

## ОЦІНКА ГЕМАТОТОКСИЧНОСТІ НАНОКРИСТАЛІВ ЦИНКУ ГІДРОКАРБОНАТУ

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

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

**Беспалова І.І.<sup>2,3</sup>**, д. техн. н., ст. дослідник

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

<sup>2</sup>*Інститут сцинтиляційних матеріалів НАН України, м. Харків*

<sup>3</sup>*НТК «Інститут монокристалів НАН України», м. Харків*

Цинк є важливим мікроелементом, проте засвоєння його з аліментарних джерел є низьким, особливо для птиці, тому все частіше використовують наноформу даного металу, найчастіше у формі НЧ ZnO (Bayat et al., 2023; Al-Ragi et al., 2024). Показано, що НЧ ZnO можуть бути більш токсичними, ніж джерела цього мінерального елементу у макроформі, внаслідок проникнення розчиненого іона Цинку в клітини, що призводить до збільшення рівня активних форм Оксигену, пошкодження лізосом і мітохондрій, що в кінцевому підсумку призводить до апоптозу і некрозу (Yi et al., 2022; Naumenko et al., 2023). Дослідження *in vitro* токсичності НЧ ZnO виявили окислювальний стрес, перекисне окислення ліпідів, пошкодження клітинної мембрани, ДНК і навіть антипроліферативну активність, викликані цими НЧ в різних клітинних культурах (Horie, & Tabei, 2021; Rahimi et al., 2022). Було виявлено, що токсичність НЧ ZnO пов'язана з їх розчинністю та здатністю генерувати вільні радикали, крім того, було показано, що наностержні ZnO були більш токсичними, ніж НЧ сферичної форми, а менші за розміром НЧ були більш токсичними, ніж більші (Almansour et al., 2017). Більшість нових властивостей НЧ пов'язані з їх розміром – зменшення розміру призводить до збільшення питомої площі НЧ до маси, що сприяє не тільки накопиченню НЧ, але й підвищенню реактивності та посиленню взаємодії між НЧ та біомолекулами цільової тварини (Srivastav et al., 2016; Koshevoy et al., 2022). НЧ на основі Цинку, залежно від розміру, геометрії і дозування, здатні проникати і ушкоджувати внутрішні органи тварин і людини, особливо статеві залози і печінку (Koshevoy & Naumenko, 2023; Ziamajidi et al., 2023). *Метою роботи було* визначити гематотоксичність наночастинок цинку гідрокарбонату – стан протеїнового обміну у самців щурів за введення різних доз.

Дослідження проведені на 25 статевозрілих самцях щурів лінії Вістар, масою 200-250 г, що утримувались за оптимальних умов віварію: температура у приміщенні складала  $18,0 \pm 2^\circ\text{C}$ , відносна вологість повітря 60-70%, цикл освітлення день-ніч, упродовж експерименту, складав 10-14 год, а також було забезпечено 10-ти разову зміну об'єму повітря в кімнаті віварію за годину. Тварини мали вільний доступ до води та корму. За даними попередніх досліджень за одноразового внутрішньошлункового введення НЧ ZnCN можна віднести до VI класу токсичності – речовини відносно нешкідливі ( $\text{LD}_{50} > 15000,0$  мг/кг маси тіла), а за ступенем небезпечності до IV класу – малонебезпечних речовин ( $\text{LD}_{50} > 5000,0$  мг/кг маси тіла) (Koshevoy et al., 2023).

За принципом аналогів було сформовано 5 груп тварин: щурам вводили колоїдний розчин наночастинок карбонату цинку в дозах 25,0 мг/кг (дослідна група 1); 50,0 мг/кг (дослідна група 2); 100,0 мг/кг (дослідна група 3); 200,0 мг/кг (дослідна група 4). перорально. Щурам контрольної групи за аналогічним регламентом вводили дистильовану воду в об'ємі 2,0 см<sup>3</sup>. У кожній групі (як дослідних, так і контрольній) було по 5 щурів. Після підготовчого періоду (7 діб) – витримування тварин усіх груп на стандартному раціоні тваринам дослідних груп було задано з кормом упродовж 30 діб розчини НЧ ZnCN у вищезазначених дозах. Спостереження за щурами всіх груп проводили упродовж 45 діб (основний період). Проби крові, для отримання плазми, відбирали на 15-ту, 30-ту і 45-ту добу основного періоду досліджень. Визначали рівень загального протеїну, альбумінів і глобулінів, за використання наборів реактивів виробництва НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна) (Kutsan et al., 2016).

У щурів дослідних груп 1-3 ознак гематотоксичності упродовж всього терміну дослідження визначалося. При цьому, варто звернути увагу на тенденцію до зростання рівня

глобулінів у щурів цих груп на 15-ту добу дослідження і збереження зареєстрованої тенденції у тварин дослідної групи 3 протягом усього досліді. Такі коливання у протеїнограмі плазми крові дослідних тварин є опосередкованим свідченням позитивного впливу НЧ ZnCN на імунний статус щурів.

Натомість, у дослідній групі 4 всі досліджені показники протеїнового профілю плазми крові зменшувалися – на 15-ту добу було відзначено наявність тенденції до зниження, особливо рівня загального протеїну і глобулінів. На 30-ту добу рівень цих показників був нижчим даних контролю на 3,9 і 6,3% ( $P<0,05-0,01$ ), а рівень альбумінів – меншим на 15,7% ( $P<0,05$ ). Наприкінці експерименту, на 45-ту добу, у тварин дослідної групи 4 рівень загального протеїну був нижчим контрольних значень на 9,4, а рівень глобулінів – на 16,9% ( $P<0,05$ ). Таким чином, у щурів за введення максимальної дози НЧ ZnCN протеїнограма плазми крові показала прояв токсичного впливу дози 200 мг/кг м.т.

### Бібліографічний список

- Almansour, M. I., Alferah, M. A., Shraideh, Z. A., & Jarrar, B. M. (2017). Zinc oxide nanoparticles hepatotoxicity: Histological and histochemical study. *Environmental toxicology and pharmacology*, 51, 124–130. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.02.015>
- Al-Ragi, M. J., Karieb, S. S., Fathallah, N., & Zaïri, A. (2024). Effect of Zinc Oxide Nanoparticles on Liver Functions in Albino Mice. *Cureus*, 16(2), e54822. <https://doi.org/10.7759/cureus.54822>
- Bayat, M., Daei, S., Ziamajidi, N., Abbasalipourkabir, R., & Nourian, A. (2023). The protective effects of vitamins A, C, and E on zinc oxide nanoparticles (ZnO NPs)-induced liver oxidative stress in male Wistar rats. *Drug and chemical toxicology*, 46(2), 209–218. <https://doi.org/10.1080/01480545.2021.2016809>
- Horie, M., & Tabei, Y. (2021). Role of oxidative stress in nanoparticles toxicity. *Free radical research*, 55(4), 331–342. <https://doi.org/10.1080/10715762.2020.1859108>
- Koshevoy, V., & Naumenko, S. (2023). Assessment of the reproductive toxicity of metal nanoparticles as components of nanobiotechnologies prospective for animal reproduction (review). *Veterynarna biotekhnolohiia – Veterinary biotechnology*, 42, 56–66. [https://doi.org/10.31073/vet\\_biotech42-07](https://doi.org/10.31073/vet_biotech42-07)
- 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://www.doi.org/10.54203/scil.2022.wvj37>
- Koshevoy, V., Naumenko, S., Orobchenko, O., & Bepalova, I. (2023). Acute toxicity of zinc carbonate nanocrystals on white mice model. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 25(112), 123–130. <https://doi.org/10.32718/nvlvet11220>
- Kutsan, O. T., Romanko, M. E., Orobchenko, O. L., & Ushkalov, V. O. (2016). Toxicobiochemical assessment of nanometals by systemic markers when used in veterinary medicine. Kharkiv, NTMT. 327 p.
- Naumenko S., Koshevoy V., Matsenko O., Miroshnikova O., Zhukova I., Bepalova I. (2023). Antioxidant properties and toxic risks of using metal nanoparticles on health and productivity in poultry. *Journal of World's Poultry Research*, 13(3), 292–306. <https://www.doi.org/10.36380/jwpr.2023.32>
- Rahimi, G., Mohammad, K. S., Zarei, M., Shokoohi, M., Oskoueian, E., Poorbagher, M. R. M., & Karimi, E. (2022). Zinc oxide nanoparticles synthesized using Hyssopus Officinalis L. Extract Induced oxidative stress and changes the expression of key genes involved in inflammatory and antioxidant Systems. *Biological research*, 55(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s40659-022-00392-4>
- Srivastav, A. K., Kumar, M., Ansari, N. G., Jain, A. K., Shankar, J., Arjaria, N., Jagdale, P., & Singh, D. (2016). A comprehensive toxicity study of zinc oxide nanoparticles versus their bulk in Wistar rats: Toxicity study of zinc oxide nanoparticles. *Human & experimental toxicology*, 35(12), 1286–1304. <https://doi.org/10.1177/0960327116629530>

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.