

С. Б. Крамар, І. Я. Андрійчук, Ю. В. Сорока, Т. Я. Ярошенко, З. М. Небесна, Н. Є. Лісничук
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО
МОЗ УКРАЇНИ

ЗАСТОСУВАННЯ КОМПОЗИЦІЇ НАНОЧАСТИНОК МЕТАЛІВ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ СИНДРОМУ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ ІНДУКОВАНОМУ КАНЦЕРОГЕНЕЗІ НА ТЛІ ІШЕМІЧНОГО УРАЖЕННЯ МІОКАРДА

Вступ. Синдром ендогенної інтоксикації – неспецифічний стан, характерний при перебізі багатьох захворювань, зокрема онкологічних та серцево-судинних. Зважаючи на численні позитивні властивості наноматеріалів у корекції патологічних процесів, доцільно дослідити їх вплив на параметри ендотоксемії та здатність нанометалів працювати у формі композиції.

Мета дослідження – встановити ефект композиції наночастинок металів Au/Ag/Fe на показники ендотоксемії при індукованому канцерогенезі на тлі ішемічного ураження міокарда.

Методи дослідження. Дослідження виконано на 50 білих безпородних щурах-самцях, яких було поділено на п'ять груп: 1-ша – інтактні; 2-га – щури зі змодельованим ішемічним ураженням міокарда; 3-тя – тварини зі змодельованим ішемічним ураженням міокарда, яким вводили композицію наночастинок металів Au/Ag/Fe; 4-та – щури зі змодельованим канцерогенезом на тлі ішемічного ураження міокарда; 5-та – тварини зі змодельованим канцерогенезом на тлі ішемічного ураження міокарда, яким вводили композицію наночастинок металів Au/Ag/Fe. Ступінь ендогенної інтоксикації оцінювали за зміною еритроцитарного індексу інтоксикації, вмісту молекул середньої маси (MCM₂₃₈, MCM₂₅₄, MCM₂₆₀, MCM₂₈₀) та їх індексів.

Результати й обговорення. За умов поєднаної патології вміст усіх фракцій MCM сягав свого максимуму порівняно з іншими дослідними групами і достовірно ($p < 0,001$) перевищував аналогічний в інтактних тварин. Застосування композиції наночастинок металів Au/Ag/Fe для корекції синдрому ендогенної інтоксикації при індукованому канцерогенезі на тлі ішемічного ураження міокарда сприяло достовірному зниженню концентрації всіх фракцій MCM. Так, концентрація MCM₂₈₀ у тварин 5-ї дослідної групи знизилась в 1,73 раза ($p < 0,001$) порівняно з аналогічним показником щурів 4-ї групи; MCM₂₅₄ – в 1,53 раза ($p < 0,001$); MCM₂₃₈ – в 1,73 раза ($p < 0,001$); MCM₂₆₀ – в 1,26 раза ($p < 0,01$). Цей ефект може бути пов'язаний з антимікробними, протизапальними і пробіотичними властивостями композиції наночастинок металів. Еритроцитарний індекс інтоксикації у тварин з подвійною патологією достовірно ($p < 0,001$) перевищував показник норми у 2,65 раза, натомість застосування композиції наночастинок металів Au/Ag/Fe сприяло зниженню цього параметра в 1,29 раза ($p < 0,001$).

Висновки. Застосування композиції наночастинок металів Au/Ag/Fe сприяє статистично значущому зниженню концентрації показників токсичності плазми крові, що покращує загальний стан організму піддослідних тварин з подвійною патологією.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: наночастинок металів Au/Ag/Fe; ендогенна інтоксикація; молекули середньої маси; еритроцитарний індекс інтоксикації; індукована аденокарцинома товстої кишки; ізопротеренол-індуковане ураження міокарда.

ВСТУП. Серцево-судинні та онкологічні захворювання займають лідируючі позиції серед причин смертності в усьому світі [1, 2]. За умов розвитку цих патологічних станів в організмі проходить ряд деструктивних змін, що призводить до порушення гомеостазу [3, 4]. Одним із синдромів, що супроводжують ці захворювання, є поліетіологічний синдром ендогенної інтоксикації (SEI), при якому відбувається накопичення ендогенних токсинів у біологічних рідинах і тка-

© С. Б. Крамар, І. Я. Андрійчук, Ю. В. Сорока, Т. Я. Ярошенко, З. М. Небесна, Н. Є. Лісничук, 2024.

нинах. Це викликає дисфункції органів та систем організму і посилення розвитку патологій, що спричинили SEI [5, 6]. Для об'єктивної оцінки рівня ендотоксемії визначають відсоткове значення еритроцитарного індексу інтоксикації (EII), концентрації молекул середньої маси (MCM) та їх індексів [5, 7, 8]. Плазмолему еритроцитів розглядають як модель усіх клітинних мембран в організмі. Якщо EII зростає, це свідчить про підвищення проникності плазмолем еритроцитів і, відповідно, інших клітин, що може свідчити про цитоліз та вихід у міжклітинний простір ци-

топлазматичних ензимів [5, 7, 9]. Молекули середньої маси – біологічно активні метаболіти, що в основному є продуктами розпаду протеїнів та при їх надмірному накопиченні стають вторинними токсинами, зумовлюючи різноманітні порушення перебігу біохімічних, імунологічних, метаболічних процесів в організмі [6, 7, 9]. Зважаючи на це, надзвичайно важливо вибрати засоби для дезінтоксикаційної терапії, щоб покращити стан ураженого організму. Особливо стрімкого розвитку зараз набуває наномедицина [10]. Наночастинки (НЧ) хімічних сполук широко застосовують для діагностики та лікування різноманітних захворювань, а також таргетної доставки ліків в організмі [11]. Уже добре відомі протизапальні, пробіотичні властивості НЧ золота [12–15], унікальні антимікробні властивості НЧ срібла [16, 17], антианемічна та пробіотична дія НЧ заліза [18, 19]. Чимало досліджень відображають ефект використання наночастинок окремих металів, проте їх ефективність у складі наноконструкції вивчено недостатньо, особливо за умов поєднаних патологій.

Тому метою дослідження було встановити ефект композиції наночастинок металів Au/Ag/Fe на показники ендотоксемії при індукованому канцерогенезі на тлі ішемічного ураження міокарда.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження виконано на 50 білих безпородних щурах-самцях масою (210±5) г. Тварин утримували у стандартних умовах віварію. Усі маніпуляції зі щурами протягом дослідження відповідали міжнародним вимогам та були акредитовані Комітетом з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 75 від 01.11.2023 р.). Усі етапи експерименту проводили відповідно до вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей.

Це дослідження є частиною науково-дослідної роботи “Імуногенетика злоякісного росту: вплив експресії гена Vcl-2 на стан протипухлинного імунітету та при корегуючому впливі наноматеріалів”, яку фінансувало Міністерство охорони здоров'я України (грант № 0119U002307), а також фрагментом ініціативної НДР “Морфологічні та метаболічні аспекти канцерогенезу” (№ 0123U100070).

Щурів було поділено на п'ять груп: 1-ша (Інтактні) – інтактні тварини, яким проводили ін'єкції 0,9 % NaCl; 2-га (Ізо (7-й міс.)) – щури з ізопротеренолозномодельованим ішемічним ураженням міокарда (п'ятиденне внутрішньочеревне введення ізопротеренолу гідрохлориду

(“Sigma-Aldrich Chemie”, США), розчиненого в 0,9 % NaCl, у дозі 5 мг/кг/добу, виведено з експерименту через 30 тижнів після моделювання); 3-тя (Ізо+НЧ) – тварини з ізопротеренолозномодельованим ішемічним ураженням міокарда, яким через 30 тижнів після індукції внутрішньошлунково щоденно протягом 21 доби вводили композицію НЧ Au/Ag/Fe; 4-та (Ізо+ДМГ) – щури, яким через 5 днів після моделювання ішемічного ураження міокарда розпочато процес індукції колоректального раку шляхом ін'єкції N,N-диметилгідразину гідрохлориду (ДМГ) (DMH, “Sigma-Aldrich Chemie”, Японія) (тридцятиденні ін'єкції підшкірно в міжлопаткову ділянку в дозі 7,2 мг/кг/тиждень); 5-та (Ізо+ДМГ+НЧ) – тварини з індукованою аденокарциномою на тлі ішемічного ураження міокарда, яким внутрішньошлунково щоденно протягом 21 доби вводили композицію НЧ Au/Ag/Fe.

У цьому дослідженні використовували склад сферичних НЧ срібла (d=30 нм), золота (d=30 нм) і заліза (d=40 нм). Індивідуальні стерильні водні дисперсії сферичних НЧ срібла, золота і заліза було синтезовано в Інституті біологічної хімії ім. Ф. Д. Овчаренка НАН України й охарактеризовано за розміром, формою та елементним складом [20–22]. Композицію НЧ Au/Ag/Fe для дослідження отримували шляхом механічного змішування водних дисперсій НЧ срібла, золота і заліза. Кінцева концентрація НЧ у суміші становила 1,6 мг Ag, 0,1 мг Fe, 3,088 мкг Au на 1 мл. Концентрацію НЧ металів у суміші підбирали за результатами досліджень токсичності та біологічних ефектів *in vivo*, проведених раніше [21–24]. Наночастинки металів, використані для одержання дослідної суміші, як і отримана композиція, також характеризували як безпечні за критеріями цитотоксичності (МТТ-тест), генотоксичності (кометний тест), мутагенності (Allium-тест) та імунотоксичності *in vitro* [25].

Тварини отримували водну дисперсію НЧ Au/Ag/Fe внутрішньошлунково 1 раз на добу протягом 21 дня в дозі 0,842 мг Ag/0,0526 мг Fe/1,625 мкг Au на 1 кг маси тіла щура. Перед внутрішньошлунковим введенням вихідну водну суміш НЧ Au/Ag/Fe розводили стерильною дистильованою водою у співвідношенні 1:10.

Ступінь ендогенної інтоксикації оцінювали за зміною еритроцитарного індексу інтоксикації (%), вмісту молекул середньої маси (MCM₂₃₈, MCM₂₅₄, MCM₂₆₀, MCM₂₈₀) та їх індексів (індексу розподілу (Ip) MCM₂₈₀/MCM₂₅₄; індексу ароматичності (Iap) MCM₂₃₈/MCM₂₈₀; пептидно-нуклеотидного індексу (Ip/n) MCM₂₃₈/MCM₂₆₀).

Еритроцитарний індекс інтоксикації визначали за кількістю барвника (метиленового си-

нього), поглинутого мембранами еритроцитів. В основу методу покладено уявлення про еритроцит як адсорбент, тобто здатність мембрани еритроцита поглинати і пропускати забарвлені речовини [7, 9]. Вміст МСМ визначали шляхом виділення кислоторозчинної фракції МСМ з подальшим детектуванням десятикратно розведеного супернатанту при 238 нм (низькомолекулярні пептиди з молекулярною масою до 2000 Да), 254 нм (низько- та середньомолекулярні пептиди з молекулярною масою від 500 до 5000 Да), 260 нм (фракція нуклеотидів) і 280 нм (фракція високої молекулярної маси, ароматичні амінокислоти) [26].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Синдром ендогенної інтоксикації – неспецифічний стан, характерний при перебізі багатьох захворювань, зокрема онкологічних та серцево-судинних [5–9]. Згідно з концепцією Л. Л. Громашевської, при тривалому патологічному процесі в біологічних рідинах організму накопичується значна кількість токсичних продуктів, більшість з яких становлять молекули середньої маси. Їх акумуляція негативно впливає на метаболізм і посилює розвиток патології [6, 7].

Тварини 2-ї і 3-ї дослідних груп (з ішемічним ураженням міокарда та корекцією наночастинок через 7 місяців після ішемічного ураження відповідно) слугували контролем для порівняння з групами щурів з поєднаною патологією без корекції та із застосуванням наночастинок. Тому в описі результатів дослідження основну увагу зосереджено на відмінностях даних між 4-ю і 5-ю експериментальними групами.

За умов поєднаної патології вміст усіх фракцій МСМ сягав свого максимуму порівняно з іншими дослідними групами і достовірно ($p < 0,001$) перевищував аналогічний в інтактних тварин (рис. 1).

Найбільш значною є різниця в концентрації фракції МСМ₂₈₀, що представлена ароматичними амінокислотами. Це може бути пов'язано з порушенням функції товстої кишки внаслідок розвитку неопластичного процесу, а у зв'язку з цим, і дисбіозом, що призводить до зростання рівня ароматичних амінокислот у сироватці крові [27]. Концентрація МСМ₂₅₄ у тварин 4-ї групи перевищила інтактний показник у 2,88 раза ($p < 0,001$), а саме цю фракцію вважають загальним інтегральним показником вмісту речовин низької та середньої молекулярної маси. Вміст низькомолекулярних пептидів з молекулярною масою до 2000 Да, що представлений фракцією МСМ₂₃₈, за умов поєднаної патології перевищив норму в 4,75 раза ($p < 0,001$), а нуклеотидної фракції МСМ₂₆₀ – в 1,5 раза ($p < 0,001$).

За умов застосування композиції НЧ Au/Ag/Fe для корекції СЕІ при ДМГ-індукованому канцерогенезі на тлі ішемічного ураження міокарда вміст усіх фракцій МСМ зазнав достовірного зменшення, проте залишався статистично значуще більшим порівняно з показниками інтактних тварин. Так, концентрація МСМ₂₈₀ у тварин 5-ї дослідної групи знизилася в 1,73 раза ($p < 0,001$) порівняно з аналогічним показником щурів 4-ї групи; МСМ₂₅₄ – в 1,53 раза ($p < 0,001$); МСМ₂₃₈ – в 1,73 раза ($p < 0,001$); МСМ₂₆₀ – в 1,26 раза ($p < 0,01$). Цей ефект може бути пов'язаний з антимікробними, протизапальними та пробіотичними властивостями композиції наночастинок металів [12, 15, 16, 17, 18, 19].

Для оцінки СЕІ важливим є не лише вміст МСМ, але й співвідношення між окремими їх фракціями, яке відображають індекси. Так, Ір, що показує накопичення у сироватці крові пептидів, які містять ароматичні амінокислоти, за умов поєднаної патології достовірно ($p < 0,001$) збільшився у 2,74 раза порівняно з показником норми (рис. 2).

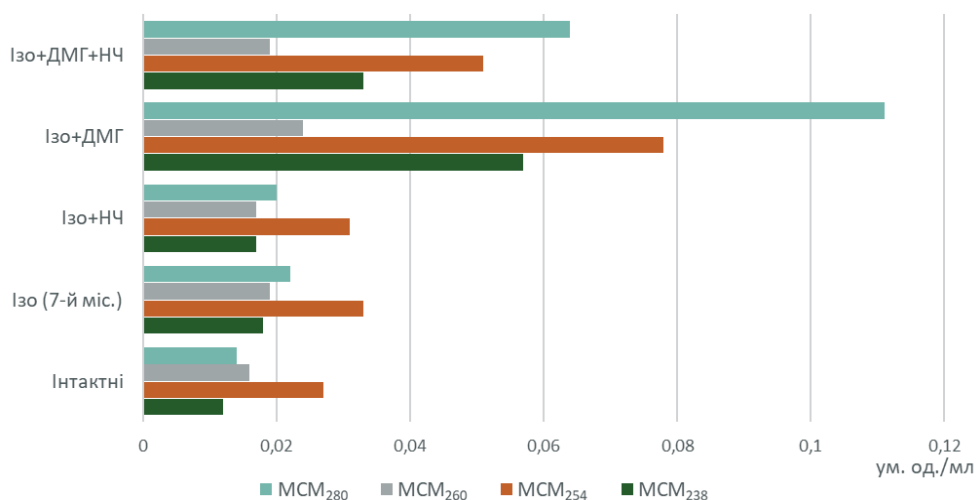


Рис. 1. Концентрація фракцій молекул середньої маси у сироватці крові піддослідних тварин.

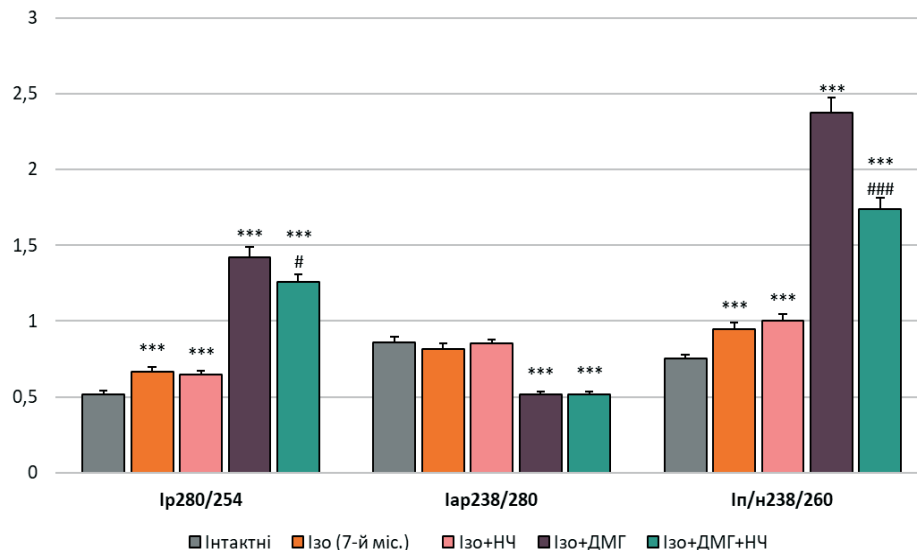


Рис. 2. Індеси молекул середньої маси у тварин дослідних груп.

Примітки:

1. *** – значення, що відрізняються від аналогічних показників інтактних тварин зі значущістю $p < 0,001$.
2. # – значення, що відрізняються від аналогічних показників ізопротеренол- та ДМГ-уражених тварин зі значущістю $p < 0,05$ (#) або $p < 0,001$ (###).

Ми встановили статистично значуще ($p < 0,001$) зростання Іп/н у 2,32 раза у тварин 4-ї групи порівняно зі щурами 1-ї групи, що вказує на більший внесок низькомолекулярних пептидів, аніж нуклеотидів, у розвиток СЕІ. А достовірно ($p < 0,001$) зниження Іар у тварин з поєдною патологією в 1,67 раза, порівняно з інтактним показником, свідчить про вагомий внесок фракції МСМ₂₈₀ у розвиток ендотоксемії при ДМГ-індукованому канцерогенезі на тлі ізопротереноліндукованого ураження міокарда.

За умов застосування композиції НЧ Au/Ag/Fe для корекції СЕІ у тварин 5-ї дослідної групи спостерігали достовірно ($p < 0,05$) зниження Ір

в 1,13 раза порівняно зі щурами 4-ї дослідної групи, Іп/н – в 1,37 раза ($p < 0,001$). При корекції подвійної патології наночастинками Au/Ag/Fe Іар залишався на тому ж рівні та достовірно не відрізнявся від показника тварин з поєдною патологією. Ці зміни індесів свідчать про те, що при корегувальному впливі наночастинок металів зменшується внесок низькомолекулярних та ароматичних пептидів у розвиток СЕІ.

Важливим прогностичним критерієм оцінки тяжкості СЕІ є визначення ступеня проникності мембрани еритроцитів [5, 9]. Згідно з результатами наших досліджень, ЕІІ у тварин з подвійною патологією достовірно ($p < 0,001$) перевищував показник норми у 2,65 раза (рис. 3).

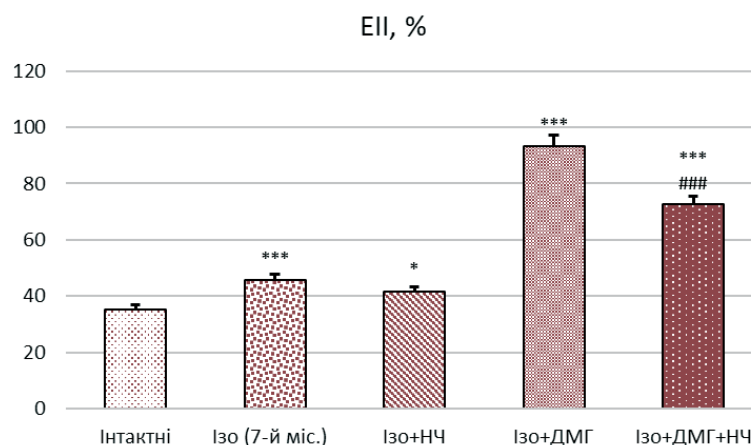


Рис. 3. Рівень еритроцитарного індексу інтоксикації у тварин дослідних груп.

Примітки:

1. * – значення, що відрізняються від аналогічних показників інтактних тварин зі значущістю $p < 0,05$ (*) або $p < 0,001$ (***)
2. ### – значення, що відрізняються від аналогічних показників ізопротеренол- та ДМГ-уражених тварин зі значущістю $p < 0,001$.

Застосування композиції НЧ Au/Ag/Fe сприяло зниженню цього параметра в 1,29 раза ($p < 0,001$), проте його рівень при цьому все ж залишався достовірно ($p < 0,001$) вищим порівняно з інтактними тваринами.

ВИСНОВКИ. За умов індукування канцерогенезу на тлі ішемічного ураження міокарда розвивається синдром ендогенної інтоксикації з

достовірно високими показниками як вмісту молекул середньої маси, так і еритроцитарного індексу інтоксикації. Застосування композиції наночастинок металів Au/Ag/Fe сприяє статистично значущому зниженню концентрації показників токсичності плазми крові, що сприяє покращенню загального стану організму піддослідних тварин з подвійною патологією.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study / M. A. Khan, M. J. Hashim, H. Mustafa [et al.] // *Cureus*. – 2020. – **12** (7). – P. e9349.
2. Siegel R. L. Cancer statistics, 2024 / R. L. Siegel, A. N. Giaquinto, A. Jemal // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2024. – **74** (1). – P. 12–49.
3. Hayes J. D. Oxidative Stress in Cancer / J. D. Hayes, A. T. Dinkova-Kostova, K. D. Tew // *Cancer Cell*. – 2020. – **38** (2). – P. 167–197.
4. Metabolic alterations in acute myocardial ischemia-reperfusion injury and necrosis using in vivo hyperpolarized [1-13C] pyruvate MR spectroscopy / C. M. Moon, Y. H. Kim, Y. K. Ahn [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – **9** (1). – P. 18427.
5. Лис О. Б. Стан ендогенної інтоксикації в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарду / О. Б. Лис // *Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія*. – 2019. – № 2 (86). – С. 46–50.
6. Нетюхайло Л. Г. Молекули середньої маси – маркери ендогенної інтоксикації при експериментальній опіковій хворобі / Л. Г. Нетюхайло // *Современные проблемы токсикологии*. – 2005. – № 3. – С. 57–58.
7. Пиндус В. Б. Вміст молекул середньої маси і еритроцитарного індексу інтоксикації в крові при експериментальному алергічному альвеоліті в умовах адреналінового пошкодження міокарда та корекція порушень тіотриазоліном / В. Б. Пиндус, Т. О. Пиндус // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2018. – № 5 (2). – С. 319–325.
8. Influence of induced carcinogenesis on biological markers of endotoxemia / N. Ye. Lisnychuk, Yu. V. Soroka, I. Ya. Andriichuk [et al.] // *World of Medicine and Biology*. – 2018. – **1** (63). – P. 137–140.
9. Лис О. Б. Ступінь ендогенної інтоксикації в динаміці розвитку поєднаної патології – іммобілізаційного стресу та адреналінового ушкодження міокарда / О. Б. Лис, М. С. Рєгєда // *Вісн. наук. дослідж.* – 2019. – № 1. – С. 131–134.
10. Чекман І. С. Наногентоксикологія: вплив наночастинок на клітину / І. С. Чекман, М. О. Говоруха, А. М. Дорошенко // *Укр. мед. часоп.* – 2011. – № 1 (81). – С. 30–35.
11. Cheng Z. Nanomaterials for cancer therapy: current progress and perspectives / Z. Cheng, M. Li, R. Dey, Y. Chen // *Journal of hematology & oncology*. – 2021. – **14** (1). – P. 85.
12. Gold Nanoparticles Induce Oxidative Stress and Apoptosis in Human Kidney Cells / M. Enea, E. Pereira, M. P. de Almeida [et al.] // *Nanomaterials*. – 2020. – **10** (5). – P. 995.
13. Yeh Y. C. Gold nanoparticles: preparation, properties, and applications in bionanotechnology / Y. C. Yeh, B. Creran, V. M. Rotello // *Nanoscale*. – 2012. – **4** (6). – P. 1871–1880.
14. Milan, J. Treasure on the Earth-Gold Nanoparticles and Their Biomedical Applications / J. Milan, K. Niemczyk, M. Kus-Liškiewicz // *Materials*. – 2022. – **15** (9). – P. 3355.
15. Дибкова С. М. Оцінка стану мікрофлори шлунково-кишкового тракту людини при дії наночастинок золота і срібла / С. М. Дибкова // *Вісн. проблем біології та медицини*. – 2010. – Вип. 3. – С. 223–227.
16. Matysiak-Kucharek M. Effect of silver nanoparticles on cytotoxicity, oxidative stress and pro-inflammatory proteins profile in lung adenocarcinoma A549 cells / M. Matysiak-Kucharek, K. Sawicki, L. Kapka-Skrzypczak // *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. – 2023. – **30** (3). – P. 566–569.
17. The Effect of Silver Nanoparticles on Antioxidant/Pro-Oxidant Balance in a Murine Model / A. O. Docea, D. Calina, A. M. Buga [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – **21** (4). – P. 1233.
18. Резніченко Л. С. Наночастинки заліза як ефективний засіб профілактики і лікування залізодефіцитної анемії тварин / Л. С. Резніченко, С. М. Дибкова, А. М. Дорошенко // *Вет. біотехнологія*. – 2019. – Вип. 35. – С. 116–128.
19. Influence of iron nanoparticles on intestinal microflora of rats with iron deficiency anemia / A. M. Doroshenko, S. M. Dybkova, L. S. Rieznichenko [et al.] // *J. Clin. Exp. Med. Res.* – 2014. – **2** (3). – P. 292–299.
20. Application of gold nanoparticles for improvement of analytical characteristics of conductometric enzyme biosensors / O. O. Soldatkin, O. V. Soldatkina, I. I. Pili-ronskiy [et al.] // *Appl. Nanosci.* – 2022. – **12**. – P. 995–1003.
21. Silver nanoparticles: synthesis, effectiveness in treatment of purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial area, development of dosage forms / L. S. Rieznichenko, A. V. Rybachuk, S. B. Bilous [et al.] // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. – 2016. – **8** (1). – P. 332–338.
22. Синтез наночастинок заліза та характеристики їх біобезпечності / Л. С. Резніченко, С. М. Дибкова, А. М. Дорошенко [та ін.] // *Вісн. проблем біології та медицини*. – 2014. – Вип. 3 (2). – С. 319–323.
23. Gold nanoparticles synthesis and biological activity estimation in vitro and in vivo / L. S. Rieznichenko,

S. M. Dybkova, T. G. Gruzina [et al.] // *Experimental Oncology*. – 2012. – 34 (1). – 25–28.

24. Оцінка біобезпечності субстанції наночастинок заліза in vitro та in vivo / Л. С. Резніченко, А. М. Дорошенко, С. М. Дибкова [та ін.] // *Галицький лікар. вісн.* – 2014. – 21, число 3. – С. 59–62.

25. Скринінг наночастинок металів для біотехнології ветеринарних імунобіологічних засобів / Ф. Р.

женко, С. М. Дибкова, О. І. Горбатюк [та ін.] // *Вет. біотехнологія*. – 2017. – Вип. 30. – С. 206–213.

26. Громашевська Л. Л. “Середні молекули” як один з показників “метаболічної інтоксикації” в організмі / Л. Л. Громашевська // *Лаб. діагностика*. – 1997. – № 1. – С. 11–15.

27. Балаж О. П. Порушення амінокислотного пулу сироватки крові у хворих із цирозом печінки / О. П. Балаж // *Клініч. хірургія*. – 2021. – № 88 (1–2). – С. 19–22.

REFERENCES

1. Khan, M.A., Hashim, M.J., Mustafa, H., Baniyas, M.Y., Al Suwaidi, S.K.B.M., AlKatheeri, R., Alblooshi, F.M.K., et al. (2020). Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*, 12(7), e9349.

2. Siegel, R.L., Giaquinto, A.N., & Jemal, A. (2024). Cancer statistics, 2024. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 74(1), 12-49.

3. Hayes, J.D., Dinkova-Kostova, A.T., & Tew, K.D. (2020). Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell*, 38(2), 167-197.

4. Moon, C.M., Kim, Y.H., Ahn, Y.K., Jeong, M.H., & Jeong, G.W. (2019). Metabolic alterations in acute myocardial ischemia-reperfusion injury and necrosis using in vivo hyperpolarized [1-13C] pyruvate MR spectroscopy. *Scientific Reports*, 9(1), 18427.

5. Lys, O.B. (2019). The state of endogenous intoxication in the dynamics of the development of adrenaline damage to the myocardium. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*, 2(86), 46-50 [in Ukrainian].

6. Netyukhailo, L.G. (2005). Medium-mass molecules as markers of endogenous intoxication in experimental burn disease. *Contemporary Problems of Toxicology*, 3, 57-58 [in Ukrainian].

7. Pyndus, V.B., Pyndus, T.O. (2018). Content of middle mass molecules and erythrocyte intoxication index in blood while experimental allergic alveolitis under adrenalin myocardial injury and correction of the injury by thiotriazoline. *Journal of Education, Health and Sport*, 5(2), 319-325 [in Ukrainian].

8. Lisnychuk, N.Ye., Soroka, Yu.V., Andriichuk, I.Ya., Stravska, M.Ya., Yavorska, S.I. (2018). Influence of induced carcinogenesis on biological markers of endotoxemia. *World of Medicine and Biology*, 1(63), 137-140.

9. Lys, O.B., Regeda, M.S. (2019). The degree of endogenous intoxication in the dynamics of development of combined pathology – immobilization stress and adrenaline damage of myocardium. *Bulletin of Scientific Research*, 1, 131-134 [in Ukrainian].

10. Chekman, I.S., Govorukha, M.O., Doroshenko, A.M. (2011). Nanogenotoxicology: the effect of nanoparticles on the cell. *Ukrainian Medical Journal*, 1 (81), 30-35 [in Ukrainian].

11. Cheng, Z., Li, M., Dey, R., & Chen, Y. (2021). Nanomaterials for cancer therapy: current progress and perspectives. *Journal of Hematology & Oncology*, 14(1), 85.

12. Enea, M., Pereira, E., de Almeida, M.P., Araújo, A. M., de Lourdes Bastos, M., & Carmo, H. (2020). Gold Nanoparticles Induce Oxidative Stress and Apoptosis in Human Kidney Cells. *Nanomaterials*, 10(5), 995.

13. Yeh, Y.C., Creran, B., & Rotello, V.M. (2012). Gold nanoparticles: preparation, properties, and applications in bionanotechnology. *Nanoscale*, 4(6), 1871-1880.

14. Milan, J., Niemczyk, K., & Kus-Liśkiewicz, M. (2022). Treasure on the Earth-Gold Nanoparticles and Their Biomedical Applications. *Materials*, 15(9), 3355.

15. Dybkova, S.M. (2010). Assessment of the microflora of the human gastrointestinal tract under the action of gold and silver nanoparticles. *Bulletin of Problems of Biology and Medicine*, 3, 223-227 [in Ukrainian].

16. Matysiak-Kucharek, M., Sawicki, K., & Kapka-Skrzypczak, L. (2023). Effect of silver nanoparticles on cytotoxicity, oxidative stress and pro-inflammatory proteins profile in lung adenocarcinoma A549 cells. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine: AAEM*, 30(3), 566-569.

17. Docea, A.O., Calina, D., Buga, A.M., Zlatian, O., Paoliello, M.M.B., Mogosanu, G.D., Streba, C.T., et al. (2020). The Effect of Silver Nanoparticles on Antioxidant/Pro-Oxidant Balance in a Murine Model. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1233.

18. Rieznichenko, L.S., Dybkova, S.M., Doroshenko, A.M. (2019). Iron nanoparticles as an effective means for prevention and treatment of iron deficiency anemia in animals. *Veterinary Biotechnology*, 35, 116-128 [in Ukrainian].

19. Doroshenko, A.M., Dybkova, S.M., Rieznichenko, L.S., Gruzina, T.G., Ulberg, Z.R., Chekman I.S. (2014). Influence of iron nanoparticles on intestinal microflora of rats with iron deficiency anemia. *J. Clin. Exp. Med. Res*, 2(3), 292-299.

20. Soldatkin, O.O., Soldatkin, O.V., Piliponskiy, I.I., Rieznichenko, L.S., Gruzina, T.G., Dybkova, S.M., Dzyadevych, S.V. et al. (2022). Application of gold nanoparticles for improvement of analytical characteristics of conductometric enzyme biosensors. *Appl. Nanosci*, 12, 995-1003.

21. Rieznichenko, L.S., Rybachuk, A.V., Bilous, S.B., Dybkova, S.M., Gruzina, T.G., Malanchuk, V.O. (2016). Silver nanoparticles: synthesis, effectiveness in treatment of purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial area, development of dosage forms. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 8(1), 332-338.

22. Reznichenko, L.S., Dybkova, S.M., Doroshenko, A.M., Chekman, I.S., Ulberg, Z.R. (2014). Synthesis of iron nanoparticles and their biosafety characteristics. *Bulletin of Problems of Biology and Medicine*, 3, 2(111), 319-323 [in Ukrainian].

23. Rieznichenko, L.S., Dybkova, S.M., Gruzina, T.G., Ulberg, Z.R., Todor, I.N., Lukyanova, N.Yu., Shpyleva, S.I.,

et al. (2012). Gold nanoparticles synthesis and biological activity estimation in vitro and in vivo. *Experimental Oncology*, 34(1), 25-28.

24. Reznichenko, L.S., Doroshenko, A.M., Dybkova, S.M., Gruzina, T.G., Ulberg, Z.R., Chekman, I.S. (2014). Assessment of the biosafety of iron nanoparticle substance in vitro and in vivo. *Galician Medical Journal*, 21(3), 59-62 [in Ukrainian].

25. Ryzhenko, G.F., Dybkova, S.M., Horbatiuk, O.I., Andriyashchuk, V.O., Zhovnir, O.M., Ukhovska, T.M.,

Tyutyun, S.M., et al. (2017). Screening of metal nanoparticles for the biotechnology of veterinary immunobiological agents. *Veterinary Biotechnology*, 30, 206-213 [in Ukrainian].

26. Gromashevska, L.L. (1997). "Medium molecules" as one of the indicators of "metabolic intoxication" in the body. *Laboratory Diagnostics*, 1, 11-15 [in Ukrainian].

27. Balazh, O.P. (2021). Blood serum amino acid pool violation in patients with liver cirrhosis. *Klinichna khirurhiia*, 88(1-2), 19-22 [in Ukrainian].

Отримано 07.02.2024

Адреса для листування: С. Б. Крамар, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна, email: kramarsb@tdmu.edu.ua.

S. B. Kramar, I. Ya. Andriichuk, Yu. V. Soroka, T. Ya. Yaroshenko, Z. M. Nebesna, N. Ye. Lisnychuk
I. HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

APPLICATION OF METAL NANOPARTICLE COMPOSITION FOR CORRECTION OF ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME IN INDUCED CARCINOGENESIS UNDER CONDITIONS OF ISCHEMIC HEART INJURY

Summary

Introduction. Endogenous intoxication syndrome is a nonspecific condition characteristic of many diseases, including cancer and cardiovascular diseases. Considering the numerous positive properties of nanomaterials in correcting pathological processes, it is advisable to study their effect on the parameters of endotoxemia and the ability of nanometals to work as a composition.

The aim of the study – to determine the effect of Au/Ag/Fe nanometal composition on endotoxemia parameters in induced carcinogenesis under conditions of ischemic heart injury.

Research Methods. The study was performed on 50 white male outbred rats. The animals were divided into five groups: I – intact; II – animals with modeled ischemic myocardial injury; III – animals with ischemic myocardial injury, which were administered with the composition of Au/Ag/Fe nanoparticles; IV – animals with modeled carcinogenesis under conditions of ischemic myocardial injury; V – animals with modeled carcinogenesis under conditions of ischemic myocardial injury, which were administered with the composition of Au/Ag/Fe nanoparticles. The degree of endogenous intoxication was assessed by changes in the erythrocyte intoxication index (EII), the content of medium mass molecules (MMM₂₃₈, MMM₂₅₄, MMM₂₆₀, MMM₂₈₀) and their indices.

Results and Discussion. Under the conditions of combined pathology, the content of all fractions of MMM reached its maximum compared to other experimental groups and significantly ($p < 0,001$) exceeded that of the intact group of animals. The use of the nanoparticle Au/Ag/Fe composition to correct endogenous intoxication syndrome in induced carcinogenesis under conditions of ischemic myocardial injury contributed to a significant decrease in the concentrations of all MMM fractions. Thus, the concentration of MMM₂₈₀ in the fifth experimental group decreased by 1.73 times ($p < 0,001$) compared with the same indicator of the fourth group; MMM₂₅₄ – by 1.53 times ($p < 0,001$); MMM₂₃₈ – by 1.73 times ($p < 0,001$); MCM₂₆₀ – by 1.26 times ($p < 0,01$). This effect may be due to the antimicrobial, anti-inflammatory and probiotic properties of the composition of metal nanoparticles. EII in animals with dual pathology significantly ($p < 0,001$) exceeds the intact value by 2.65 times, while the use of Au/Ag/Fe composition contributed to a decrease in this parameter by 1.29 times ($p < 0,001$).

Conclusions. The use of the Au/Ag/Fe nanometal composition contributes to a statistically significant reduction in the concentrations of blood plasma toxicity indicators, which leads to an improvement in the body's general condition of experimental animals with dual pathology.

KEY WORDS: Au/Ag/Fe nanoparticles; endogenous intoxication; middle mass molecules; erythrocyte intoxication index; induced colon adenocarcinoma; isoproterenol-induced myocardial injury.