

УДК 613.63:615.9:546.3:612.017:616-092.9

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.1.276213>

О.П. Яворовський¹,
І.М. Андрусишина²,
В.М. Рябовол^{1*}

ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОДІЛУ ТИТАНУ ТА СРІБЛА У ВНУТРІШНІХ ОРГАНАХ ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ ТА МИШЕЙ, ЕКСПОНОВАНИХ ВИСОКИМИ ДОЗАМИ НАНОЧАСТИНОК ДІОКСИДУ ТИТАНУ ТА ЙОГО КОМПОЗИТУ З НАНОСРІБЛОМ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця¹

бул. Т. Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна

ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва Національної академії медичних наук України»²

вул. Саксаганського, 75, Київ, 01033, Україна

Bogomolets National Medical University¹

T. Shevchenko Blvd., 13, Kyiv, 01601, Ukraine

SI "Yu. Kundiev Institute for Occupational Health of the NAMS of Ukraine"²

Saksahanskogo str., 75, Kyiv, 01033, Ukraine

*e-mail: riabovol1@ukr.net

Цитування: Медичні перспективи. 2023. Т. 28, № 1. С. 173-178

Cited: Medicni perspektivi. 2023;28(1):173-178

Ключові слова: наночастинки діоксиду титану, нанокмполит діоксиду титану зі сріблом, розподіл, нанотоксикологія

Key words: nanoparticles of titanium dioxide, nanocomposite of titanium dioxide with silver, distribution, nanotoxicology

Реферат. Особливості розподілу титану та срібла у внутрішніх органах лабораторних щурів та мишей, експонованих високими дозами наночастинок діоксиду титану та його композиту з наносріблом. Яворовський О.П., Андрусишина І.М., Рябовол В.М. У світі та Україні все більше уваги приділяється дослідженню та застосуванню наночастинок діоксиду титану (НЧ TiO₂). Ці наночастинки мають ряд корисних властивостей, що зумовлює їх використання в будівництві, медицині, косметології, матеріалознавстві, охороні навколишнього середовища тощо. Мета дослідження полягала у вивченні особливостей розподілу наночастинок TiO₂, композиту нанодіоксиду титану з наносріблом (НЧ TiO₂/Ag) у внутрішніх органах лабораторних тварин (миші, щури) після гострого внутрішньоочеревинного введення НЧ TiO₂ та НЧ TiO₂/Ag. Об'єктами токсикологічних досліджень були НЧ TiO₂ (кристалічна форма – анатаз, розміром 21-28 нм) та НЧ TiO₂/Ag (розміром 17-22 нм, 4 мас. % Ag), синтезовані в Інституті проблем матеріалознавства імені І.М. Францевича НАН України. Були проведені експерименти на щурах та мишах з введенням суспензії нанопорошків у високих дозах (від 1 тис. до 13 тис. мг/кг) з 14-добовим спостереженням. Вміст хімічних елементів Ti та Ag у пробах внутрішніх органів (печінка, нирки, селезінка, серце, легені, надниркові залози, тимус, мозок) визначали за допомогою методу оптико-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою. Установлено, що при одноразовому внутрішньоочеревинному введенні наночастинок діоксиду титану та композиту наночастинок діоксиду титану зі сріблом спостерігається накопичення металів у внутрішніх органах щурів та мишей, яке виявляється на 14 добу спостереження. Виявлено, що найбільш чутливими до накопичення НЧ TiO₂ та TiO₂/Ag є нирки та печінка в щурів, також показано накопичення в тимусі та надниркових залозах. В експерименті на мишах установлено, що нирки, печінка, селезінка накопичують титан і срібло після впливу в дозі 4, 7 і 10 тис. мг/кг НЧ TiO₂ і TiO₂/Ag.

Abstract. Features of distribution of titanium and silver in the internal organs of laboratory rats and mice exposed to high doses of titanium dioxide nanoparticles and its composite with nanosilver. Yavorovsky O.P., Andrusyshyna I.M., Riabovol V.M. In Ukraine and worldwide more attention is paid to the study and application of titanium dioxide nanoparticles (TiO₂ NPs). These nanoparticles find use in many industries (medicine, cosmetology, materials science, environmental protection, etc.). The aim of the study was to study the features of the distribution of TiO₂ nanoparticles, a composite of titanium nanodioxide with nanosilver (TiO₂/Ag NPs) in the internal organs of laboratory animals (mice, rats) after acute intraperitoneal administration of TiO₂ NPs and TiO₂/Ag NPs. The objects of toxicological studies were TiO₂ NPs (crystalline form - anatase, 21-28 nm in size) and TiO₂/Ag NPs (17-22 nm in size, 4 wt% Ag) synthesized at the Frantsevich Institute for Problems of Materials Science NASU. Nanopowder suspensions were introduced in high doses (from 1,000 to 13,000 mg/kg) during a 14 days observation period. The content of chemical elements Ti and Ag in organs (liver, kidneys, spleen, heart, lungs, adrenal glands, thymus, brain) was determined using

the method of optical emission spectroscopy with inductively coupled plasma. It was found accumulation of metals in the internal organs on the 14th observation day after a single intraperitoneal injection. It was revealed that the kidneys and liver in rats are the most sensitive to the accumulation of TiO₂ and TiO₂/Ag NPs; accumulation in the thymus and adrenal glands is also shown. In an experiment on mice, it was found that the kidneys, liver and spleen accumulate titanium and silver after exposure at a dose of 4, 7 and 10 thousand mg/kg of NPs of TiO₂ and TiO₂/Ag.

У сучасне виробництво все більш активно впроваджуються новітні технології, застосовуються наноматеріали, що часто супроводжується збільшенням хімічного навантаження на організм працівників [4-7, 9, 12, 13]. Останнім часом спостерігається підвищений інтерес до застосування наночастинок TiO₂ (НЧ TiO₂). НЧ TiO₂ використовуються в різних галузях економічної діяльності (матеріалознавство, будівельна, харчова, косметична промисловість, медицина, фармацевтика, охорона навколишнього середовища, сільське господарство тощо) [4, 5]. Вони є одним з найбільш ефективних фотокаталізаторів для знешкодження органічних забруднювачів, знезаражування, створення антимікробних та самоочисних поверхонь [5, 9, 10, 15]. Також наночастинок TiO₂ використовують у сонячних електричних панелях [5]. Процес фотокаталізу за участі НЧ TiO₂ застосовується для очищення і знезараження повітря приміщень, очищення стічних вод [5, 16]. Також їх застосовують у виробництві добрив і пестицидів, які можуть істотно впливати на родючість ґрунту, ріст рослин [9]. НЧ TiO₂ мають широкий спектр застосування в харчовій промисловості (харчова добавка, для подовження терміну зберігання) [9]. Вони використовуються в косметичній промисловості (зубні пасти, сонцезахисні креми) [9, 13]. Біомедичне застосування НЧ TiO₂ полягає в антимікробних та протипухлинних ефектах цих наночастинок [16]. Ведеться науковий пошук матеріалів на основі нанодіоксиду титану з метою підвищити його фотокаталітичні властивості. Одним з таких став новостворений нанокомпозит діоксиду титану та срібла (НЧ TiO₂/Ag), одержаний в Інституті проблем матеріалознавства імені І.М. Францевича.

Ураховуючи те, що НЧ TiO₂ активно використовуються в багатьох галузях промисловості, збільшується ризик їхнього негативного впливу на здоров'я людини, що потребує детальнішого вивчення. Так, відомо, що інгаляційне, перкутанне або пероральне надходження НЧ TiO₂ призводить до накопичення їх у легенях, травному каналі, печінці та інших органах. Зазначені наночастинок здатні викликати запалення через окиснювальний стрес, вести до апоптозу клітин, хромосомної нестабільності, порушують рівень глюкози й гомеостаз ліпідів [10, 11, 12, 13, 14].

Особливості механізму токсичної дії НЧ TiO₂ недостатньо вивчені, але відомо, що їхня токсичність залежить від розміру частинок, морфології, швидкості міграції та отриманої кількості [3, 4, 8]. Лабораторні дослідження, проведені останніми роками на тваринах та альтернативних токсикологічних моделях *in vitro*, продемонстрували широкий спектр біологічної активності деяких видів наноматеріалів [13, 14, 16]. Це дало змогу розрахувати гігієнічні регламенти вмісту наночастинок деяких наноматеріалів та нанорозмірних субстанцій у повітрі робочої зони. Так, наприклад, Національний інститут професійного здоров'я та безпеки США пропонує як середньозмінну гранично допустиму концентрацію (ГДК) у виробничих умовах для нанорозмірного TiO₂ – 0,3 мг/м³, для наносрібла – 0,01 мг/м³, а для вуглецевих нановолокон та нанотрубок – 0,007 мг/м³ [3, 4, 7]. Запропоновані Яворовським О.П., Солохою Н.В. величини орієнтовно безпечних рівнів впливу (ОБРВ) для наночастинок, синтезованих в Інституті проблем матеріалознавства імені І.М. Францевича, у повітрі робочої зони становлять для НЧ CrSi₂ – 0,5 мг/м³ та для НЧ TiN – 0,53 мг/м³ [7].

Мета – дослідити особливості розподілу титану та срібла в життєво важливих внутрішніх органах лабораторних тварин (миші, щури) після гострого внутрішньоочеревинного введення високих доз НЧ TiO₂ та НЧ TiO₂/Ag.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єктами токсикологічних досліджень були НЧ TiO₂ (кристалічна форма – анатаз, розміром 21-28 нм, питома поверхня 50,84 м²/г) та НЧ TiO₂/Ag (анатаз, розміром 17-22 нм, 4 мас. % Ag, питома поверхня 50,11 м²/г), які були синтезовані в Інституті проблем матеріалознавства ім. І.М. Францевича НАН України.

Шлях для введення наночастинок лабораторним тваринам було вибрано парентеральний, а саме внутрішньоочеревинний. Вибраний шлях дозволяє точніше дозувати кількість наночастинок, яку отримали лабораторні тварини, порівняно з іншими способами введення. На відміну від ентерального шляху введення, це дозволяє уникнути біологічних бар'єрів організмів (слизової ШКТ та гепатоцитів печінки), що дозволяє краще оцінити гостру клінічну картину. Суспензія нанопорошків готувалась на

фізіологічному розчині (0,9% NaCl) з перемішуванням на магнітній мішалці перед внутрішньоочеревинним введенням лабораторним тваринам.

Було проведено дві серії експериментів. Першою серією дослідження був експеримент на нелінійних лабораторних щурах з більшим спектром доз впливу та досліджених органів для виявлення в них наночастинок. У дослідженні на щурах було використано 13 лабораторних тварин, по одній тварині на одну досліджувану дозу, та три контрольні щури. Статевозрілим самцям щурів внутрішньоочеревино гостро вводили суспензію нанопорошків у дозах НЧ TiO₂: 1 тис., 3 тис., 5 тис., 7 тис., 9 тис., 11 тис., 13 тис. мг/кг; НЧ TiO₂/Ag: 1 тис., 5 тис., 9 тис. мг/кг (менший спектр доз нанокompозиту TiO₂/Ag пов'язаний з кількісно обмеженим синтезом нанопорошку виробником-інститутом). На 14 добу спостереження щури були виведені з експерименту із забором цільної крові та внутрішніх органів (печінка, нирки, селезінка, легені, надниркові залози, тимус, мозок). Біоптати внутрішніх органів експериментальних тварин відбирали загальноприйнятими методами [1, 6]. Метою першої серії експерименту була попередня токсикологічна оцінка НЧ TiO₂ і НЧ TiO₂/Ag для виявлення їх накопичення у внутрішніх органах щурів.

У другій серії досліджувалась гостра токсичність НЧ TiO₂ та НЧ TiO₂/Ag шляхом внутрішньоочеревиночного введення статевозрілим самкам мишей BALB/c у дозах 4, 7, 10 тис. мг/кг (контрольна та досліджувані групи по 6 тварин). Досліджувані дози обох нанопорошків були вибрані з урахуванням попередніх результатів власних досліджень [15, 16]. Контрольній групі тварин вводився фізіологічний розчин (0,9% NaCl), який був використаний як розчинник для досліджуваних нанопорошків. Внутрішні органи мишей (печінка, нирки, селезінка, серце, легені, мозок) забирались на 14 добу спостереження або по смертно, якщо смерть настала раніше.

Умови утримання й використання лабораторних тварин відповідали правилам і положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). Дослідження проведені з дотриманням принципів біоетики та узгоджені комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, протокол № 128 від 23.12.2019 р.

Вміст хімічних елементів Ti та Ag у пробах визначали за допомогою методу оптико-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою (ОЕС-ІЗП) за допомогою приладу "Optima

2100 DV" ("Perkin-Elmer", США) [1, 6]. Для побудови калібрувальної кривої для вимірювання вмісту Ti та Ag використовувався багатоелементний стандарт для ОЕС-ІЗП (Merck, Німеччина, каталожний номер 111355.0100), що містить 30 елементів. Точність вимірювань забезпечувалась визначенням елементів у двох паралельних зразках, відносно стандартне відхилення не перевищувало 2%. Наважку органів щурів 0,1 г (для печінки 0,5 г) зважували на аналітичних вагах, переносили в автоклав, додавали 3,0 мл концентрованої нітратної кислоти ("Merck", Німеччина) та витримували 30 хв. Потім мінералізували в мікрохвильовій печі MARS-one (CEM, США). Після охолодження пробу переносили в мірний посуд та доводили об'єм до 5,0 мл деіонізованою водою. Аналогічно проводили пробопідготовку внутрішніх органів мишей. Математична обробка отриманих результатів виконувалась за допомогою програмного забезпечення приладу ОЕС-ІЗП WinLab32 в операційній системі Windows XP prof., а статистична – згідно з [2].

Отримані результати на групах мишей були статистично оброблені [2]. Використовували статистичні методи для множинних порівнянь за ранговим однофакторним аналізом Крускала-Уолліса та для порівняння з групою контролю за критерієм Данна. Відмінність вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Статистичну обробку даних проведено за допомогою пакету програм MedStat v.5.2 (Copyright © 2003-2019).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У першій серії нашого дослідження, після введення досліджуваних наноматеріалів у відповідних дозах експериментальним щурам протягом першої доби, спостерігалися загальні прояви інтоксикації (порушення координації, короткочасні прояви пригніченості й гіперактивності). Летальних випадків серед експериментальних щурів протягом двох тижнів спостереження зафіксовано не було. За результатами загального аналізу крові експериментальних щурів, спостерігалась тенденція до зменшення кількості еритроцитів і тромбоцитів зі зростанням дози впливу наночастинок.

У більшості випадків на 14 добу після гострого введення різних доз НЧ TiO₂ або НЧ TiO₂/Ag дослідним щурам титан виявлявся в крові та внутрішніх органах. При цьому найбільша концентрація металу у внутрішніх органах встановлена при дії найвищих випробуваних доз: 13 тис. мг/кг НЧ TiO₂ у цільній крові (0,053 мг/мл), нирках (0,047 мкг/г), селезінці (0,094 мкг/г), надниркових залозах (0,034 мкг/г), тимусі (0,14 мкг/г), мозку (0,007 мкг/г); 5 тис. мг/кг НЧ TiO₂ у цільній крові (0,023 мг/мл), печінці (0,056 мкг/г), нирках (0,114 мкг/г), селезінці (0,21 мкг/г), легенях

(0,029 мкг/г), надниркових залозах (0,003 мкг/г), тимусі (0,046 мкг/г) та 9 тис. мг/кг НЧ TiO_2/Ag у цільній крові (0,008 мг/мл), печінці (0,011 мкг/г), нирках (0,001 мкг/г), тимусі (0,04 мкг/г), мозку (0,011 мкг/г). Найбільш ефективно цей метал накопичувався в нирках, хоча явної залежності від дози при введенні НЧ TiO_2 не було виявлено. Слід звернути увагу на накопичення металу в імунному органі – тимусі та ендокринному – надниркових залозах, що потребує подальшого ретельного вивчення.

При дослідженні розподілу срібла у внутрішніх органах щурів за умови гострого впливу НЧ TiO_2/Ag було виявлено на 14 добу найбільший вміст срібла в печінці (0,9 мкг/г), нирках (0,84 мкг/г), тимусі (0,69 мкг/г), легенях (0,03 мкг/г). Концентрація металу при цьому залежала від введеної дози. У селезінці визначити срібло не вдалося, що, можливо, пов'язано з недостатньою чутливістю методу вимірювання або швидким виведенням з

цього кровоутримуючого органа. Вміст титану в тимусі, нирках щурів за умови гострого одно-разового введення НЧ TiO_2/Ag на 14 добу показав найбільше накопичення при дії дози 9 тис. мг/кг НЧ TiO_2/Ag , особливо виражене в тимусі, нирках і печінці. У мозку дозозалежне накопичення титану й срібла не виявлено.

У другій серії досліджень вивчали розподіл титану та срібла у внутрішніх органах мишей після гострого впливу досліджуваних наночастинок. Установили, що доза 4 тис. мг/кг НЧ TiO_2/Ag викликала часткову загибель мишей, а така ж доза НЧ TiO_2 не викликала загибелі тварин. Доза 7 тис. мг/кг НЧ TiO_2 викликала часткову загибель мишей, а дія такої ж дози НЧ TiO_2/Ag була абсолютно смертельною. Доза 10 тис. мг/кг була абсолютно смертельною для обох нанопорошків (табл. 1). У власних дослідженнях були розраховані пробіт-аналіз $LD_{50}=4783,30$ мг/кг для НЧ TiO_2 та $LD_{50}=724,44$ мг/кг для НЧ TiO_2/Ag [15].

Таблиця 1

Летальність мишей після гострого впливу наночастинок TiO_2 і TiO_2/Ag , %, n=6

| Введена доза | НЧ TiO_2 | НЧ TiO_2/Ag |
|---------------|------------|---------------|
| 4 тис. мг/кг | 0 | 83 |
| 7 тис. мг/кг | 33 | 100 |
| 10 тис. мг/кг | 100 | 100 |
| Контроль | 0 | |

За визначеним вмістом титану в печінці мишей виявлено, що найбільша досліджувана доза 10 тис. мг/кг НЧ TiO_2/Ag статистично відрізняється від контролю та вказує на накопичення титану в цьому органі (табл. 2). За накопиченням срібла спостерігаємо статистичну різницю між контролем у

всіх досліджуваних дозах нанокompозиту (табл. 3). Щодо НЧ TiO_2 виявлена статистична різниця тільки в найменшій досліджуваній дозі 4 тис. мг/кг, припускаємо, що цей феномен можна пов'язати з виживанням цієї групи до кінця експерименту й достатнім часом накопичення їх у цьому органі.

Таблиця 2

Вміст титану у внутрішніх органах мишей після гострого введення наночастинок TiO_2 і TiO_2/Ag , медіана (95% ВІ), мкг/г, n=6

| Введена доза | Вміст Ті в печінці | Вміст Ті в нирках | Вміст Ті в селезінці | Вміст Ті в серці | Вміст Ті в легенях | Вміст Ті в мозку |
|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| 4 тис. НЧ TiO_2 мг/кг | 124,29* (11,54-275,92) | 12,89 (10,56-15,94) | 21,55 (10,0-30,56) | 13,15 (2,5-24,75) | 1,09 (1,02-1,99) | 26,95* (10,22-64,5) |
| 7 тис. мг/кг НЧ TiO_2 | 49,72 (19,09-263,19) | 9,35 (3,33-41,3) | 82,1 (53,49-110,7) | 0,75 (0,56-80,21) | 2,96 (0,66-27,76) | 0,64 (0,2-3,05) |
| 10 тис. НЧ TiO_2 мг/кг | 78,37 (18,17-121,67) | 48,93* (7,54-60) | 555,0* (49,34-2350,0) | 80,34* (18,91-85,0) | 50,86* (5,51-70,0) | 15,86* (1,61-49,38) |
| 4 тис. мг/кг НЧ TiO_2/Ag | 30,8 (4,6-137,8) | 2,63 (0,6-48,25) | 349,12 (16,93-1154,68) | 2,54 (0,45-23,9) | 2,55 (1,0-3,68) | 0,94 (0,78-3,77) |
| 7 тис. мг/кг НЧ TiO_2/Ag | 42,77 (4,6-666,42) | 35,25* (1,47-176,76) | 860,49 (110,43-1023,16) | 2,3 (0,45-19,76) | 1,88 (0,67-47,68) | 4,35 (1,19-89,08) |
| 10 тис. мг/кг НЧ TiO_2/Ag | 299,25* (7,72-449,72) | 26,33* (25,0-30,2) | 973,98* (416,7-1531,25) | 81,75* (4,97-106,67) | 11,56* (7,98-16,28) | 10,33 (3,79-16,3) |
| Контроль | 0,34 (0,3-0,42) | 0,09 (0,06-0,09) | 1,01 (0,83-1,1) | 1,25 (0,15-0,23) | 0,9 (0,5-1,0) | 0,29 (0,2-4,0) |

Примітка: * - $p < 0,05$ відмінність є статистично значущою порівняно з контролем.



Статистично значущий вищий вміст титану відносно контролю виявлений у нирках при введенні найвищої дози 10 тис. мг/кг НЧ TiO₂ та для НЧ TiO₂/Ag у дозах 7 тис. мг/кг та 10 тис. мг/кг (табл. 2). Це вказує на більшу здатність наноконструкції TiO₂/Ag до накопичення в нирках при введенні відносно менших доз порівняно з наночастинами TiO₂. Додатковим підтвердженням цієї здатності є статистично вище виявлення срібла в нирках у найменших досліджуваних дозах 4 тис. мг/кг та 7 тис. мг/кг (табл. 3).

У селезінці виявлено статистично значущий підвищений вміст титану для найвищої дози 10 тис. мг/кг для обох нанопорошків (табл. 2). Дані, наведені в таблиці 3, свідчать про

статистично значуще підвищення вмісту срібла при введенні в таких дозах, як 7 тис. мг/кг і 10 тис. мг/кг НЧ TiO₂/Ag.

У легенях та серці виявлено статистично значущий підвищений вміст титану при введенні найвищої дози 10 тис. мг/кг для обох досліджуваних нанопорошків (табл. 2). Також статистично вищою виявили наявність срібла у легенях у найменшій досліджуваній дозі 4 тис. мг/кг та середній дозі 7 тис. мг/кг, що може вказувати на більшу схильність до накопичення наноконструкції (табл. 3). У мозку виявлено статистично значущий підвищений вміст титану для найвищої досліджуваної дози 10 тис. мг/кг наночастинок TiO₂ (табл. 2).

Таблиця 3

Вміст срібла у внутрішніх органах мишей після гострого введення наночастинок TiO₂/Ag, медіана (95% ВІ), мкг/г, n=6

| Введена доза | Вміст Ag у печінці | Вміст Ag у нирках | Вміст Ag у селезінці | Вміст Ag у серці | Вміст Ag у легенях | Вміст Ag у мозку |
|---------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| 4 тис. мг/кг НЧ TiO ₂ /Ag | 2,53* (1,38-3,4) | 4,92* (2,06-9,44) | 9,93 (4,0-19,29) | 4,87 (2,41-6,58) | 4,96* (0,38-9,58) | 0,88* (0,02-1,64) |
| 7 тис. мг/кг НЧ TiO ₂ /Ag | 2,75* (0,74-4,42) | 3,67* (2,07-10,0) | 20,0* (4,31-20,71) | 2,98 (0,003-15,92) | 3,08* (0,02-20,29) | 0,54 (0,003-3,94) |
| 10 тис. мг/кг НЧ TiO ₂ /Ag | 1,75* (1,14-6,27) | 0,49 (0,26-1,99) | 14,08* (6,5-26,63) | 0,31 (0,003-29,88) | 0,009 (0,003-0,05) | 0,007 (0,003-0,13) |
| Контроль | 0,003 (0,003-0,003) | 0,003 (0,003-0,003) | 0,003 (0,003-0,003) | 0,028 (0,003-0,06) | 0,003 (0,003-0,008) | 0,003 (0,003-0,007) |

Примітка: * - p<0,05 відмінність є статистично значущою порівняно з контролем.

Таким чином, вивчення накопичення титану та срібла у внутрішніх органах щурів та мишей свідчить, що навіть після одноразового введення високих концентрацій металів у формі наночастинок на 14 добу спостережень їх вміст залишається високим, подекуди залежить від дози, найбільш чутливими органами до утримання металів є нирки, печінка, селезінка, тимус та надниркові залози. Отримані нами результати досліджень збігаються з даними, наведеними в науковій літературі [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14]. Рядом авторів опубліковані дані, які свідчать, що тривалий вплив НЧ TiO₂ здатний призводити до накопичення у внутрішніх органах, насамперед селезінці та мозку [14], чинити оксидативний стрес, впливати на клітинний імунітет [8, 9, 11, 12], порушувати баланс макро- та мікроелементів (Cu, K, Zn). Апоптоз та запальна реакція є основним механізмом, що лежить в основі нейротоксичності цих частинок [9, 10]. Є свідчення, що НЧ TiO₂ можуть виступати в ролі ендокринних дизрапторів [11], спричиняти генотоксичну дію на нейроглию мозку. З огляду на те, що НЧ TiO₂ широко використовуються в багатьох галузях

промисловості, ризик впливу цих частинок збільшується; отже, їх потенційний вплив на організм людини слід досліджувати більш детально.

ВИСНОВКИ

1. Установлено, що за умов одноразового внутрішньоочеревинного введення наночастинок діоксиду титану та композиту наночастинок діоксиду титану зі сріблом відбувається накопичення металів у внутрішніх органах щурів та мишей, яке виявляється на 14 добу спостережень.

2. Незважаючи на той факт, що в ряді випадків не було виявлено дозової залежності вмісту титану та срібла у внутрішніх органах щурів, показовим було накопичення у внутрішніх органах за найвищих доз НЧ TiO₂ або НЧ TiO₂/Ag (13 тис. або 9 тис. мг/кг відповідно), особливо в нирках та печінці. Особливим було і виявлення накопичення вмісту титану в тимусі та надниркових залозах, що може свідчити про токсичну дію наночастинок на імунну та ендокринну систему.

3. Органами з найвищим накопиченням наночастинок TiO₂ та наноконструкції TiO₂/Ag виявилися нирки, печінка, селезінка в мишей на 14 добу

досліджень після одноразового внутрішньоочеревинного введення високих доз досліджуваних металовмісних наночастинок.

4. Одержані нами дані свідчать про необхідність поглиблення і розширення досліджень з вивчення розподілу металовмісних наночастинок металів у внутрішніх органах лабораторних тварин для з'ясування особливостей та причин їх різної органотропної дії.

Внески авторів:

Яворовський О.П. – адміністрування проєкту, концептуалізація, методологія, рецензування та редагування;

Андрусішина І.М. – дослідження, методологія, формальний аналіз, ресурси, рецензування та редагування;

Рябовол В.М. – написання – початковий проєкт, методологія, дослідження, формальний аналіз.

Фінансування. Дослідження було проведено на базі Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та ДУ «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва Національної академії медичних наук України».

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Andrusyshyna IM, Lampeka OG, Golub IO, Lubyanova IP, Kharchenko TD. [Evaluation of the destruction of mineral exchange in professional contingents by the method of atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma. Methodical recommendations (111)72.14/133.14]. Kyiv: Avicena; 2014. 60 p. Ukrainian.
2. Antomonov MYu. [Mathematical processing and analysis of medical and biological data]. Kyiv: MYCz "Medynform"; 2018. 579 p. Russian.
3. Andrusyshyna IM. [Elemental homeostasis in wistar rats as a manifestation of adaptation in an experiment with metal loading in the form of micro- and nanoparticles]. Medical science of Ukraine. 2021;17(2):27-32. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2021.04>
4. Demetska OV, Andrusyshyna IM, Tkachenko TYu, Lukianenko AO, Polukarov YuO. [Nanosize fractions of the welding aerosol hard component that emit during welding operations using coated electrodes with reduced chromium (VI) content]. Technical sciences and technologies. 2021;1(7):79-86. Ukrainian.
5. Dontsova TA, Nahirniak SV, Astrelin IM. Metalloids Nanomaterials and Nanocomposites of Ecological Purpose. J of Nanomaterials. 2019;2019(4):1-31. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/5942194>
6. Andrusyshyna IN. [Features of exposure silver and aluminium oxides nanoparticles on the rats thyroid gland]. Ukrainian journal of modern problems of toxicology. 2016;76(4):49-55. Russian.
7. Yavorovsky OP, Solokha NV, Veremiy MI, et al. [Hygienic assessment of the production factors as a basis for risk management in the operators' work for the manufacture of titanium nitride, chromium disilicide, and zirconium dioxide nanopowders]. Environment & Health. 2016;4:63-8. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.32402/dovkil2016.04.063>
8. Aliofkhaezai M, Macdonald DD, Matykina E, Parfenov EV, Egorkinet VS, et al. Review of plasma electrolytic oxidation of titanium substrates: mechanism, properties, applications and limitation. Applied Surface Science Advances. 2021;5:1-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apsadv.2021.100121>
9. Baranowska-Wójcik E, Sz wajgier D, Patryk Oleszczuk P, Winiarska-Mieczan A. Effects of Titanium Dioxide Nanoparticles Exposure on Human Health — a Review. Biological Trace Element Research. 2020;193:118-29. doi: <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01706-6>
10. Lu Z, Xie X, Zhou Y, et al. Gestational exposure to titanium dioxide nanoparticles impairs the placentation through dysregulation of vascularization, proliferation and apoptosis in mice. Int J Nanomedicine. 2018;13:777-89. doi: <https://doi.org/10.2147/IJN.S152400>
11. Hong F, Yu X, Wu N, Zhang Y. Progress of in vivo studies on the systemic toxicities induced by titanium dioxide nanoparticles. Toxicol Res. 2017;6:115-33. doi: <https://doi.org/10.1039/c6tx00338a>
12. Besha AT, Liu Y, Bekele DN, Dong Z, Naidu R, Gebremariam GN. Sustainability and environmental ethics for the application of engineered nanoparticles. Environ Sci Policy. 2020;103:85-98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envsci.2019.10.013>
13. Rashid MM, Tavcer PF, Tomšić B. Influence of Titanium dioxide nanoparticles on human health and the environment. Nanomaterials. 2021;11(9):2354. doi: <https://doi.org/10.3390/nano11092354>
14. Bello D, Warheit DB. Biokinetics of engineered nano-TiO₂ in rats administered by different exposure routes: implications for human health. Nanotoxicology. 2017;11:431-3. doi: <https://doi.org/10.1080/17435390.2017.1330436>
15. Riabovol VM, Kozar TI. [Investigation of acute toxic effects of nanopowders of titanium dioxide and its composites with nanosilver in laboratory mice]. Ecological and hygienic problems of the sphere of human life. In: Collection of materials of the scientific-practical conference with international participation. Kyiv; 2022. p. 160-2. Ukrainian.
16. Zahorny MM, Yavorovsky OP, Riabovol VM, Tyschenko NI, Lobunets TF, Tomila TV, et al. [Morphological, spectral and toxicological features of new composite material of titanium nanodioxide with nanosilver for use in medicine and biology]. Medicni perspektivi. 2022;27(1):152-9. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.1.254381>

Стаття надійшла до редакції
12.01.2022