ISSN 2223-6775, Ukrainian Journal of Occupational Health, 2021, 17 (1), 3–14

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК [546.723-31-022.532: 615.9]:57.084 https://doi.org/10.33573/ujoh2021.01.003

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НАНОЧАСТИНОК Fe_2O_3 НА ОРГАНІЗМ ЩУРІВ ІЗОЛЬОВАНО ТА НА ФОНІ ВЖИВАННЯ ПРЕПАРАТУ «КВЕРЦЕТИН»

Трахтенберг І. М., Дмитруха Н. М., Короленко Т. К., Лагутіна О. С., Бакало Л. В., Легкоступ Л. А.

Державна установа «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва Національної академії медичних наук України», м. Київ

Вступ. Наночастинки (НЧ) оксидів заліза при їхньому виробництві та застосуванні можуть потрапляти в організм людини з повітрям, їжею та ліками. З огляду на високу біологічну активність НЧ, важливим питанням для профілактичної медицини є дослідження особливостей їхньої токсичності та обґрунтування засобів профілактики негативного впливу.

Мета дослідження – визначення токсичності розчинів Fe_2O_3 з частинками різного розміру та оцінка ефективності застосування препарату «Кверцетин» як засобу профілактики їхнього негативного впливу на організм щурів.

Матеріали та методи дослідження. Експеримент проведено на статевозрілих щурах лінії Вістар з початковою масою тіла 180–200 г, які перебували в умовах віварію на стандартному харчовому та водному режимах. Щури були розподілені на 6 дослідних і 2 контрольні групи. Першим 3 дослідним групам ізольовано в очеревину вводили колоїдні розчини Fe_2O_3 (із розміром частинок 19 нм, 75 нм і 400 нм), іншим 3 групам вводили колоїдні розчини Fe_2O_3 на фоні вживання препарату «Кверцетин» (4 мг на 100 г маси тіла). Контрольним щурам вводили стабілізатор НЧ – 0,1 % розчин желатини ізольовано й на фоні вживання Кверцетину. У щурів у динаміці експерименту вимірювали масу тіла. Після 30 введень забирали кров та органи, визначали відносну масу органів, проводили загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули; визначали біохімічні показники, що характеризують стан печінки, нирок, білкового та ліпідного обмінів; оцінювали активність перитонеальних макрофагів і вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у крові.

Результати. Встановлено, що ізольоване введення щурам колоїдних розчинів Fe_2O_3 викликало в динаміці експерименту збільшення маси тіла. Зміни гематологічних показників характеризувались зниженням рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, лімфоцитів, моноцитів і гранулоцитів, збільшенням рівня цинкпротопорфірину, стимуляцією респіраторного вибуху в перитонеальних макрофагах. Отримані дані вказують на розвиток анемії та активацію клітин неспецифічного природного імунітету. Досліджено, що колоїдні розчини Fe_2O_3 чинили токсичну дію на клітини печінки й нирок, стимулювали синтез антитіл та утворення ЦІК. Вживання Кверцетину одночасно з уведенням розчинів Fe_2O_3 сприяло нормалізації окремих гематологічних і біохімічних показників, що свідчить про зменшення їхнього токсичного впливу на периферичну кров, печінку й нирки. Найвиразніший профілактичний ефект від застосування Кверцетину було встановлено в групі щурів, яким вводили НЧ Fe_2O_3 19 нм.

Висновки. Порушення клітинного складу крові, підвищення активності внутрішньоклітинних ферментів, утворення ЦІК є ознаками токсичного ураження органів і тканин, що вказує на потенційну гемато-, гепато- і нефротоксичну дію Fe_2O_3, особливо НЧ 19 нм. Препарат «Кверцетин», який щури вживали одночасно з уведенням Fe_2O_3, виявляв мембранопротекторну, антиоксидантну та детоксикаційну дію, що дозволяє рекомендувати його для профілактики негативного впливу НЧ Fe_2O_3 на організм.

Ключові слова: Fe_2O_3, наночастинки, токсичність, Кверцетин, профілактика

Вступ

Інтенсивний розвиток нанотехнології сприяє активному синтезу та застосуванню оксидів заліза у вигляді наночастинок (НЧ) для діагностики та лікування онкологічних захворювань, створення нових лікарських засобів, що обумовлює їхнє безпосереднє потрапляння в організм людини та потенційний вплив на клітини крові, органи та тканини [1–3]. Відсутність наукових даних безпечного застосування НЧ оксидів заліза потребує ґрунтовних медико-біологічних досліджень.

© Колектив авторів, 2021

ISSN 2223-6775, Ukrainian Journal of Occupational Health, 2021, 17 (1), 3–14

Дослідження токсичності НЧ оксидів заліза має важливе значення для медицини праці з огляду на те, що вони разом з іншими сполуками заліза входять до складу аерозолю конденсації, що утворюється при збагаченні залізної руди, виплавці чавуну та сталі, різанні та зварюванні металевих конструкцій. Враховуючи особливі фізико-хімічні властивості та високу біологічну активність НЧ металів, експозиція ними в умовах виробництва створює певні ризики для здоров'я працюючих [4].

У літературі є відомості про те, що оксиди заліза при тривалому надходженні в організм людини викликають розвиток патології бронхо-легеневої системи (пневмоконіози, бронхіти, емфізему легень), печінки (цироз), серця і судин (гіпертензію, ішемічну хворобу серця) [4–7].

Під час експериментальних досліджень доведено, що НЧ оксиду заліза (Fe_3O_4), як при одноразовому, так і при тривалому надходженні в організм щурів чинили більш виразну токсичну дію на легені та печінку, ніж їхні мікрочастинки [8–10]. У наших попередніх дослідженнях встановлено, що одноразове інтратрахеальне введення щурам НЧ Fe_2O_3 19 нм і 75 нм у дозі 10 мг/мл спричиняло зміни в клітинному складі та системі згортання крові, окремих обмінних процесах [11]. Після 30 введень НЧ Fe_2O_3 в очеревину щурів визначено збільшення вмісту заліза в органах (серце, печінка, селезінка, нирки) і наявні в них структурні й функціональні зміни [12, 13]. Отже, встановлені прояви токсичності НЧ Fe_2O_3 на клітинному та органному рівні потребують вирішення важливого завдання для профілактичної медицини, а саме пошуку та обґрунтування засобів профілактики, що сприятимуть елімінації НЧ і зменшенню їхнього шкідливого впливу, підвищенню загальної резистентності організму [14].

З огляду на особливість токсичної дії НЧ оксидів заліза, їхню підвищену здатність стимулювати оксидативний стрес, серед засобів профілактики на увагу заслуговує кверцетин – рослинний флавоноїд, який має виражені антиоксидантні властивості. Позитивна дія кверцетину доведена клінічними дослідженнями при захворюваннях серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, нирок, а також алергії [15].

Виконані нами експериментальні дослідження довели ефективність застосування фармакологічного препарату «Кверцетин» (Виробник ПАТ «НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»), який у своєму складі містить кварцетин, пектин яблучний, для профілактики свинцевої та кадмієвої інтоксикацій. Отримані результати показали, що цей препарат проявляв антиоксидантну, мембраностабілізуючу дію, знижував синтез продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), підвищував неспецифічну резистентність організму щурів [16, 17].

Мета дослідження – визначення токсичності НЧ Fe_2O_3 різного розміру та оцінка ефективності застосування препарату «Кверцетин» як засобу профілактики їхного негативного впливу на організм щурів.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були колоїдні розчини оксиду заліза Fe_2O_3 з частинками 19 нм, 75 нм, 400 нм, які отримані методом хімічного синтезу, стабілізовані 0,1% розчином желатини (Aldrich). Розмір частинок у розчинах визначали за допомогою лазерного аналізатора Zetasizer NanoZS (Німеччина). Концентрація заліза в усіх колоїдних розчинах, що вводили щурам, становила 0,112 мг/мл.

Експеримент проведено на статевозрілих щурах самцях лінії Вістар з початковою масою 180–200 г, які перебували в умовах віварію інституту на стандартному харчовому та водному режимах. Щури були розподілені на 6 дослідних і 2 контрольні групи (по 8 тварин у кожній). Щурам 1-ї дослідної групи в очеревину вводили колоїдний розчин Fe_2O_3 (розмір частинок 19 нм), 2-ї групи – розчин Fe_2O_3 75 нм, 3-ї групи – Fe_2O_3 400 нм, 4-ї – контрольної групи щурів вводили стабілізатор НЧ (0,1 % розчин желатини). Тваринам 5-ї дослідної групи вводили розчин Fe_2O_3 з НЧ 19 нм на фоні вживання препарату «Кверцетин», 6-ї – розчин Fe_2O_3 з НЧ 75 нм на фоні вживання Кверцетину, 7-ї групи вводили розчин Fe_2O_3 400 нм і вживання Кверцетину, а щурам 8-ї групи вводили 0,1 % розчин желатини та препарат «Кверцетин». Колоїдні розчини Fe_2O_3 вводили щурам в очеревину 5 разів на тиждень. Препарат «Кверцетин» додавали тваринам до корму в дозі 4 мг на 100 г маси тіла. Дослідження виконано після 30 введень розчинів Fe_2O_3. Усі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985 р.), що схвалені Комітетом з біоетики НАН України [18].

ISSN 2223-6775, Ukrainian Journal of Occupational Health, 2021, 17 (1), 3–14

Як інтегральний показник токсичності визначали масу тіла щурів та відносну масу органів (індекс маси = маса органа/маса тіла х 100). Кров та органи в контрольних і дослідних тварин забирали після декапітації під легким ефірним наркозом. Гематологічні показники визначали за допомогою аналізатора Elite 3 (Чехія), уміст цинкпротопорфірину (ЦПП) – маркера нестачі заліза – вимірювали в крові за допомогою гемофлюориметра 206Д (США) згідно з інструкцією до приладів. У всіх групах щурів визначали біохімічні показники, що характеризують функціональний стан печінки (активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), уміст білірубіну, сечової кислоти), стан нирок (уміст сечовини та креатиніну), а також показники білкового (загальний білок, альбумін), вуглеводного (глюкоза, α-амілаза) і ліпідного (холестерин, тригліцериди) обмінів [19]. Вимірювання показників проводили в сироватці крові за допомогою біохімічного аналізатора KeyLab (Італія) і стандартних тест-наборів ELiTech. Серед показників неспецифічного природного імунітету визначали вміст високо- і низькомолекулярних циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у реакції преципітації з поліетиленгліколем М = 6000, а також активність макрофагів перитонеального ексудату (респіраторний вибух) у НСТ-тесті [20]. Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою програми Microsoft Excel 2003. Достовірність відмінностей між показниками оцінювали за U-критерієм Манна-Уітні.

Результати дослідження та їх обговорення

Під час дослідження в контрольних і дослідних щурів, яким вводили колоїдні розчини Fe_2O_3, визначено збільшення маси тіла (рисунок). Після 5, 10, 20 і 30 введень НЧ Fe_2O_3 розміром 19 нм маса тіла щурів порівняно з їхньою початковою збільшилась на 6,0 %, 12,6 %, 14,6 % і 27,3 %. У групі щурів, яким вводили НЧ Fe_2O_3 75 нм, маса тіла в динаміці експерименту також підвищилась (на 2,0 %, 7,2 %, 11,0 % і 22,6 % відповідно). У щурів 3-ї дослідної групи, яким вводили Fe_2O_3 400 нм, маса тіла мала найменший приріст (на 3,0 %, 2,0 %, 6,8 % і 17,0 %). У контрольній групі тварин у динаміці експерименту спостерігали поступове зростання маси тіла (на 2,5 %, 8,5 %, 10,4 % і 28,4 % відповідно). Отримані дані дозволяють припустити, що всі колоїдні розчини Fe_2O_3 за умови внутрішньоочеревинного введення щурам стимулювали приріст маси тіла.

У щурів, яким вводили НЧ Fe_2O_3 19 нм на фоні вживання Кверцетину, визначено збільшення маси тіла (на 2,5 %, 6,4 %, 9,8 %, 20,1 % відповідно). Введення НЧ Fe_2O_3 75 нм одночасно з вживанням Кверцетину також сприяло збільшенню маси тіла тварин порівняно з їхньою вихідною масою (на 4,4 %, 8,4 %,11,3 % і 22,7 %), проте приріст її був

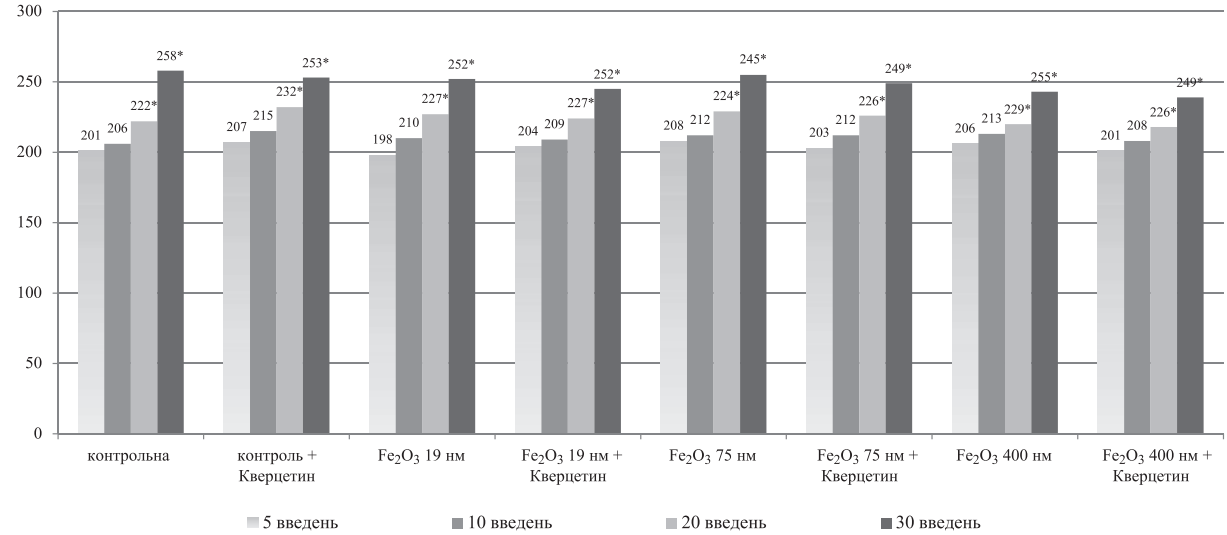

Рисунок. Зміни маси тіла (г) контрольних і дослідних щурів у динаміці експерименту після введення колоїдних розчинів Fe_2O_3 з частинками 19 нм, 75 нм і 400 нм і вживання препарату «Кверцетин»

*Примітка. *p < 0,05 порівняно з масою тіла тварин на початок експерименту.*

ISSN 2223-6775, Ukrainian Journal of Occupational Health, 2021, 17 (1), 3–14

майже таким, як і в групі щурів, які вживали тільки Кверцетин. У щурів, яким вводили Fe_2O_3 400 нм на фоні вживання Кверцетину, маса тіла збільшилась (на 3,0 %, 3,0 %, 8,4 % і 18,0 %). Поступове збільшення маси визначено в групі контрольних щурів, яким додавали до їжі препарат «Кверцетин» (на 3,8 %, 5,3 %, 12,0 % і 22,2 %) (рисунок).

Отримані результати вимірювання маси тіла контрольних і піддослідних тварин, як інтегрального показника токсичності, свідчать про те, що розчини Fe_2O_3 з НЧ 19 нм, 75 нм і 400 нм після 30-разового внутрішньоочеревинного введення не чинили загальної токсичної дії на організм щурів. Вживання препарату «Кверцетин» при введенні досліджуваних розчинів Fe_2O_3 суттєво не впливало на приріст маси тіла дослідних щурів в динаміці експерименту.

По завершенні експерименту в усіх групах тварин були визначені індекси мас (ІМ) внутрішніх органів: мозку, серця, печінки, селезінки, тимуса, нирки за формулою:

$$ІМ = \frac{\text{маса органа}}{\text{маса тіла}} \cdot 100.$$

Перед зважуванням кожний орган ретельно оглядали з поверхні та на розріз. При візуальній оцінці органів не спостерігали патологічних змін та групових особливостей. Зважування органів показало, що в тварин 1-ї дослідної групи після 30 введень НЧ Fe_2O_3 19 нм мало місце незначне зменшення ІМ серця порівняно з контролем. У 2-й дослідній групі щурів, яким вводили НЧ Fe_2O_3 75 нм, суттєвих змін маси внутрішніх органів не виявлено. У 3-й дослідній групі щурів, яким вводили колоїдний розчин Fe_2O_3 з частинками 400 нм, встановлено збільшення ІМ печінки та зменшення ІМ серця порівняно з контрольними тваринами. У щурів 5-ї групи, яким вводили Fe_2O_3 19 нм і згодовували Кверцетин, ІМ органів не відрізнялись від контрольних показників. Уведення розчину Fe_2O_3 75 нм разом із вживанням Кверцетину також не викликало суттєвих змін відносної маси органів порівняно з контрольною групою, окрім збільшення ІМ тимуса. У щурів, які вживали Кверцетин після введення розчину Fe_2O_3 400 нм, було відзначено достовірне порівняно з 3-ю і 8-ю групами зменшення ІМ печінки та тимуса (табл. 1).

Отримані дані щодо зміни ІМ внутрішніх органів у дослідних тварин порівняно з контрольними можуть свідчити про наявну органоспецифічну токсичну дію досліджуваних колоїдних розчинів Fe_2O_3 за умов тривалого введення їх в організм щурів.

Аналіз крові контрольних і дослідних щурів виявив певні зміни у складі периферичної крові. Так, після 30 введень дослідним тваринам розчину Fe_2O_3 з частинками 19 нм виявлено незначне зниження кількості еритроцитів (на 9,3 %) і концентрації гемоглобіну (на 9,4 %) та гематокриту (на 9,7%), достовірне підвищення (на 28,6 %) рівня ЦПП. За введення розчину з НЧ 75 нм спостерігали несуттєве зниження рівня гемоглобіну (на 9,3 %) і достовірне збільшення рівня ЦПП (на 49,5 %). Після 30 введень розчину Fe_2O_3 з частинками 400 нм встановлено зниження числа еритроцитів (на 14,9 %) і рівня гемоглобіну (на 24,0 %) та гематокриту (на 30,6 %), збільшення вмісту ЦПП (на 65,5 %), $p < 0,05$ порівняно з контрольними показниками. Вживання Кверцетину щурами в 5-й і 6-й дослідних групах сприяло наближенню

Таблиця 1

Індекси мас органів щурів після 30 введень розчинів Fe_2O_3 ізольовано та на фоні вживання Кверцетину, M ± m

Група тварин	Індекс маси органа					
	мозок	серце	тимус	селезінка	печінка	нирка
1. Fe_2O_3 19 нм	0,71 ± 0,04	0,31 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,41 ± 0,02	3,07 ± 0,11	0,30 ± 0, 01
2. Fe_2O_3 75 нм	0,79 ± 0,02	0,32 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,38 ± 0,02	3,14 ± 0,11	0,33 ± 0,01
3. Fe_2O_3 400 н	0,70 ± 0,02	0,30 ± 0,02	0,13 ± 0,01	0,36 ± 0,02	3,29 ± 0,08*	0,31 ± 0,01
4. Контрольна	0,73 ± 0,03	0,35 ± 0,01	0,13 ± 0,01	0,38 ± 0,01	3,02 ± 0,14	0,31 ± 0,01
5. Fe_2O_3 19 нм + Кверцетин	0,75 ± 0,01	0,31 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,35 ± 0,02[1]	3,31 ± 0,15	0,29 ± 0,01
6. Fe_2O_3 75 нм + Кверцетин	0,74 ± 0,04	0,33 ± 0,02	0,17 ± 0,01*	0,35 ± 0,01	3,31 ± 0,16	0,33 ± 0,02
7. Fe_2O_3 400 нм + Кверцетин	0,74 ± 0,01	0,34 ± 0,02	0,08 ± 0,01*, [3]	0,33 ± 0,02	2,80 ± 0,18[3]	0,30 ± 0,01
8. Контрольна + Кверцетин	0,72 ± 0,02	0,32 ± 0,01	0,13 ± 0,01	0,39 ± 0,03	3,15 ± 0,15	0,29 ± 0,01

*Примітка. *p < 0,05 порівняно з інтактними тваринами (контроль), [1]p < 0,05 порівняно з 1-ю дослідною групою щурів, [3]p < 0,05 порівняно з 3-ю дослідною групою.*

ISSN 2223-6775, Ukrainian Journal of Occupational Health, 2021, 17 (1), 3–14

досліджуваних показників до контрольних значень, проте в 7-й групі тварин вміст ЦПП був високим, а рівень гемоглобіну та гематокриту залишались низькими (табл. 2).

Як відомо, зниження вмісту гемоглобіну та підвищення рівня ЦПП у крові є ознаками розвитку анемії й пов'язано з нестачею заліза в організмі [4].

Таким чином, встановлені зміни у складі червоної крові – зниження рівня гемоглобіну та зростання ЦПП, зменшення еритроцитів і гематокриту щурів, яким внутрішньоочеревинно вводили колоїдні розчини Fe_2O_3, вказують на порушення кровотворення, процесу синтезу гему та можливий розвиток анемії. Слід відзначити, що найбільш виражені зміни цих показників крові порівняно з контролем спостерігали після введення розчину Fe_2O_3 400 нм. Дослідження показників лейкоцитарного ряду клітин периферичної крові щурів після введення розчинів Fe_2O_3 виявили наступні порушення (табл. 2). Так, у 1-й групі дослідних щурів після ізольованого введення Fe_2O_3 19 нм порівняно з показниками в контрольній групі тварин спостерігали достовірне зниження відносної кількості лейкоцитів (на 51,6 %), нейтрофілів сегментоядерних (на 15,7 %), збільшення числа еозинофілів (на 116,7 %). Кількість лімфоцитів у крові дослідних щурів цієї групи суттєво не відрізнялась від значень у контрольних тварин. У щурів, яким вводили НЧ Fe_2O_3 75 нм, було виявлено достовірне зниження кількості лейкоцитів (на 20,1 %), збільшення відносної кількості моноцитів (на 39,0 %) і еозинофілів (у 2,7 разу). Після введення розчину Fe_2O_3 400 нм у щурів визначалось підвищення чисельності нейтрофілів паличкоядерних (у 1,9 разу) та еозинофілів (у 3,1 разу), моноцитів (у 2,2 і 2,3 разу) ($p < 0,001$) (табл. 2).

Визначені зміни клітинного складу крові можуть вказувати на активацію клітин неспецифічного природного імунітету та розвиток алергійної реакції.

Вживання дослідними щурами Кверцетину одночасно з уведенням колоїдних розчинів Fe_2O_3 сприяло підвищенню вмісту гемоглобіну, гематокриту та числа еритроцитів, що свідчить про позитивний ефект цього препарату на процес кровотворення. Збільшення кількості лейкоцитів у тварин, яким водили Fe_2O_3 з НЧ 19 нм, лімфоцитів і сегментоядерних нейтрофілів за введення Fe_2O_3 з НЧ 19 і 75 нм, зниження кількості моноцитів і еозинофілів може свідчити про безпосередній вплив Кверцетину на клітини природного імунітету та його протиалергенну дію.

Таблиця 2

Показники периферичної крові контрольних і дослідних щурів після 30 введень розчинів Fe_2O_3 ізольовано та на фоні вживання Кверцетину, M ± m

Показник	Група щурів						
	контрольна	Fe_2O_3 19 нм	Fe_2O_3 75 нм	Fe_2O_3 400 нм	контрольна + Кверцетин	Fe_2O_3 19 нм + Кверцетин	Fe_2O_3 75 нм + Кверцетин	Fe_2O_3 400 нм + Кверцетин
Цинкпротопорфірин, моль/моль гема	47,92 ± 1,17	61,64 ± 2,12*	71,64 ± 2,83*	79, 33 ± 3,92*	46,25 ± 1,44	46,21 ± 2,43[1]	43,17 ± 2,17[2]	74,0 ± 2,02*
Еритроцити, • 10^{12}/л	9,02 ± 0,38	8,19 ± 0,14*	8,79 ± 0,16	7,68 ± 0,05*	9,10 ± 0,28	8,87 ± 0,22	8,76 ± 0,26	8,04 ± 0,09
Гемоглобін, г/л	155,80 ± 0,39	141,3 ± 0,30*	145,8 ± 0,21*	118,50 ± 0,14*	151,30 ± 0,43	150,30 ± 0,40[1]	144,50 ± 0,49*	127,0 ± 0,08*, [3]
Гематокрит, %	48,85 ± 1,38	44,10 ± 0,85*	46,25 ± 0,88	33,90 ± 0,50*	44,20 ± 2,91	48,18 ± 1,25	45,45 ± 1,48	35,80 ± 0,44*
Лейкоцити, • 10^{12}/л	11,95 ± 1,55	5,78 ± 0,59*	9,55 ± 1,51	7,87 ± 0,19*	10,48 ± 0,31	6,10 ± 0,09*	10,08 ± 1,07	7,12 ± 0,09*
Лімфоцити, %	61,25 ± 6,05	66,0 ± 4,83	56,75 ± 3,07	52,40 ± 0,86	69,50 ± 3,20	61,50 ± 1,10	68,50 ± 5,07[1]	64,50 ± 1,15
Моноцити, %	5,75 ± 0,48	4,75 ± 0,63	8,0 ± 0,91*	13,10 ± 0,72*	6,25 ± 0,48	5,25 ± 0,46	7,0 ± 0,82	8,90 ± 0,53*, [3]
Нейтрофіли с/я, %	27,0 ± 6,34	22,75 ± 1,80	27,75 ± 3,01	24,90 ± 0,57	28,75 ± 3,07	26,75 ± 3,07	27,50 ± 3,40	21,10 ± 0,85
Нейтрофіли п/я, %	2,75 ± 0,48	2,50 ± 0,65	3,50 ± 0,29	5,30 ± 0,21*	2,0 ± 0,41	2,0 ± 0,41	2,0 ± 0,58[2]	4,30 ± 0,21
Еозинофіли, %	1,50 ± 0,65	3,25 ± 0,48*	4,0 ± 0,91*	4,30 ± 0,35*	1,50 ± 0,29	2,50 ± 0,29*	3,0 ± 0,41*	1,20 ± 0,29[3]

*Примітка. Тут і в табл. 3, 4: *$p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами (контроль), [1]$p < 0,05$ порівняно з 1-ю дослідною групою щурів, [2]$p < 0,05$ порівняні з 2-ю дослідною групою щурів, [3]$p < 0,05$ порівняно з 3-ю дослідною групою щурів.*

ISSN 2223-6775, Ukrainian Journal of Occupational Health, 2021, 17 (1), 3–14

За даними літератури та власних досліджень НЧ оксидів заліза мають високу біологічну реактивність, здатні порушувати метаболічні та обмінні процеси в клітинах, стимулювати розвиток оксидативного стресу. Отже, при потраплянні в організм вони можуть викликати ураження клітин печінки, нирок й інших життєво важливих органів і систем [7, 10–13].

Результати виконаних біохімічних досліджень (табл. 3) показали, що 30-разове введення піддослідним щурам усіх трьох колоїдних розчинів Fe_2O_3 спричиняло достовірне підвищення активності ферментів АСТ, АЛТ і ЛФ (більше ніж у 1,5 разу, $p < 0,05$ відносно показників у контрольній групі тварин). Як відомо, фермент АСТ присутній практично в усіх клітинах організму, але найбільша концентрація його спостерігається в печінці та серці, а фермент АЛТ в максимальній кількості присутній у клітинах нирок і печінки. Якщо ці органи мають пошкодження, то в крові активність цих ферментів збільшується. Отже, підвищення активності ферментів АСТ, АЛТ і ЛФ у сироватці крові свідчить про ушкодження Fe_2O_3 клітин печінки, міокарда та нирок. Найвиразнішим воно було після введення Fe_2O_3 з НЧ 19 нм. Вживання препарату «Кверцетин» одночасно з уведенням розчинів Fe_2O_3 сприяло зниженню активності ферментів АСТ, АЛТ і ЛФ у сироватці крові дослідних щурів у середньому на 20 % (табл. 3).

Про порушення функції печінки та нирок може свідчити рівень умісту загального білка в сироватці крові [19].

Після 30 введень щурам колоїдних розчинів Fe_2O_3 в усіх дослідних групах спостерігалось зменшення вмісту загального білка та альбуміну, особливо в щурів, яким вводили Fe_2O_3 400 нм, як ізольовано, так і на фоні вживання Кверцетину (табл. 3).

Одним з продуктів, що виробляється печінкою, є сечова кислота, яка утилізується нирками, перевищення її концентрації в крові вказує на розвиток захворювань печінки та нирок. Встановлено, що достовірне підвищення вмісту сечової кислоти мало місце в усіх дослідних групах щурів (у 1-й групі – у 3,0 разу, у 2-й групі – у 2,9 разу й у 3-й групі – на 60,0 %, $p < 0,05$) (табл. 3). При вживанні Кверцетину концентрація сечової кислоти в усіх дослідних групах порів-

Таблиця 3

Зміни біохімічних показників у сироватці крові контрольних і дослідних щурів після 30 введень розчинів Fe_2O_3 ізольовано та на фоні вживання Кверцетину, M ± m

Показник	Група щурів							
	контрольна	Fe_2O_3 19 нм	Fe_2O_3 75 нм	Fe_2O_3 400 нм	контрольна + Кверцетин	Fe_2O_3 19 нм + Кверцетин	Fe_2O_3 75 нм + Кверцетин	Fe_2O_3 400 нм + Кверцетин
Аспартатамінотрансфераза, ОД/л	106,0 ± 1,57	413,50 ± 9,29*	357,70 ± 8,76*	271,30 ± 8,76*	91,70 ± 1,37*	242,7 ± 3,03*, 1	278,30 ± 4,96*, 2	243,40 ± 3,0*, 3
Аланінамінотрансфераза, ОД/л	46,80 ± 0,74	88,10 ± 1,16*	86,20 ± 0,98*	78,0 ± 2,26*	53,30 ± 0,80*	71,10 ± 1,28*, 1	81,90 ± 0,86*, 2	77,3 ± 0,66*, 3
Лужна фосфатаза, ОД/л	244,80 ± 5,19	576,10 ± 8,77*	676,60 ± 14,80*	648,10 ± 11,3*	268,50 ± 4,03	401,10 ± 2,68*, 1	473,0 ± 1,89*, 2	495,20 ± 2,19*, 3
Загальний білок, г/л	75,60 ± 1,09	72,15 ± 0,67	69,07 ± 0,98	61,92 ± 0,33*	69,22 ± 1,50	67,19 ± 0,37	68,91 ± 0,43	61,28 ± 0,28*
Альбумін, г/л	39,60 ± 0,41	37,03 ± 0,19	35,59 ± 0,61	33,38 ± 0,35*	39,0 ± 0,47	34,99 ± 0,13	37,45 ± 0,53	30,94 ± 0,14*
Сечова кислота, моль/л	71,50 ± 2,67	215,50 ± 10,84*	203,90 ± 3,36*	115,20 ± 3,07	80,40 ± 1,11*	138,0 ± 0,61*	147,40 ± 2,65	91,80 ± 1,42*
Сечовина, моль/л	7,36 ± 0,21	6,67 ± 0,23*	7,18 ± 0,19	5,86 ± 0,09*	8,37 ± 0,07*	5,99 ± 0,19*, 1	5,36 ± 0,10*, 2	4,45 ± 0,10*, 3
Креатинін, моль/л	70,0 ± 1,56	36,30 ± 1,43*	35,40 ± 0,67*	67,0 ± 0,51	75,20 ± 0,77	40,90 ± 1,43*, 1	43,70 ± 1,21*, 2	60,0 ± 0,81*, 3
Холестерин,моль/л	1,50 ± 0,09	1,25 ± 0,05	1,21 ± 0,06*	1,20 ± 0,03*	1,32 ± 0,01*	0,89 ± 0,01*, 1	0,97 ± 0,02*	1,08 ± 0,01*
Тригліцериди, моль/л	0,69 ± 0,03	0,94 ± 0,01*	0,92 ± 0,03*	0,95 ± 0,08*	0,68 ± 0,01	0,76 ± 0,01*, 1	0,78 ± 0,01*, 2	0,70 ± 0,01[3]
α-амілаза, ОД/л	587,0 ± 5,21	570,20 ± 3,62	573,60 ± 2,09	666,50 ± 2,13*	600,10 ± 3,90	563,80 ± 1,97*	536,90 ± 3,58*, 2	555,50 ± 2,09*, 3
Глюкоза, ммоль/л	5,98 ± 0,20	4,23 ± 0,09*	4,61 ± 0,11*	7,36 ± 0,22*	5,74 ± 0,07*	3,90 ± 0,09*, 1	4,93 ± 0,14	6,04 ± 0,08[3]

ISSN 2223-6775, Ukrainian Journal of Occupational Health, 2021, 17 (1), 3–14

няно з попереднім терміном дослідження знизилась (на 32,3 %, 27,7 %, 20,3 %, $p < 0,05$). Найвиразніший ефект було встановлено в групі щурів, яким вводили НЧ Fe_2O_3 19 нм. Це свідчить про те, що препарат «Кверцетин» завдяки мембранопротекторним та антиоксидантним властивостям зменшував ушкоджуючу дію Fe_2O_3 на внутрішні органи, зокрема, на печінку й нирки.

Показниками, що вказують на зміни функціонування нирок, є вміст сечовини та креатиніну в сироватці крові. У піддослідних щурів після введення колоїдних розчинів Fe_2O_3 було визначено знижений вміст сечовини (у тварин 1-ї та 3-ї дослідних груп на 10,0 % і 20,4 % порівняно з контролем). Введення розчинів Fe_2O_3 на фоні вживання Кверцетину ще більше знизило вміст сечовини в крові дослідних тварин порівняно з контрольними (на 28,4 %, 36,0 % і 46,8 % відповідно, $p < 0,05$). Після введення розчинів Fe_2O_3 з НЧ 19 нм і 75 нм було встановлено достовірне зниження вмісту креатиніну (на 48 % і 49 %, $p < 0,05$), тоді як за впливу Fe_2O_3 400 нм визначалось не суттєве зменшення цього показника (на 4,3 %). Вживання препарату «Кверцетин» щурами дослідних груп не спричинило суттєвих змін цього показника (табл. 3).

Як відомо з клінічних досліджень, зниження концентрації креатиніну розвивається внаслідок декількох причин, а саме: зниженого надходження білків в організм; порушення їхнього перетравлювання або всмоктування в кишківнику внаслідок різної патології системи травлення; зниженого синтезу сечовини в печінці при її функціональній недостатності [19]. У наших дослідженнях знижений вміст сечовини та креатиніну в крові дослідних тварин може бути наслідком порушенням співвідношення його продукції за рахунок зниження функції печінки та посиленого виведення нирками.

Після 30-разового введення колоїдних розчинів Fe_2O_3 зміни вмісту холестерину в сироватці крові не встановлено, проте, визначено підвищення вмісту тригліцеридів (у 1-й групі – на 36,2 %, 2-й – на 33,0 % і в 3-й – на 37,8 %, $p < 0,05$ порівняно з контролем), яке може бути ознаками ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Вживання Кверцетину сприяло зменшенню рівня тригліцеридів у всіх дослідних групах щурів (табл. 3).

У крові щурів 1-ї та 2-ї дослідних груп порівняно з контролем визначено зниження концентрації глюкози (на 29,3 %, 22,9 % відповідно), тоді як у 3-й групі вміст глюкози в крові був збільшеним (на 23 %). Вживання Кверцетину сприяло незначному зниженню вмісту глюкози в усіх дослідних групах щурів. Активність α-амілази в крові щурів була підвищеною тільки після 30 введень розчинів Fe_2O_3 400 нм (на 13,5 %). Вживання Кверцетину сприяло зниженню активності α-амілази, що може вказувати на позитивний вплив цього препарату на підшлункову залозу.

Узагальнюючи отримані результати дослідження можна вважати, що колоїдні розчини Fe_2O_3 при тривалому введенні в організм у першу чергу впливали на клітини печінки, викликали порушення її структури та функції. Вживання препарату «Кверцетин», який має мембранопротекторні та антиоксидантні властивості, послаблювало токсичну дію Fe_2O_3 на організм щурів, особливо Fe_2O_3 з НЧ 19 нм і 75 нм.

Слід зазначити, що колоїдні розчини Fe_2O_3 у разі надходження в організм щурів впливали на показники неспецифічного природного імунітету. Так, встановлено, що вони стимулювали респіраторний вибух (надмірне утворення активних форм кисню) у перитонеальних макрофагах. Така дія НЧ Fe_2O_3 може мати як позитивний ефект – посилення бактерицидної здатності макрофагів, так і негативний, оскільки надлишок вільних радикалів призводить до загибелі клітин і розвитку запалення. Вживання піддослідними щурами Кверцетину одночасно з уведенням колоїдних розчинів Fe_2O_3 з частинками 19 нм і 400 нм сприяло зниженню показника НСТ у макрофагах (на 29,6 % і 27,4 %), суттєвої різниці за введення Fe_2O_3 з НЧ 75 нм не встановлено (табл. 4). Крім того, введення колоїдних розчинів Fe_2O_3 в організм щурів стимулювало відповідь гуморальної ланки імунітету (синтез антитіл), що призвело до збільшення рівня високо- і низькомолекулярних ЦІК у крові порівняно з контрольними тваринами. Так, у 1-й групі щурів, яким вводили НЧ Fe_2O_3 19 нм, порівняно з контрольними показниками визначено збільшення рівня низькомолекулярних ЦІК (на 22,4 %). Введення розчину Fe_2O_3 з НЧ 75 нм також викликало підвищення рівня низькомолекулярних (на 11,1 %) і високомолекулярних (на 27,8 %) ЦІК. У 3-й дослідній групі щурів, яким вводили Fe_2O_3 400 нм, встановлено суттєве збільшення вмісту ЦІК обох розмірів (дрібних – на 81,1 %, великих – на 91,4 %, $p < 0,05$) (табл. 4).

Вживання Кверцетину дослідними тваринами сприяло зменшенню вмісту ЦІК у крові щурів усіх дослідних груп високомолекулярних (на 39,0 %,

ISSN 2223-6775, Ukrainian Journal of Occupational Health, 2021, 17 (1), 3–14

Таблиця 4

Зміни показників природного імунітету в контрольних і дослідних щурів після 30 введень Fe_2O_3 ізольовано й на фоні вживання Кверцетину, M ± m

Група тварин	Показник		
	НСТ-тест у макрофагах, %	ЦІК низькомолекулярні, од. опт. г.	ЦІК високомолекулярні, од. опт. г.
Fe_2O_3 19 нм	19,7 ± 0,3*	0,175 ± 0,008*	0,099 ± 0,007
Fe_2O_3 75 нм	12,1 ± 0,4	0,159 ± 0,018	0,115 ± 0,006
Fe_2O_3 400 нм	22,3 ± 1,3*	0,259 ± 0,005*	0,175 ± 0,004*
Контрольна	12,9 ± 0,2	0,143 ± 0,015	0,090 ± 0,004
Fe_2O_3 19 нм + Кверцетин	13,9 ± 0,3[1]	0,147 ± 0,005	0,061 ± 0,004*, [1]
Fe_2O_3 75 нм + Кверцетин	12,6 ± 0,4[2]	0,108 ± 0,019*, [2]	0,048 ± 0,002*, [2]
Fe_2O_3 400 нм + Кверцетин	16,2 ± 0,1*, [3]	0,169 ± 0,005*, [3]	0,122 ± 0,007*, [3]
Контрольна + Кверцетин	13,0 ± 0,4	0,136 ± 0,011	0,081 ± 0,006

59,3 % і 31,0 %) і низькомолекулярних (на 16,0 %, 32,0 % і 35,0 % відповідно), ($p < 0,005$ порівняно з контрольною групою). Зменшення рівня вмісту ЦІК у крові дослідних щурів, які вживали Кверцетин, може свідчити про наявні детоксикаційних властивості цього препарату.

Результати досліджень, проведених як на експериментальних тваринах, так і за участю пацієнтів, показують, що «Кверцетин» є перспективним препаратом для застосування в кардіології, неврології, онкології, а також як засіб профілактики негативного впливу важких металів на організм [15–17]. Узагальнення результатів дослідження з оцінки токсичного впливу колоїдних розчинів Fe_2O_3 різної дисперсності на організм щурів та ефективності препарату «Кверцетин» як засобу профілактики дозволяють дійти наступних висновків.

Висновки

1. Збільшення маси тіла піддослідних тварин у динаміці експерименту свідчать про те, що колоїдні розчини Fe_2O_3 з частинками 19 нм, 75 нм і 400 нм не чинили токсичної дії на організм щурів. Вживання препарату «Кверцетин» на фоні введення розчинів Fe_2O_3 суттєво не впливало на приріст маси тіла щурів у динаміці експерименту.
2. Тривале надходження колоїдних розчинів Fe_2O_3 в організм щурів викликало зміни периферичної крові, які характеризувались зниженням рівня гемоглобіну, а також зростанням рівня ЦПП, що вказує на порушення процесу синтезу гему та гемоглобіну. Визначені зміни клітинного складу крові (зниження загальної кількості лейкоцитів та нейтрофілів сегментоядерних, збільшення еозинофілів і моноцитів) можуть вказувати на активацію клітин неспецифічного природного імунітету, формування запальної та алергійної реакції. Найбільш суттєві зміни відбувались після введення розчинів Fe_2O_3 з НЧ 75 нм і 400 мн.
3. Вживання дослідними щурами Кверцетину одночасно з введенням колоїдних розчинів Fe_2O_3 сприяло підвищенню рівня гемоглобіну, гематокриту та числа еритроцитів, що свідчить про позитивний ефект цього препарату на процес кровотворення. Збільшення кількості лейкоцитів у тварин, яким водили НЧ Fe_2O_3 19 нм, лімфоцитів і сегментоядерних нейтрофілів за введення Fe_2O_3 19 і 75 нм, зниження моноцитів і еозинофілів може свідчити про безпосередній вплив Кверцетину на клітини природного імунітету та проти алергенну дію.
4. Результати біохімічних досліджень показали, що колоїдні розчини Fe_2O_3 різної дисперсності в разі тривалого введення щурам викликали токсичну дію на організм з порушенням функціонального стану печінки та нирок. Більш виражені зміни показників мали місце у тварин, яким вводили НЧ 19 нм. Вживання Кверцетину дослідними щурами сприяло зменшенню активності ферментів АСТ, АЛТ і ЛФ, що свідчить про зменшення токсичного впливу розчинів Fe_2O_3 на печінку. Найвиразніший профілактичний ефект Кверцетину було встановлено в групі щурів, яким вводили НЧ Fe_2O_3 19 нм.
5. Колоїдні розчини Fe_2O_3 при надходженні в організм щурів стимулювали респіраторний вибух у перитонеальних макрофагах та утворення низько-

ISSN 2223-6775, Ukrainian Journal of Occupational Health, 2021, 17 (1), 3–14

і високомолекулярних ЦІК. Препарат «Кверцетин», який піддослідні щури вживали одночасно з уведенням колоїдних розчинів Fe_2O_3, як антиоксидант пригнічував утворення активних форм кисню в перитонеальних макрофагах, а також знижував вміст патогенних ЦІК у сироватці крові.

6. Отримані позитивні ефекти (антиоксидантний, мембратопротекторний, детоксикуючий) при застосуванні Кверцетину одночасно з введенням колоїдних розчинів оксиду заліза з частинками різного розміру дозволяє рекомендувати цей препарат як засіб профілактики негативного впливу Fe_2O_3 на організм.

Література

1. Magnetic nanoparticle design for medical applications. S. Mornet, S. Vasseur, F. Grasset et al. *J. Progress in Solid State Chemistry*. 2006. V. 34. P. 237–247. https://doi.org/10.1016/j.progsolidstchem.2005.11.010.

2. Gorbyk P. P. Chechun V. F. Nanocomposites of medicobiologic destination: reality and perspectives for oncology. *Functional materials*. 2012. V. 19, № 2. P. 145–156.

3. Чехун В. Ф. Создание новых лекарственных форм на основе нанокомпозитных материалов для решения современных проблем онкологии. Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології: зб. наук. праць. Т. 9, Вип. 1. Київ, 2011. С. 261–274.

4. Нариси з токсикології важких металів. Випуск V – Залізо: за заг. ред. акад. НАМНУ І. М. Трахтенберга. Київ : ВД «Авіцена», 2017. 88 с. ISBN 978-966-2144-96-3.

5. Лубянова И. П. Избыточное железо и патология у рабочих сварочных профессий: под общей ред. акад. Ю. И. Кундиева. Киев : ВД «Авіцена», 2013. 240 с. ISBN 978-966-2144-59-8.

6. Ghio A. J. Disruption of iron homeostasis and lung disease. Biochimica et Biophysica Acta. 2009. V. 1790 (7). P. 731–739. https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2008.11.004.

7. Endothelial dysfunction and inflamation induced by iron oxide nanoparticle exposur: Risk factors for early atherosclerosis. M. T. Zhu, B. Wang, Y. Wang et al. Toxicology Letters. 2011. V. 203 (2). P. 162–171. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.03.021.

8. Some peculiarities of pulmonary clearence mechanisms in rats after intratracheal instillation of magnetite (Fe_3O_4) suspensions with different particle sixes in nanometer and micrometer ranges: Are we defenseless against nanoparticles? B. A. Katsnelson, L. I. Privalova, S. V. Kuzmin et al. International *Journal of Occupational and Environmental Health*. 2010. V. 16. P.508–524.https://doi.org/10.1179/oeh.2010.16.4.508.

9. Sub-chronic systemic toxicity and bioaccumulation of Fe_3O_4 nano- and microparticles following repeated intraperitonial administration to rats. B. A. Katsnelson, T. D. Degtyareva, I. A. Minigalieva et al. International Journal of Toxicology. 2011. V. 30. P. 60–67. https://doi.org/10.1177/1091581810385149.

10. Comparative study of pulmonary responses to nano- and submicron-sized ferric oxide in rats. M. T. Zhu, W. Y. Feng, B. Wang et al. *International Journal of Toxicology*. 2008. V. 247, Iss. 2–3. P. 102–111. https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.02.011.

11. Експериментальне дослідження впливу наночастинок оксиду заліза на організм щурів за умови однократного інтратрахеального введення. І. М. Трахтенберг, Н. М. Дмитруха, Т. К. Короленко, Л. А. Легкоступ, О. С. Лагутіна, К. П. Козлов, Л. В. Бакало. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2020. Т. 16, № 4. С. 251–260. https://doi.org/10.33573/ujoh2020.04.251.

12. 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, Н. М. Дмитруха, І. М. Андрусишина та ін. *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки*. 2017. № 3 (78). С. 48–55. https://doi.org/10.33573/ujoh2019.03.228.

13. Морфофункціональні зміни у внутрішніх органах щурів при тривалому введенні у черевну порожнину наночастинок оксиду заліза (Fe_2O_3). С. П. Луговський, Н. М. Дмитруха, М. М. Діденко, Л. В. Бакало, О. С. Лагутіна та ін. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2019. V. 15, № 3. С. 228–239. https://doi.org/10.33573/ujoh2019.03.228.

14. Биопрофилактика в системе управления профессиональными рисками, связанными с воздействием металлсодержащих наночастиц. Л. И. Привалова, Б. А. Кацнельсон, И. А. Минигалиева и др. *Гигиена и санитария*. 2017. Т. 96 (12). С. 1187–1191. https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-12-1187-1191.

15. Перспективы применения кверцетина: современный взгляд на проблему (обзор). *Рациональная фармакотерапия*. 2014. № 2 (31). С. 25–28.

16. Дмитруха Н. М., Голуб І. О. Експериментальне дослідження впливу ацетату свинцю, препаратів «Альгінат кальцію» та «Кверцетин» на імунологічну реактивність організму білих щурів. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2005. № 2. С. 74–80.

17. Профілактична токсикологія та медична екологія. Вибрані лекції для науковців, лікарів та студентів: за заг. ред. акад. НАМНУ І. М. Трахтенберга. Київ : ВД «Авіцена», 2010. 248 с. ISBN 978-966-2144-27-7.

ISSN 2223-6775, Ukrainian Journal of Occupational Health, 2021, 17 (1), 3–14

18. European convention for the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes. Counsul of Europe. Strasburg, 1986. 53 p.

19. Медицинские лабораторные технологии. Справочник; под ред. проф. А. И. Карпищенко. Санкт-Петербург : Интермедика, 2002. 600 с.

20. Иммунология: практ. Е. У. Пастер, В. В. Овод, В. К. Позур, Н. Е. Вихоть. Киев : Вища школа, 1989. 304 с.

Трахтенберг И. М., Дмитруха Н. М., Короленко Т. К., Лагутина А. С. Бакало Л. В., Легкоступ Л. А.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ НАНОЧАСТИЦ Fe_2O_3 НА ОРГАНИЗМ КРЫС ИЗОЛИРОВАННО И НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «КВЕРЦЕТИН»

Государственное учреждение «Институт медицины труда имени Ю. И. Кундиева Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев

Вступление. Наночастицы (НЧ) оксидов железа при их производстве и применении могут попадать в организм человека с воздухом, пищей и лекарствами. Учитывая высокую биологическую активность НЧ, важным вопросом для профилактической медицины является исследование особенностей их токсичности и поиск средств профилактики негативного влияния.

Цель исследования – определение токсичности растворов Fe_2O_3 с частицами разного размера и оценка эффективности применения препарата «Кверцетин» как средства профилактики их негативного воздействия на организм.

Материалы и методы исследования. Эксперимент проведен на половозрелых крысах самцах линии Вистар с исходной массой тела 190–200 г, которые находились в условиях вивария на стандартном пищевом и водном режимах. Крысы были разделены на 6 опытных и 2 контрольные группы. Первым 3 опытным группам вводили изолированно коллоидные растворы Fe_2O_3 (с частицами 19 нм, 75 нм и 400 нм), следующим 3 опытным группам вводили коллоидные растворы Fe_2O_3 на фоне применения препарата «Кверцетин» (4 мг на 100 г массы тела). Коллоидные растворы Fe_2O_3 вводили крысам в брюшину 5 раз в неделю (концентрация железа в растворах 0,112 мг/мл). Контрольным крысам вводили стабилизатор НЧ (0,1 % раствор желатина) изолированно и вместе с Кверцетином. У крыс в динамике определяли массу тела. После 30 введений Fe_2O_3 забирали кровь и органы. Проведен анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы; определяли биохимические показатели, характеризующие состояние печени, почек, белкового и липидного обменов; оценивали активность перитонеальных макрофагов и содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови.

Результаты. Установлено, что изолированное введение крысам всех 3 коллоидных растворов Fe_2O_3 вызвало в динамике эксперимента увеличение массы тела. Изменения гематологических показателей характеризовались снижением уровня гемоглобина, количества эритроцитов, лимфоцитов и гранулоцитов, увеличением уровня цинкпротопорфирина и моноцитов, стимуляцией респираторного взрыва в макрофагах, повышением уровня ЦИК. Полученные данные указывают на развитие анемии и активацию клеток неспецифического естественного иммунитета. Коллоидные растворы Fe_2O_3 оказывали токсическое действие на клетки печени и почек, которое было более выраженным после введения Fe_2O_3 с НЧ 19 нм. Препарат «Кверцетин» одновременно с введением растворов Fe_2O_3 способствовал нормализации отдельных гематологических и биохимических показателей, что свидетельствует об уменьшении токсического действия на периферическую кровь, печень и почки. Наибольший профилактический эффект от применения Кверцетина был установлен в группе крыс, которым вводили НЧ Fe_2O_3 19 нм.

Выводы. Нарушения клеточного состава крови, повышение активности внутриклеточных ферментов, образование ЦИК являются признаками токсического поражения органов и тканей, что указывает на гемато-, гепато- и нефротоксическое действие растворов Fe_2O_3, особенно с НЧ 19 нм. Фармацевтический препарат «Кверцетин», который крысы употребляли одновременно с введением Fe_2O_3, проявлял мембранопротекторное, антиоксидантное и детоксикационное действие, что позволяет рекомендовать его для профилактики негативного влияния НЧ Fe_2O_3 на организм.

Ключевые слова: Fe_2O_3, наночастицы, токсичность, Кверцетин, профилактика

ISSN 2223-6775, Ukrainian Journal of Occupational Health, 2021, 17 (1), 3–14

Trakhtenberg I. M., Dmytrukha N. M., Korolenko T. K., Lahutina O. S. Bakalo L. V., Lehkostup L. A.

EXPERIMENTAL STUDY OF THE INFLUENCE OF Fe_2O_3 NANOPARTICLES ON THE RATS ISOLATED AND IN THE BACKGROUND OF APPLICATION OF THE PREPARATION «QUERCETIN»

State Institution «Kundiiev Institute of Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

Introduction. Nanoparticles (NPs) of iron oxides during their production and use can enter the human body with air, food and medicine. Given the high biological activity of LF, an important issue for preventive medicine is the study of their toxicity and justification of means of prevention of adverse effects.

The purpose of the study was to determine the toxicity of Fe_2O_3 solutions with particles of different sizes and an assessment of the effectiveness of using the drug «Quercetin» as a means of preventing their negative effects on the body.

Materials and methods of research. The experiment was performed on adult male Wistar rats weighing 160–180 g, which were in vivarium conditions on standard food and water regimes. Rats were divided into 6 experimental and 2 control groups. The first 3 experimental groups were administered in isolation colloidal solutions of Fe_2O_3 with a particle size of 19 nm, 75 nm and 400 nm (iron concentration of 0,112 mg/ml), the other 3 groups were injected with colloidal solutions of Fe_2O_3 on the background of the drug «Quercetin» (4 mg per 100 g of body weight). Colloidal solutions of Fe_2O_3 were injected into the peritoneum of rats 5 times a week. Control rats were injected with NPs stabilizer (0,1 % gelatin solution) in isolation and on the background of Quercetin use. In rats, body weight was determined in dynamics. After 30 injections of Fe_2O_3, blood and organs were taken. Hematological analysis was carried out with the parameters of red and white blood; determined biochemical parameters characterizing the state of the liver, kidneys, protein and lipid metabolism; assessed the activity of peritoneal macrophages and the level of circulating immune complexes (CIC) in the blood.

Results. It was found that the isolated injection of all Fe_2O_3 solutions to rats caused an increase in body weight in the dynamics of the experiment. Changes in hematological parameters were characterized by a decrease in hemoglobin, erythrocytes, lymphocytes and granulocytes numbers, an increase of zinc protoporphyrin level and monocytes, bactericidal activity of macrophages and the level of CIC. The data obtained indicate the development of anemia and activation of cells of nonspecific natural immunity. Colloidal solutions of Fe_2O_3 had a toxic effect on liver and kidney cells, more pronounced after the introduction of NPs Fe_2O_3 19 nm. The drug «Quercetin» simultaneously with the injection of Fe_2O_3 solutions contributed to the normalization of certain hematological and biochemical parameters, which indicates a reduction of its toxic effects on peripheral blood, liver and kidneys. The most pronounced prophylactic effect from the use of Quercetin was found in a group of rats injected with NPs Fe_2O_3 19 nm.

Conclusions. Violation of the cellular composition of the blood, increased activity of intracellular enzymes, the formation of CIC are signs of toxic lesions of organs and tissues, indicating the potential hemato-, hepato- and nephrotoxic effects of Fe_2O_3 solutions, especially NPs 19 nm. The drug «Quercetin», which was used by rats at the same time with the injection of Fe_2O_3 colloidal solutions had a membrane-protective, antioxidant and detoxifying effect, which allows us to recommend it for the prevention of the negative effects of NPs Fe_2O_3 on the body.

Key words: Fe_2O_3, nanoparticles, toxicity, Quercetin, prevention

References

1. Mornet S., Vasseur S., Grasset F. et al. (2006), «Magnetic nanoparticle design for medical applications», *J. Progress in Solid State Chemistry,* 34, 237–247. https://doi.org/10.1016/j.progsolidstchem.2005.11.010.

2. Gorbyk P. P., Chechun V. F. (2012), «Nanocomposites of medicobiologic destination: reality and perspectives for oncology», *Functional materials,* 19 (2), 145–156.

3. Chekhun V. F. (2011), «Sozdanie novyh lekarstvennyh form na osnove nanocompozitnyh materialov dlay reshenia sovremennyh problem onkologii. Nanosystemy, nanomaterialy, nanotehnologii». Zb. nauk. prac. Kyiv : Vyp. 1, 261–274. Ukraine.

4. Narysy z toksykolohii vazshky metaliv. Vypusk V – Zalizo [Essas on the toxicology of heavy metals. Issue V – Iron] (2017), (ed. I. M. Trakhtenberg), Avicena, Kyiv, 88 p. Ukraine. ISBN 978-966-2144-96-3.

5. Lubyanova I. P. (2013), Izbytochnoye zhelezo i patologiya u robochikh svarochnykh professiy [Excessive iron and pathology in workers of welding proFessions], Avicenna, Kyiv, Ukraine. ISBN 978-966-2144-59-8.

6. Ghio A. J. (2009), «Disruption of iron homeostasis and lung disease», *Biochimica et Biophysica Acta*, 1790 (7), 731–739. https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2008.11.004.

7. Zhu M. T., Wang B., Wang Y. et al. (2001), «Endothelial dysfunction and inflamation induced by iron oxide nanoparticle exposur: Risk factors for early atherosclerosis», *Toxicology Letters*, 203 (2), 162–171. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.03.021.

8. Katsnelson B. A., Privalova L. I., Kuzmin S. V. et al. (2010), «Some peculiarities of pulmonary clearence mechanisms in rats after intratracheal instillation of magnetite (Fe_3O_4) suspensions with different particle sixes in nanometer and micrometer ranges: Are we defenseless against nanoparticles?», *International*

ISSN 2223-6775, Ukrainian Journal of Occupational Health, 2021, 17 (1), 3–14

Journal of Occupational and Environmental Health, 16, 508–524. https://doi.org/10.1179/oeh.2010.16.4.508.

9. Katsnelson B. A., Degtyareva T. D., Minigalieva I. A. et al. (2011), «Sub-chronic systemic toxicity and bioaccumulation of Fe_3O_4 nano- and microparticles following repeated intraperitonial administration to rats», *International Journal of Toxicology,* 30, 60–67. https://doi.org/10.1177/1091581810385149.

10. Zhu M. T., Feng W. Y., Wang B. et al. (2008), «Comparative study of pulmonary responses to nano- and submicron-sized ferric oxide in rats», *International Journal of Toxicology*, 247 (2–3), 102–111. https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.02.011.

11. Trakhtenberg I. M., Dmytrukha N. M., Korolenko T. K., Lehkostup L. A., Lahutina O. S., Kozlov K. P., Bakalo L. V. (2020), «Experimental study on the influence of iron oxide nanoparticles on rats after a single intratracheal administration», *Ukrainian Jornal of Occupational Health,* 16 (4), 251–260. https://doi.org/10.33573/ujoh2020.04.251.

12. Bakalo L. V., Dmytrukha N. M., Andrusyshyna I. M. et al. (2017), «Cumulation of iron in the liver and changes in the biochemical parameters of blood serum in rats while administration of colloidal solutions of Fe_2O_3 of dif-Ferent particle size», *Suchasni problemy toksikologii,* kharchovoi i khimichnoi bezpeky, 78 (3), 48–55.

13. Lugovskyi S. P., Dmytrukha N. M., Didenko M. N., Bakalo L.V., Lahutina O. S. et al. (2019), «Morphofunctional changes in internal organs of rats in long-term administration of iron oxide nanoparticles into abnomical cavity», *Ukrainian Journal of Occupational Health*, 15 (3), 228–239. https://doi.org/10.33573/ujoh2019.03.228.

14. Privalova L. I., Katsnelson B. A., Minigalieva I. A., Sutunkova M. P. (2017), «Bio Prophylaxis in the proFessional risk management system associated with exposure to metal-containing nanoparticles», *Hygiene and sanitation,* 96 (12), 187–1191. https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-12-1187-1191.

15. Perspektivy prymenenia kvertsetyna: Sovremenny vzghliad na problemu (obzor). (2014), Ratsyonalnaia farmakoterapyia, 2 (31). 25–28.

16. Dmytrukha N. M., Holub I. O. (2005), «Eksperymentalne doslidzhennia vplyvu acetatu svynciu, preparativ "Alginat calciiu" ta „Qvercitin" na immunologichny reactyvnist orhanizmy bilyh schuriv», *Aktualni problemy transportnoi medycyny,* 2, 74–80.

17. Profilaktychna toksykologia ta medychna ekologia.Vybrani lekcii dlya naukovtsiv, likariv ta studentiv [Preventive toxicology and medical ecology. Selected lectures for scientists, doctors and students] (2012), (ed. I. M. Trakhtenberg), Kyiv, Avicenna, Ukraine. ISBN 978-966-2144-27-7.

18. European convention for the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes. Counsul of Europe (1986). Strasburg. 53 p.

19. Meditsinskie laboratornye tekhnologiy. Spravochnik; pod redaktsiei prof. A. Y. Karpishchenko (2002), Intermedika, Sankt-Peterburh, 600 p. Russia.

20. Paster E. Y., Ovod V. V., Pozur V. K., Vikhot N. E. (1989), Immunologia: Praktikum, Vyshcha shk, Kyiv, 304 p.

ORCID ID співавторів та їхній внесок у підготовку та написання статті:
Трахтенберг І. М. (ORCID ID 0000-0003-1086-8279) – загальне керівництво дослідженнями, формулювання висновків;
Дмитруха Н. М. (ORCID ID 0000-0001-9161-3889) – аналіз даних літератури та отриманих результатів, підготовка матеріалу до друку;
Короленко Т. К. (ORCID ID 0000-0003-1390-4132) – участь у токсикологічному експерименті та біохімічних дослідженнях;
Лагутіна О. С. (ORCID ID 0000-0003-0723-1293) – виконання гематологічних та імунологічних досліджень, статистична обробка даних;
Бакало Л. В. (ORCID ID 0000-0003-3295-8937) – моделювання інтоксикації в щурів, виконання біохімічних досліджень, статистична обробка даних;
Легкоступ Л. А. (ORCID ID 0000-0002-8352-5616) – участь у токсикологічному експерименті, забір біологічного матеріалу, статистична обробка даних.

Інформація щодо джерел фінансування дослідження: дослідження виконано за НДР «Дослідження особливостей токсичної дії наночастинок важких металів, пошук та обґрунтування засобів профілактики», № держреєстрації 0116U000497.

Надійшла: 12 січня 2021 р.
Прийнята до друку: 17 лютого 2021 р.

Контактна особа: Дмитруха Наталія Миколаївна, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник, лабораторія промислової токсикології і гігієни праці при використанні хімічних речовин, ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва НАМНУ», буд. 75, вул. Саксаганського, м. Київ, 01033. Тел.: + 38 0 44 289 51 85.