

Yi, J., Li, Y., Mai, Q., Li, Y., Lin, Y., Weng, X., Ai, Z., Li, M., Shang, P., Iqbal, M., Mehmood, K., Chang, Y. F., Tang, Z., Zhang, H., & Li, Y. (2022). Hepatotoxicity and the role of the gut-liver axis in dogs after oral administration of zinc oxide nanoparticles. *Metallomics: integrated biometal science*, 14(11), mfac066. <https://doi.org/10.1093/mtomcs/mfac066>

Ziamajidi, N., Khajvand-Abedini, M., Daei, S., Abbasalipourkabir, R., & Nourian, A. (2023). Ameliorative Effects of Vitamins A, C, and E on Sperm Parameters, Testis Histopathology, and Oxidative Stress Status in Zinc Oxide Nanoparticle-Treated Rats. *BioMed research international*, 2023, 4371611. <https://doi.org/10.1155/2023/4371611>

## **РІВЕНЬ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ В ОРГАНІЗМІ САМЦІВ КРОЛІВ ЗА ПАРАЦЕТАМОЛ-ІНДУКОВАНОГО ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ**

**Кошевой В.І.<sup>1</sup>**, д. філософії з вет. мед.

**Науменко С.В.<sup>1</sup>**, д. вет. н., професор

**Радзиховський М.Л.<sup>2</sup>**, д. вет. н., професор

<sup>1</sup>*Державний біотехнологічний університет, м. Харків*

<sup>2</sup>*Національний університет біоресурсів і природокористування України, м. Київ*

Зміни окиснювально-відновної рівноваги на різних рівнях, що призводять до накопичення токсичних радикалів на тлі зменшення вмісту редокс-активних сполук, тобто стан оксидативного стресу (ОС) вважають провідним патогенетичним чинником у багатьох патологічних станах, включаючи неплідність самців (Netzer et al., 2024; Rotimi et al., 2024). Процеси пероксидного окиснення біологічних субстратів, особливо ліпідів клітинної мембрани та ліпофільних сполук володіють як регуляторною, так і патологічною дією в організмі тварин і людини (Pavuluri et al., 2024). Натепер, залишається актуальним встановлення закономірностей взаємодії обміну речовин за розвитку ОС (Rudolph et al., 2024).

Серед великої кількості існуючих моделей ОС привертають увагу такі, які за сталого впливу на пероксидаційні процеси в організмі можуть бути відтворені у клінічній практиці, як ускладнення лікувальних заходів або помилка лікарської стратегії. Важливим серед таких засобів є парацетамол (ацетамінофен, АРАР) – один з найпоширеніших жарознижувальних та анальгетичних препаратів. Високі дози АРАР є гепато- та нефротоксичними як у людей, так і у тварин (Yousef et al., 2010; Ahmad et al., 2021). Тривале введення його сприяє виробленню активні форми Оксигену (АФО), виснажує антиоксидантну захисну систему (АОЗ), а також спричиняє пошкодження тканин і загибель клітин (Kehrer and Klotz, 2015; Du et al., 2016).

Точний механізм виникнення ураження печінки за дії АРАР залишається незрозумілим, і не розроблено ефективного лікування, крім N-ацетилцистеїну та деяких засобів на основі рослинної сировини (Zira et al., 2009; Alipour et al., 2013; Yan et al., 2018). З огляду на занепокоєння, викликане гепатотоксичністю АРАР, було докладено багато зусиль для розуміння механізмів його токсичної дії. Як правило, АРАР-індукований окислювальний стрес і мітохондріальна дисфункція відіграють центральну роль у патогенезі ГПН (Jaeschke et al., 2012; Ahmad et al., 2021). Передозування АРАР є основною причиною, що призводить до печінкової недостатності, внаслідок оксидативного стресу, мітохондріальної та лізосомальної дисфункції (Zubairi et al., 2014; Rostami et al., 2022). Методи лікування також досить обмежені і переважно представлені засобами з вираженою антиоксидантною і протизапальною активністю (Guo et al., 2019; Shawon et al., 2024). Крім відомих гепато-, нефро- і нейротоксичних ефектів його тривалого та/або надмірного застосування наявні обмежені дані щодо його репродуктивної токсичності. Тому *метою нашої роботи* було визначення рівня статевих гормонів у самців кролів за парацетамол-індукованого ОС.

Дослідження виконано на самцях кролів породи Хіла. За принципом аналогів було сформовано контрольну (n=12), що утримувалися на стандартному раціоні та дослідну (n=12) групи, тваринам якої моделювали стан ОС пероральним введенням розчину парацетамолу з кормом у дозі 300 мг/кг маси тіла одноразово упродовж 21 доби.

ОС є основною причиною пошкодження печінки, спричиненого парацетамолом, а надмірне вироблення вільних радикалів у результаті окислювального стресу може пошкодити макромолекули такі як гормони. Таким чином, важливо було дослідити динаміку статевих стероїдів в організмі кролів. Зі збільшенням інтенсивності процесів пероксидного окиснення у організмі кролів дослідної групи відзначали зміни балансу стероїдних гормонів, зокрема загального тестостерону і 17 $\beta$ -естрадіолу.

З одного боку, на 7-му добу експерименту встановлено тенденцію до зменшення рівня тестостерону, який на 14-ту і 21-шу добу був достовірно нижчим на 13,9% і 22,8% відповідно, а наприкінці дослідження знижувався на 30,9% (P<0,05). Отримані зміни були обумовлені негативним впливом активних форм Оксигену й токсичних продуктів пероксидації на інтерстиціальні ендокриноцити сім'яників дослідних кролів (Koshevoy et al., 2021).

З іншого боку, було визначено тенденцію до зростання рівня 17 $\beta$ -естрадіолу, що на нашу думку, було викликано змінами ароматазної активності й метаболізму лептину під дією окислювального стресу – на це у своїх дослідженнях вказували De Luca et al. (2021). Варто зазначити, що рівень 17 $\beta$ -естрадіолу на 21-шу і 30-ту добу експерименту був достовірно вищим даних контрольної групи на 10,7% і 14,6% відповідно (P<0,05).

Отже, біохімічні зміни в організмі кролів за хронічного введення парацетамолу свідчать про розвиток окислювального стресу, що позначається на рівні статевих гормонів – рівень загального тестостерону поступово знижувався (на 21-шу добу – на 22,8%, а наприкінці експерименту – на 30,9%, P<0,05), тоді як рівень 17 $\beta$ -естрадіолу мав тенденцію до зростання і на 21-шу добу був вищим показників контролю на 10,7% (P<0,05).

### Бібліографічний список

Ahmad, B., Muhammad Yousafzai, A., Ali Khan, A., Attaullah, M., Ali, W., Ahmad, S., Yasmin Zamani, G., Naz, F., Raziq, S., & Ali, A. (2021). Therapeutic effects of *Typha elephantina* leave's extract against paracetamol induced renal injury in rabbits. *Saudi journal of biological sciences*, 28(8), 4324–4328. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.04.018>

Alipour, M., Buonocore, C., Omri, A., Szabo, M., Pucaj, K., & Suntres, Z. E. (2013). Therapeutic effect of liposomal-N-acetylcysteine against acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Journal of drug targeting*, 21(5), 466–473. <https://doi.org/10.3109/1061186X.2013.765443>

De Luca, R., Davis, P. J., Lin, H. Y., Gionfra, F., Percario, Z. A., Affabris, E., Pedersen, J. Z., Marchese, C., Trivedi, P., Anastasiadou, E., Negro, R., & Incerpi, S. (2021). Thyroid Hormones Interaction With Immune Response, Inflammation and Non-thyroidal Illness Syndrome. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 614030. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.614030>

Du, K., Ramachandran, A., & Jaeschke, H. (2016). Oxidative stress during acetaminophen hepatotoxicity: Sources, pathophysiological role and therapeutic potential. *Redox biology*, 10, 148–156. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.10.001>

Guo, H., Sun, J., Li, D., Hu, Y., Yu, X., Hua, H., Jing, X., Chen, F., Jia, Z., & Xu, J. (2019). Shikonin attenuates acetaminophen-induced acute liver injury via inhibition of oxidative stress and inflammation. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 112, 108704. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108704>

Jaeschke, H., McGill, M. R., & Ramachandran, A. (2012). Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity. *Drug metabolism reviews*, 44(1), 88–106. <https://doi.org/10.3109/03602532.2011.602688>

Kehrer, J. P., & Klotz, L. O. (2015). Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: implications for Health. *Critical reviews in toxicology*, 45(9), 765–798. <https://doi.org/10.3109/10408444.2015.1074159>

Koshevoy V., Naumenko S., Skliarov P., Fedorenko S., Kostyshyn L. (2021). Male infertility: Pathogenetic significance of oxidative stress and antioxidant defence (review). *Scientific Horizons*, 24(6), 107–116. [https://doi.org/10.48077/scihor.24\(6\).2021.107-116](https://doi.org/10.48077/scihor.24(6).2021.107-116)

Koshevoy V., Naumenko S., Skliarov P., Syniahovska K., Vikulina G., Klochkov V., & Yefimova S. (2022). Effect of gadolinium orthovanadate nanoparticles on male rabbits' reproductive performance under oxidative stress. *World's Veterinary Journal*, 12(3), 296–303. <https://doi.org/10.54203/scil.2022.wvj37>

Koshevoy V.I., Vikulina G.V., & Naumenko, S.V. (2023). Influence of use N-acetylcystein for the correction of antioxidant status in rabbits' on indicators of blood plasma lipid profile. *Veterinary Biotechnology*, 43, 78–84. [https://doi.org/10.31073/vet\\_biotech43-08](https://doi.org/10.31073/vet_biotech43-08)

Netzer, N. C., Jaekel, H., Popp, R., Gostner, J. M., Decker, M., Eisendle, F., Turner, R., Netzer, P., Patzelt, C., Steurer, C., Cavalli, M., Forstner, F., Pramsöhler, S., & Hypoxiflight Study Group (2024). Oxidative Stress Reaction to Hypobaric-Hyperoxic Civilian Flight Conditions. *Biomolecules*, 14(4), 481. <https://doi.org/10.3390/biom14040481>

Pavuluri, H., Bakhtariy, Z., Panner Selvam, M. K., & Hellstrom, W. J. G. (2024). Oxidative Stress-Associated Male Infertility: Current Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 60(6), 1008. <https://doi.org/10.3390/medicina60061008>

Rostami, A., Baluchnejadmojarad, T., & Roghani, M. (2022). Sinaptic acid ameliorates paracetamol-induced acute liver injury through targeting oxidative stress and inflammation. *Molecular biology reports*, 49(6), 4179–4191. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07251-1>

Rotimi, D. E., Acho, M. A., Falana, B. M., Olaolu, T. D., Mgbojikwe, I., Ojo, O. A., & Adeyemi, O. S. (2024). Oxidative Stress-induced Hormonal Disruption in Male Reproduction. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 31(10), 2943–2956. <https://doi.org/10.1007/s43032-024-01662-0>

Rudolph, T. E., Roths, M., Freestone, A. D., Yap, S. Q., Michael, A., Rhoads, R. P., White-Springer, S. H., Baumgard, L. H., & Selsby, J. T. (2024). Biological sex impacts oxidative stress in skeletal muscle in a porcine heat stress model. *Regulatory, integrative and comparative physiology*, 326(6), 578–587. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00268.2023>

Shawon, I. S., Nargis Reyda, R., & Qais, N. (2024). Medicinal herbs and their metabolites with biological potential to protect and combat liver toxicity and its disorders: A review. *Heliyon*, 10(3), e25340. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e25340>

Vikulina, G.V., Koshevoy, V.I., Naumenko, S.V., & Radzikhovskiy, M.L. (2024). Plasma lipid profile and sex hormone levels in rabbits under paracetamol-induced oxidative stress. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 7(1), 53–59. <https://www.doi.org/10.32718/ujvas7-1.09>

Yan, M., Huo, Y., Yin, S., & Hu, H. (2018). Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions. *Redox biology*, 17, 274–283. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.04.019>

Yousef, M. I., Omar, S. A., El-Guendi, M. I., & Abdelmegid, L. A. (2010). Potential protective effects of quercetin and curcumin on paracetamol-induced histological changes, oxidative stress, impaired liver and kidney functions and haematotoxicity in rat. *Food and chemical toxicology*, 48(11), 3246–3261. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.08.034>

Zira, A., Mikros, E., Giannioti, K., Galanopoulou, P., Papalois, A., Liapi, C., & Theocharis, S. (2009). Acute liver acetaminophen toxicity in rabbits and the use of antidotes: a metabonomic approach in serum. *Journal of applied toxicology*, 29(5), 395–402. <https://doi.org/10.1002/jat.1425>

Zubairi, M. B., Ahmed, J. H., & Al-Haroon, S. S. (2014). Effect of adrenergic blockers, carvedilol, prazosin, metoprolol and combination of prazosin and metoprolol on paracetamol-induced hepatotoxicity in rabbits. *Indian journal of pharmacology*, 46(6), 644–648. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.144937>