=10)	316,60±9,94 *, **	95,10±0,80 *,**	490,60±10,72*	288,40±5,86 *,**
Fe_2O_3 75 нм (n=10)	255,20±8,70 *,**	80,80±0,79 *,**	656,10±12,13*	308,20±4,61 *,**
Fe_2O_3 400 нм (n=10)	185,0±9,56 * ,**	65,50±0,85 *	626,50±15,48*	191,10±4,08 *,**

Примітки: * – $p<0,05$ у порівнянні з контролем; ** – $p<0,05$ у порівнянні з показниками після 30-ти введень.

Таблиця 3

Значення коефіцієнта де Рітіса у контрольних і дослідних групах щурів, яким вводили розчини оксиду заліза з різними розмірами частинок

Серія експерименту	Групи тварин			
	Fe_2O_3 19 нм	Fe_2O_3 75 нм	Fe_2O_3 400 нм	Контроль
I серія (30 введень)	4,70±0,10*	4,15±0,09*	3,50±0,10*	2,17±0,03
II серія (постекспозиційний період)	3,33±0,12*,**	3,16±0,12*,**	2,82±0,14*,**	

Примітки: * – $p<0,05$ у порівнянні з контролем; ** – $p<0,05$ у порівнянні з показниками після 30-ти введень.

2,6 раза, $p<0,05$ порівняно зі значенням в контролі). Після 30-ти діб постекспозиційного періоду активність ЛФ у дослідних щурів також залишалась збільшеною в порівнянні з контролем (в 2,0; 2,7 і 2,5 раза відповідно, $p<0,05$). Підвищення активності ЛФ вказує на наявність патологічного процесу, пов'язаного з порушенням виділення клітинами печінки цього ферменту у жовчні капіляри.

Під час експерименту у щурів усіх дослідних груп встановлено виражені односпрямовані зміни рівня сечової кислоти як після 30-ти введень колоїдних розчинів Fe_2O_3, так і після 30-ти діб постекспозиційного періоду. Достовірне підвищення вмісту сечової кислоти мало місце у сироватці крові щурів, яким вводили НЧ Fe_2O_3 19 нм (у 3,0 рази) і 75 нм (у 2,8 раза), а також Fe_2O_3 400 нм (у 1,6 раза) порівняно з контрольними тваринами ($p<0,05$). Після постекспозиційного періоду підвищення рівня сечової кислоти в дослідних групах щурів порівняно з контрольною були ще більш виражені: в 1-й групі (у 4,0 раза), в 2-й групі (у 4,3 рази), а в 3-й групі (у 2,7 раза), $p<0,05$ (табл.2).

Як відомо, сечова кислота є продуктом обміну пуринових основ, що входять до складу нуклеопротеїдів і виділяється нирками. Вона вважається основним ендогенним антиоксидантом у відповідь на генерацію активних форм кисню іонами заліза. Mainous AG і співавт. (2011) пропонують використовувати показники вмісту сечової кислоти в якості маркера підвищення вмісту заліза в організмі [16]. Отже, істотне збільшення вмісту сечової кислоти в сироватці крові може бути обумовленне зазначеними вище процесами запалення внаслідок накопичення заліза в органах і тканинах.

Одержані дані дозволяють дійти наступних висновків.

Висновки

1. Введення колоїдних розчинів Fe_2O_3 спричиняло збільшення вмісту заліза в цільній крові та печінці дослідних щурів, особливо надходження НЧ Fe_2O_3 19 нм, яке зберігалось у постекспозиційному періоді. Про накопичення заліза в печінці свідчить підвищений магнітний сигнал у групі дослідних щурів, особливо після введення НЧ Fe_2O_3 19 нм, порівняно з тваринами контрольної групи.

2. Введення колоїдних розчинів НЧ Fe_2O_3 викликало підвищення активності ферментів АСТ і АЛТ, яке зберігалось і у постекспозиційний період, що вказує на ушкодження клітин печінки. Збільшення коефіцієнта де Рітіса може свідчити про некроз гепатоцитів, а його зниження у постекспозиційний період – на відновлення клітин печінки.

3. Підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові піддослідних щурів, яким вводили колоїдні розчини НЧ Fe_2O_3, може свідчити про активацію оксидативного стресу в організмі.

4. Встановлені порушення біохімічних показників за впливу колоїдних розчинів Fe_2O_3 19 і 75 нм є ознаками негативної дії їх на організм щурів і можуть бути використані при обгрунтуванні засобів профілактики.

ЛІТЕРАТУРА

1.Кущевская Н.Ф. Наноразмерные порошки ферромагнетиков, полученных термическим способом, и возможные пути биомедицинского назначения / Н.Ф. Кущевская //Порошк. Метал. – 2006. – № 7/8. – С. 116–121.

2.Борисевич В.Б. Наноматеріалив біології / В.Б. Борисевич, В.Г. Каплуненко //Основи нановетеринарії, Київ: Авіцена. – 2010. – 415с.

3.Чекман І.С. Нанофармакологія: експериментально-клінічний аспект / І.С. Чекман // Лік. справа. Врачеб. дело – 2008. – № 3–4. – С. 104–109.

4. Sahoo S.K. The present and future of nanotechnology in hum an healt care / S.K. Sahoo, S. Parveen, J.J. Panda //The present and future of nanotechnology in hum an health care. Nanomedicine, 2007. – № 3(1). – P. 20–31.

5.Шимановский Н.Я. Нанотехнологии в современной фармакологии. / Н.Я. Шимановский //Междунар. мед.журн. – 2009. № 1. – С. 131–135.

6. Converging technologics, shifting bounclaries. / T. Swierstra, M. Boenink., B. Wolhout [et al.] // Nano¬ethics, 2009. – № 3. – P. 213–216.

7. Ferrari M. Cancer nanotechnology opportunities and challenges / M. Ferrari// Nat. Rev. Cancer. – 2005. – № 3. – P. 161–171.

8. Белоусов А.Н. Ультраструктура клеток печени после введения магнетита/ А.Н. Белоусов, В.П. Невзоров // Международный сборник научных трудов 4 научно-практической конференции по созданию и апробации новых лекарственных средств. – Москва, 1997. – Т.4. – С. 71–77.

9. Hepcidin: from discovery to differencial diagnosis / E.H. Kemna [et al.] // Haematologica. – 2008. – Jan. – № 93(1). – P. 90–97

10.Kowdley K.V. Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma / K.V. Kowdley // Gastroenterology.– 2004.– V.127.– P. 79–86.

11. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайфетдінова]. – Київ: Авіцена, 2002. – 156 с.

12. Методические указания 4.1.1482-03 «Определение химиеских элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмисионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой» – М.: Минздрав России, 2003. – 16 с.

13. Неинвазивный метод определения накопления железа в печени крыс со свинцовой интоксикацией

/ И.П. Лубянова, Л.М. Краснокутская, Н.Н. Дмитруха, Л.А. Легкоступ [и др.] // Український журнал з проблем медицини праці. – 2011. – № 3(27). – С.43–47.
14. Карпищенко А. И. Медицинские лабораторные технологии. / А. И. Карпищенко // Т. 2. — Санкт-Петербург «Интермедика». – 2002. – V. 2.
15. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных./ М.Ю. Антомонов [et al.]// – К.: ФМД, 2006. – 558 с.
16. Uric acid as a potential cue to screen for iron overload / A.G. Mainous, M.E. Knoll, C.J. Everett [et al.] // J Am Board Fam Med. – 2011. – Jul-Aug; – №24(4): – P. 415–21.

REFERENCES

1. Nanosized ferromagnetic powders obtained by the thermal process and possible pathways for biomedical use. / Kuschevskaya N. F // Powdery Metal. 2006. – № 7/8. P. 116–121.
2. Nanomaterials of Biology. / Borisevich V.B., Kaplunenko V.G. // Fundamentals of Nanotechnology. –Kiev. – Avicena. – 2010. – 415p.
3. Nanopharmacology: Experimental-Clinical Aspect. / Chekman I.S. Medical case. 2008. № 3–4. – P. 104–109.
4. The present and future of nanotechnology in human health care / Sahoo S.K., Parveen S., Panda J.J. Nanomedicine, – 2007. – N 3(1). – P. 20–31.
5. Nanotechnology in modern pharmacology. / Shimanovsky N. // International Medical Journal. – 2009. – № 1. – P. 131–135.
6. Converging technologics, shifting bounclaries. / Swierstra T., Boenink M., Wolhout B. [et al.] // Nano¬ethics, 2009. – N 3. – P. 213–216.
7. Cancer nanotechnology opportunities and challenges. / Ferrari M. // Nat. Rev. Cancer. 2005. – N 3. – P. 161–171.
8. Ultrastructure of the liver cells after administration of magnetite./ Belousov A.N., Nevzorov V.P. // International collection of scientific papers 4 scientific and practical conference on the creation and testing of new drugs. - Moscow, – 1997. – т.4. – P. 71–77.
9. Hepcidin: from discovery to differencial diagnosis./ Kemna E. H. [et al.] // Haematologica. – 2008. – Jan;93(1). – P. 90–97
10. Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma / Kowdley K. V // Gastroenterology.– 2004.– V.127.–P. 79–86.
11. Scientific and practical recommendations on keeping and working with laboratory animals./ Kozhemyakin Yu. M., Khromov O. S., Filonenko M. A. [et al.] – Kiev. – «Avicenna», –2002. – 156 p.
12. Methodical instructions 4.1.1482-03 "Determination of chemical elements in biological media and preparations by the methods of atomic-emission spectrometry with inductively coupled plasma and mass spectrometry with inductively coupled plasma"- Moscow: Ministry of Health of Russia, 2003. – 16 p.
13. Noninvasive method for the determination of iron accumulation in the liver of rats with lead intoxication. / Lubyanova I.P., Krasnokutskaya L.M., Dmytrukha N.M., Legkostup L.A. and etc. // Ukrainian Journal of Medical Problems. 2011. – № 3(27). – P.43–47.
14. Medical laboratory technology. Volume 2. / Karpishchenko A.I. // St. Petersburg «Intermedica». – 2002.
15. Mathematical processing and analysis of medical and biological data. Antonomov M.Yu. / Kiev. – 2006. – 558 p.
16. Uric acid as a potential cue to screen for iron overload./ Mainous A.G.// Am Board Fam Med. – 2011. –Jul-Aug; – 24(4): – 415–21.

НАКОПЛЕНИЕ ЖЕЛЕЗА В ПЕЧЕНИ И ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ КОЛЛОИДНЫХ РАСТВОРОВ Fe_2O_3 С РАЗЛИЧНЫМИ РАЗМЕРАМИ ЧАСТИЦ

Л. В. Бакало[2], Н. Н. Дмитруха[1], И. Н. Андрусишина[1], И. П. Лубянова[1], Л. А. Клименко[2]
[1] ГУ «Институт медицины труда имени Ю.И. Кундиева НАМН Украины», г. Киев, Украина
[2]ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН Украины», г. Киев, Украина

***РЕЗЮМЕ. Введение**. Использование наноматериалов, особенно наночастиц металлов, одно из самых перспективных направлений развития науки и техники XXI века. Важное место принадлежит наночастицам оксида железа. Использование их в медицине и фармации, и в то же время недостаточное количество данных, оценивающих их влияние на организмом человека, требует проведения тщательных медико-биологических исследований.*
***Цель исследования.** Определение содержания железа в печени и биохимических показателей крови крыс, характеризующих ее функциональное состояние после введения коллоидных растворов Fe_2O_3 с частицами разных размеров.*
***Материалы и методы исследования.** В эксперименте на крысах-самцах линии Вистар исследовано влияние растворов Fe_2O_3 с частицами 19, 75 и 400 нм. Выполнены химико-аналитические, биохимические исследования.*
***Результаты**. В статье изложены данные, касающиеся нарушения функциональной активности печени вследствие накопления железа после длительного поступления в организм крыс коллоидных растворов Fe_2O_3. Повышение активности ферментов АСТ, АЛТ, увеличение коэффициента де Ритиса указывают на повреждающее влияние НЧ Fe_2O_3, особенно 19 нм, на клетки печени, их некроз. Увеличение содержания мочевой кислоты может свидетельствовать о том, что механизмом цитотоксического действия НЧ Fe_2O_3 является оксидативный стресс с образованием реактивных соединений кислорода.*
***Выводы.** В эксперименте установлено, что накопление железа в печени, гепатотоксическое действие НЧ Fe_2O_3 зависит от размера частиц, дозы и времени экспозиции. Эти нарушения биохимических показателей, вызванные влиянием коллоидных растворов Fe_2O_3, могут быть использованы при обосновании средств профилактики.*
***Ключевые слова:** наночастицы оксида железа, АлАТ, АсАТ, ЩФ, мочевая кислота.*

DETERMINATION OF SODIUM IN THE LIVER AND CHANGES OF THE BIOCHEMICAL INDICATORS OF THE RATCHES BLOOD SYRUPS FOR THE INTRODUCTION OF Fe_2O_3 KOLOID SOLUTIONS WITH DIFFERENT PARTICLE SIZES

L. Bakalo, N. Dmytrukha, I. Andrusyshyna, I. Lubyanova
L. Klimenko

ABSTRACT. Introduction*. The use of nanomaterials, especially nanoparticles, is one of the most promising directions in the development of science and technology of the twentieth century. An important place among them belongs to the iron oxide nanoparticles. Using them in medicine and pharmacy, the limited amount of data that assess the impact on the human body requires careful medical and biological research.*

The Aim of the Study. *The aim was to determine the iron content in the liver and the biochemical parameters of blood in rats, which characterize its functional state after the introduction of colloidal solutions of Fe_2O_3 with particles of different sizes.*

Materials and methods of research. In an experiment on male Wistar male rats, the effect of Fe_2O_3 solutions with particles 19, 75 and 400 nm was investigated. Chemically-analytical, biochemical researches are carried out.

Results. *The article presents data on the study of a violation of the functional activity of the liver as a result of the accumulation of iron after prolonged flow into the body of rats colloidal solutions of Fe_2O_3. The established increase in the activativity of the enzymes AST, ALT, an increase in the factor de Rithis indicate the damaging effect of LF. Fe_2O_3, especially 19 nm on liver cells, their necrosis. An increase in the content of uric acid may indicate that the mechanism of cytotoxic action of Fe_2O_3 is oxidative stress with the formation of reactive oxygen compounds.*

Conclusions. *The experiment found that the accumulation of iron in the liver, the hepatotoxic effect of the LF Fe_2O_3 depends on the size of the particles, the dose and the time of exposure. The established violations of biochemical parameters for the influence of colloidal solutions of Fe_2O_3 can be used in substantiating preventive measures.*

Key words. *Iron oxide nanoparticles, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, uric acid.*

Надійшла до редакції 20.07.2017 р.