

ОЦІНКА ІНТЕГРАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ ОРГАНОТРОПНОЇ ДІЇ НАНОЧАСТИНОК ЦИНКУ ГІДРОКАРБОНАТУ У ЩУРІВ

Кошевой В. І., Науменко С. В., Балим Ю. П., Беспалова І. І.

Державний біотехнологічний університет, Харків,
Україна, e-mail: koshevoyvsevolod@gmail.com

Єфімова С. Л.

Інститут сцинтиляційних матеріалів НАН України, Харків, Україна

Наночастинки металів широко застосовуються як складові кормових добавок для тварин і птиці, як носії або діюча речовина лікарських засобів. Особливого поширення набуло використання наночастинок Цинку, насамперед як джерела даного мінерального елементу в раціонах з високою біодоступністю, а також антиоксиданту, імуномодулятора. Більшість наносполук Цинку виявляють токсичну дію, здатність до кумуляції, а отже актуальною науковою проблемою є створення низькотоксичних наночастинок цинку. Авторами даної статті визначено органотропну дію новосинтезованих наночастинок цинку гідрокарбонату (ZnHCNP) в умовах гострого токсикологічного експерименту за інтегральними показниками — масовими коефіцієнтами внутрішніх органів у самців щурів. Для цього було використано 36 тварин, яких було розділено на 5 груп ураховуючи показники живої маси — контрольну, дослідні групи I–V, що отримували дослідну сполуку перорально у дозі від 5 до 25×10^3 мг/кг маси тіла за абсолютною масою препарату одноразово. Спостереженнями за дослідними щурами було встановлено відсутність загибелі тварин протягом 14 діб від введення наночастинок. Крім того, варто зауважити, що у щурів усіх дослідних груп за дії ZnHCNP не спостерігали жодних ознак інтоксикації, увесь період експерименту вони були активними, рухливими, адекватно реагували на подразнення, змін у споживанні раціону порівняно з контрольними тваринами також встановлено не було. Гостре введення ZnHCNP не спричиняло достовірних змін живої маси дослідних щурів, тварин усіх груп на 15-ту добу експерименту евтаназували і піддавали розтину, під час якого не спостерігали жодних ознак запалення або крововиливів. Також не відзначалося достовірних змін обчислених після зважування масових коефіцієнтів внутрішніх органів щурів порівняно з даними контролю. Таким чином експериментальні результати свідчать про відсутність токсичної дії ZnHCNP на самців щурів за гострого надходження у дозах $5\text{--}25 \times 10^3$ мг/кг

Ключові слова: токсичність, внутрішні органи, самці

XXI століття характеризується стрімким розвитком науково-технічного прогресу, перш-за-все за рахунок появи нанотехнологій, що на сьогодні стали невід'ємною складовою таких важливих галузей як електроніка, приладобудування, біомедицина, тощо [1–3]. Дані технології дозволяють отримувати наноматеріали, що являють собою матеріал з одним або декількома зовнішніми розмірами в діапазоні від 1 до 100 нм — так званому «нанорозмірному діапазоні» [4, 5]. Синтез речовини в нанорозмірному діапазоні дозволяє керовано отримувати задані параметри щодо фізико-хімічних властивостей, інколи досягаючи нових біологічних ефектів, не характерних даній речовині у макроструктурі [6, 7]. Велике значення набуття речовиною нових властивостей або посилення уже відомої дії властивої макроформі такої сполуки отримало в напрямку біомедичних досліджень [8]. Саме у цій галузі наночастинки (НЧ) є провідним об'єктом досліджень останніх десятиліть і перспективність таких експериментів лише зростає [9]. Серед чисельних напрямків застосувань НЧ в біології, гуманній і ветеринарній медицині головними є: використання їх в якості носіїв, платформ для діючих речовин нанопрепаратів, застосування з діагностичною метою, отримання високоефективних засобів з низькою токсичністю і підвищеною біодоступністю, вирішення проблеми резистентності мікроорганізмів до антибіотичних засобів, тощо [10–12]. Галузь наноматеріалознавства займає провідне місце в економічному секторі високорозвинутих країн, а синтез НЧ зростає рік від року і уже становить

потенційну загрозу для довкілля, здоров'я людини і тварин [13, 14]. Саме тому токсикологічні дослідження НЧ різного хімічного складу мають беззаперечну актуальність у сучасній науці і вже більше 15 років видається журнал «Nanotoxicology» [15]. Одним з найважливіших факторів, що визначають токсичність НЧ, є профіль їх біорозподілу в організмі, а сучасна токсикологія проводить оцінку токсичності наноматеріалів акцентуючи увагу на біокінетику — ступінь до якого матеріали (або їх іони) поглинаються і транслюються до органів [16, 17]. Залежність цих процесів, а також органів, що стануть мішенями за введення наноматеріалів визначається шляхом їх надходження, основних з яких в лабораторних дослідженнях чотири — внутрішньошлунковий, внутрішньовенний, легеневий, наскірний [18]. Визначення органів-мішеней є важливим для оцінки можливості створення лікарських нанопрепаратів, нанорозмірних носіїв ліків або діагностичних інструментів [19, 20].

За обсягом синтезу в світовому виробництві наноматеріалів одну з провідних позицій займають НЧ на основі Цинку, зокрема НЧ цинку оксиду (ZnONP) [21]. Нанорозмірні частинки Цинку мають унікальні особливості, що кардинально відрізняються від сполук даного мікроелементу об'ємного розміру [22]. Зі зменшенням розміру зростає хімічна реакційна здатність, прозорість, ефективність ультрафіолетової фільтрації та дисперсійні властивості, що стало передумовами успішного комерційного застосування, до якого входять такі високорентабельні галузі як електроніка, косметична та біомедична [23, 24]. НЧ Цинку вважаються матеріалом з низькою токсичністю, оскільки цинк є важливим мікроелементом для тварин і людини, присутній у харчових продуктах [25]. Слід зазначити, що НЧ мають більшу частку атомів на своїй поверхні, аніж частинки об'ємного розміру, внаслідок чого мають вищу реакційну здатність [26]. Це викликає занепокоєння щодо можливої біологічної активності нанорозмірних частинок та, передусім, токсичності [27, 28].

Важливим фактором, що визначає токсичність, є розчинність НЧ, на яку впливають різні чинники, включаючи рН середовища в тканинах, клітинах і органелах [29]. Механізми токсичності ZnONP є класичними для наноматеріалів і представлені запальними реакціями, оксидативним стресом [30]. Також ці НЧ виявляють деякі позитивні ефекти в субтоксичних дозах — протизапальні, антидіабетичні, прокоагулянтні [31]. Ці ефекти викликані іонами Цинку, які є важливим елементом гомеостазу клітин, при цьому ймовірно, що при введенні субтоксичних концентрацій існують додаткові механізми, що можуть бути приховані або змінені токсичними ефектами, що спостерігаються при більш високих дозах ZnONP [32, 33].

Потенційні механізми біорозподілу НЧ є складними внаслідок наявності декількох факторів, таких як взаємодія з біологічними бар'єрами та властивості НЧ (склад, розмір, властивості ядра та модифікації поверхні), значно впливають на біорозподіл та період напіврозпаду циркулюючих НЧ [34]. Також на розподіл НЧ в крові і тканинах впливають такі фактори, як кровотік, тканинна специфічність певних сполук та склад ліпідів мембран клітин, що формують тканину [35]. ZnONP можуть бути стійкими в нейтральній рідині поверхнево-активної речовини або цитозолі, але вони швидко перетворюються на Zn^{2+} , коли проникають у кисле середовище лізосоми [36].

В цілому дослідження кінетики НЧ мають враховувати їх фізико-хімічні параметри і потенційну можливість агрегації. Розроблена Chen et al. (2015) фізіологічно обґрунтована фармакокінетична модель для ZnONP залежно від розміру має певні переваги: можливість інтеграції фізіологічних структур і фізико-хімічних властивостей НЧ і надання кількісних описів кінетичних процесів всмоктування, розподілу, метаболізму і виведення їх з організму. Ними ж показано, що коефіцієнт розподілу є ключовим параметром, що впливає на рівень накопичення НЧ в тканинах [37]. Вважається, що розподіл НЧ Цинку між тканинами і кров'ю досягає рівноваги через 24 години, але все більше експериментальних даних свідчать про те, що рівновага для НЧ в конкретних тканинах досягається через кілька днів або навіть місяців і що концентрації в цих органах можуть збільшуватися в кілька разів зі збільшенням тривалості впливу. Таким чином, коефіцієнти постійного розподілу, оцінені за стаціонарним станом, можуть бути не в змозі оцінити біорозподіл ZnONP у тканинах-мішенях [38]. Існуючі на сьогодні дослідження дозволили охарактеризувати особливості розподілу і органи-мішені дії ZnONP, що представлені на рис. 1.

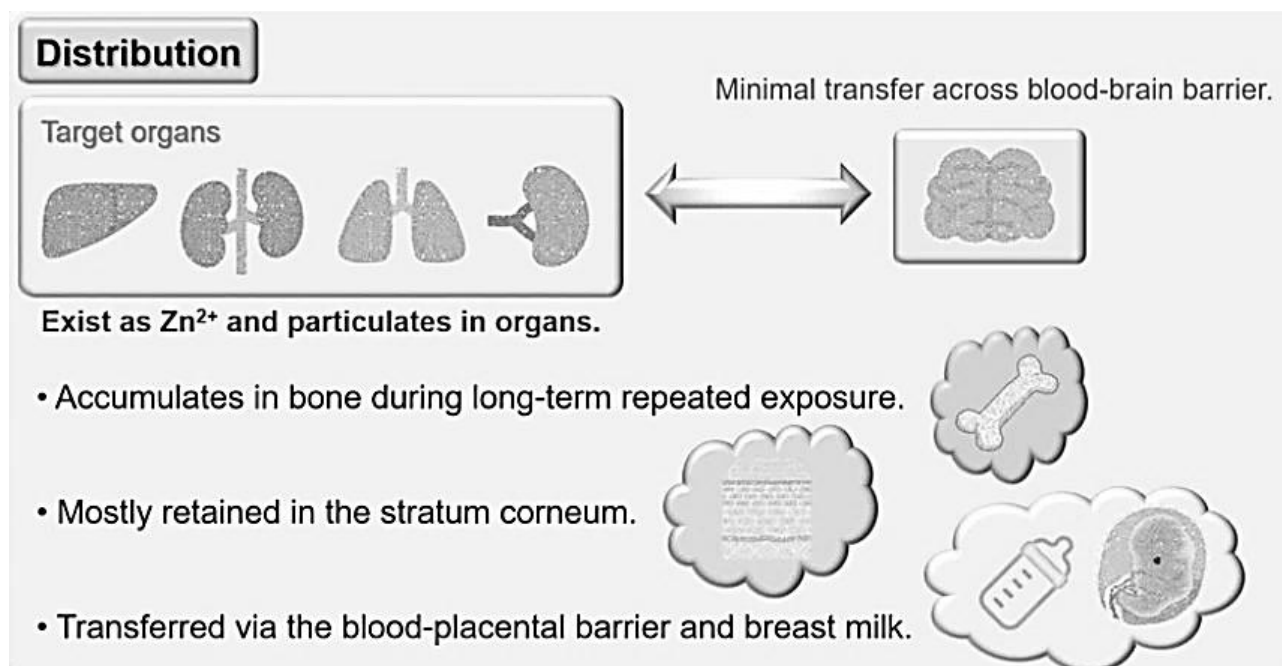


Рис. 1. Органи-мішені розподілу ZnONP в організмі ссавців та його особливості: мінімальне проходження крізь гемато-енцефалічний бар'єр, існування переважно у вигляді іонів Цинку або частинок у внутрішніх органах, накопичення у кістковій тканині при багаторазовому введенні, затримка більшості НЧ у епідермісі при нашкодному потраплянні та можливість їх передачі крізь плацентарний бар'єр і з молоком матері [38].

Kumar et al. (2023) вказують, що після внутрішньовенного введення більшість наночастинок металів накопичується в печінці та селезінці [39]. Крім того, було доведено, що дефіцит цинку змінює тканинний розподіл цинку, але не заліза, що вказує на те, що гомеостаз цинку та заліза регулюється різними механізмами, а отже тканинносpezifічні ефекти НЧ цинку можна досліджувати незалежно від мінерального складу раціону, тобто виключати з нього макроформи металів не варто [40]. Крім того, повідомляється, що ZnONP легко поглинаються фагоцитарними клітинами печінки, селезінки, легенів і нирок [41]. Отже, ZnONP швидко розподіляються в цих органах протягом 24 годин після опромінення, а протеїни зв'язані з поверхнею НЧ, розпізнаються макрофагами і можуть модулювати транслокацію та перерозподіл їх з крові [42]. Крім того, поглинанню та проникненню НЧ може сприяти утворення протеїнової корони з білками плазми крові на поверхні НЧ, що забезпечує перетин гісто-гематичних бар'єрів [43]. Отже, актуальним напрямом досліджень є синтез НЧ Цинку зі зниженою швидкістю вивільнення іонів, потенційно нижчою токсичністю, а також дослідження їх органотропної дії.

Метою роботи було встановити можливу наявність токсичної дії та зміни показників масових коефіцієнтів внутрішніх органів у самців щурів за дії наночастинок цинку гідрокарбонату за одноразового перорального надходження у різних дозах.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження проведені в Державному біотехнологічному університеті та інших установах згідно договорів про науково-практичне співробітництво. Для токсикологічних досліджень співробітниками відділу наноструктурних матеріалів імені Ю. В. Малюкіна Інституту сцинтиляційних матеріалів НАН України методом співсаджень були синтезовані наночастинок (НЧ) цинку гідрокарбонату (ZnHCNP). Для цього у певному співвідношенні змішували розчин натрію цитрату з розчином цинку ацетату, після чого за інтенсивного перемішування до суміші додавали натрію карбонат. Постійно перемішуючи отриману суміш нагрівали до 80–85 °C і витримували в цих умовах 40–50 хв. Після охолодження колоїдний розчин НЧ піддавали діалізу протягом 120 хв. (значення pH вихідного розчину 7,5). В якості стабілізатора до розчину додавали 0,6 мас.% полівінілпіролідону. Попередніми дослідженнями встановлено, що за одноразового внутрішньошлункового введення ZnHCNP можна віднести до VI класу токсичності, а за ступенем небезпечності до IV класу — малонебезпечних речовин ($DL_{50} > 5000,0$ мг/кг маси тіла) [44].

Для досліджень використовували білих нелінійних самців щурів ($n = 36$) масою тіла 240,0–270,0 г у відповідності положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986). Протягом експерименту всіх тварин утримували у віварії з оптимальними параметрами мікроклімату (температура повітря, вологість, освітлення). Щурів утримували на стандартному раціоні з вільним доступом до води. Після акліматизації та рандомізації було сформовано шість груп — контрольну (без введення дослідної сполуки) та дослідні групи I–V, що за абсолютною масою препарату перорально отримали розчин ZnHCNP у дозах 5000, 10000, 20000 та 25000 мг/кг м. т. відповідно. При цьому, кожній тварині дозу колоїдного розчину ZnHCNP розраховували індивідуально, а введений за допомогою стравохідно-шлункового зонду об'єм препарату не перевищував $2,5 \text{ см}^3$ за один раз.

Для встановлення можливих ознак інтоксикації після введення ZnHCNP кожного дня протягом двох тижнів оцінювали загальний стан тварин усіх груп, їх зовнішній вигляд (стан шерсті, шкірних покривів і слизових оболонок) та етологічними показниками. Також після введення ZnHCNP проводили визначення маси тіла (на 1-шу, 3-тю, 7-му, 10-ту і 14-ту добу експерименту), аналізували споживання раціону. Надалі, на 15-ту добу всіх тварин евтаназували і проводили патологоанатомічні дослідження: по-перше, макроскопічний огляд внутрішніх органів: легень, серця, печінки, селезінки, підшлункової залози, стравоходу, шлунку, дванадцятипалої та прямої кишок, нирок, надниркових і статевих залози; по-друге, зважування вказаних органів для визначення їх абсолютної маси та подальшого обчислення масових коефіцієнтів. На підставі аналізу змін масових коефіцієнтів внутрішніх органів щурів відповідно даним контрольної групи тварин визначали наявність загальнотоксичного впливу ZnHCNP. Статистичну обробку біометричних показників (порівняння середніх значень за критерієм Стьюдента) проводили за допомогою програми *Microsoft Excel*.

Результати та обговорення. Гостре пероральне надходження колоїдного розчину ZnHCNP самцям щурів показало наступні результати: встановлено відсутність клінічних ознак інтоксикації у всіх дослідних групах (змін поведінки, загального стану у тварин відзначено не було), при цьому протягом усього терміну спостережень загибелі щурів також не реєстрували. Результати визначення маси тіла самців щурів усіх груп протягом експерименту узагальнено у табл. 1.

Таблиця 1 — Оцінка маси тіла щурів за гострої дії різних доз наночастинок цинку гідрокарбонату

Доба досліджу	Групи тварин:					
	контроль	дослідна I	дослідна II	дослідна III	дослідна IV	дослідна V
1-ша	$244,2 \pm 4,4$	$242,7 \pm 4,1$	$247,7 \pm 5,1$	$243,6 \pm 4,7$	$241,2 \pm 4,9$	$245,6 \pm 4,3$
3-тя	$241,7 \pm 4,0$	$240,3 \pm 4,3$	$249,4 \pm 5,3$	$244,6 \pm 4,4$	$245,7 \pm 4,6$	$249,2 \pm 5,1$
7-ма	$245,8 \pm 5,1$	$241,7 \pm 4,7$	$246,2 \pm 4,7$	$245,7 \pm 4,9$	$247,1 \pm 5,3$	$248,4 \pm 4,8$
10-та	$254,2 \pm 5,5$	$243,2 \pm 5,2$	$248,8 \pm 4,2$	$241,3 \pm 5,1$	$249,4 \pm 4,7$	$244,8 \pm 4,2$
14-та	$246,7 \pm 4,9$	$244,6 \pm 4,6$	$250,1 \pm 5,2$	$243,9 \pm 4,6$	$244,2 \pm 4,8$	$243,7 \pm 4,6$

Отже, в результаті дослідження гострої токсичності ZnHCNP в умовах внутрішньошлункового введення щурам-самцям величину DL_{50} встановити не вдалося, враховуючи відсутність загибелі піддослідних тварин при надходженні максимально можливої дози сполуки (25000 мг/кг м. т. за абсолютною масою препарату). Отримані клінічні зміни узгоджуються з даними раніше проведених біохімічних досліджень впливу ZnHCNP у субтоксичних дозах, за якими змін гематологічних показників, активності ензимів та рівня біомаркерів у крові щурів не встановлено [45–47].

Результати патологоанатомічних досліджень дозволили стверджувати про відсутність виразних змін після введення ZnHCNP порівняно з контрольними щурами. Так, перед розтином трупи щурів усіх груп характеризувалися білим кольором шерсті, витікань з рота, носа, ануса не відмічали, як і виразних змін видимих слизових оболонок. Після автопсії були оглянуті слизові оболонки шлунково-кишкового тракту, в яких патологічних змін не відзначалося; органи травної системи ознак запалення не мали; шлунок містив рештки корму; підшкірна клітковина була не

гіперемійована; гіперплазії серця не відзначалося, воно було конусоподібної форми, пружної консистенції; ознак гепато- та сплено-мегалії, змін підшлункової та надниркових залоз не відзначено; збільшення розмірів або змін кольору нирок не спостерігали.

Проведене після огляду визначення абсолютної маси внутрішніх органів самців щурів дозволило обчислити інтегральні показники органотропної дії ZnHCNP, що показано у табл. 2.

Таблиця 2 — Інтегральні показники органотропної дії наночастинок цинку гідрокарбонату у самців щурів за одноразового надходження

Орган	Групи тварин:					
	контрольна	дослідна I	дослідна II	дослідна III	дослідна IV	дослідна V
печінка	27,1 ± 1,31	28,3 ± 1,63	27,6 ± 1,44	26,9 ± 1,27	28,8 ± 1,51	29,2 ± 1,47
легені	6,9 ± 0,32	6,5 ± 0,54	6,4 ± 0,41	6,7 ± 0,49	6,7 ± 0,43	6,6 ± 0,51
серце	3,4 ± 0,11	3,3 ± 0,13	3,6 ± 0,16	3,2 ± 0,14	3,3 ± 0,19	3,1 ± 0,09
нирки	7,3 ± 0,34	7,1 ± 0,17	7,5 ± 0,23	7,4 ± 0,19	7,2 ± 0,21	7,3 ± 0,26
селезінка	3,1 ± 0,26	3,3 ± 0,11	2,9 ± 0,14	3,0 ± 0,21	3,4 ± 0,32	3,2 ± 0,19
сім'яники	11,8 ± 0,42	12,7 ± 0,47	12,4 ± 0,39	13,1 ± 0,51	12,7 ± 0,53	13,7 ± 0,48
наднирники	0,23 ± 0,02	0,21 ± 0,02	0,24 ± 0,03	0,19 ± 0,01	0,23 ± 0,01	0,26 ± 0,02
підшлункова залоза	1,97 ± 0,11	1,89 ± 0,08	1,91 ± 0,09	1,94 ± 0,07	1,87 ± 0,08	1,94 ± 0,09

За результатами обчислення масові коефіцієнти внутрішніх органів щурів не мали статистично достовірних змін порівняно з контрольними тваринами (табл. 2). Таким чином, експериментальні дослідження продемонстрували відсутність токсичної дії ZnHCNP за гострого надходження незалежно від дозування. В цілому, отримані авторами статті результати щодо загальної токсичності ZnHCNP узгоджуються з даними інших дослідників, зокрема при введенні щурам НЧ Цинку ознак гепатомегалії, змін вагових характеристик паренхіматозних органів, збільшення або зменшення маси статевих залоз не спостерігали [48–51].

Висновки. За результатами експерименту встановлено відсутність загибелі щурів дослідних груп незалежно від дозування ZnHCNP (максимальна доза 25000 мг/кг м.т.), крім того протягом усього періоду спостережень не було відзначено ознак отруєння. Також не було встановлено достовірних коливань маси тіла щурів порівняно з контрольною групою. Обчислені масові коефіцієнти внутрішніх органів евтаназованих щурів достовірних змін відносно контрольних величин не виявляли. Отже, можна стверджувати про відсутність гострої токсичності у ZnHCNP за внутрішньошлункового введення самцям щурів, а також щодо відсутності їх впливу на загальнотрофічні процеси в діапазоні досліджуваних доз.

Перспективи подальших досліджень. Автори даної статті вважають актуальними напрямками подальших досліджень визначення фармакокінетичних параметрів ZnHCNP, а також можливу наявність статевих відмінностей токсичної дії даних НЧ.

Список літератури

1. Jebahi S., Badraoui R., Ben Salah G., Ben Taheur F., Brahmi F., Mhadhbi M., Bouhamda T., Jilani S., Aloufi B., Adnan M., Siddiqui A. J., Sulieman A. M. E., Karmous I. Green synthesis of plant-derived ZnO nanoparticles: characterization, pharmacokinetics, molecular interactions, and in-vitro antimicrobial and antifungal evaluation. *Biomolecules and Biomedicine*. 2025. Vol. 25, No. 10. P. 2378–2393. DOI: <https://doi.org/10.17305/bb.2025.12090>.
2. Tariq H., Zahid M. U., Qadeer B., Alharbi A. M., Aljuaid A., Jambi K., Jatoi N. R., Abu-Hussien S. H., Khan M. A., Bokhari S. A. I. Pharmacological properties of *Bergenia ciliata* synthesized green zinc sulfide nanoparticles (ZnS-NPs) and zinc oxide nanoparticles (ZnO-NPs). *Bioprocess and Biosystems Engineering*. 2025. Vol. 48, No. 12. P. 2017–2043. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00449-025-03225-2>.
3. Zaky Z. M., Sobhy T. M., Ali S., Hamad N., Othman A. A., Kamaly H. F. Ameliorative effect of zinc oxide nanoparticles and activated charcoal against the toxic effects of aflatoxins in ducks. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2025. Vol. 92. P. 127741. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2025.127741>.
4. Mendoza-Milla C., Macías Macías F. I., Velázquez Delgado K. A., Herrera Rodríguez M. A., Colín-Val Z., Ramos-Godínez M. D. P., Cano-Martínez A., Vega-Miranda A., Robledo-Cadena D. X., Delgado-Buenrostro N. L., Chirino Y. I., Flores-Flores J. O., López-Marure R. Zinc oxide nanoparticles induce toxicity in H9c2 rat cardiomyoblasts. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, No. 21. P. 12940. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232112940>.

5. Shehata A. M., Salem F. M. S., El-Saied E. M., Abd El-Rahman S. S., Mahmoud M. Y., Noshay P. A. Evaluation of the ameliorative effect of zinc nanoparticles against silver nanoparticle — induced toxicity in liver and kidney of rats. *Biological Trace Element Research*. 2021. Vol. 200. P. 1201–1211. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02713-2>.
6. Abdelghafar N. S., Hamed R. I., El-Saied E. M., Rashad M. M., Yasin N. A. E., Noshay P. A. Protective effects of zinc oxide nanoparticles against liver and kidney toxicity induced by oxymetholone, a steroid doping agent: modulation of oxidative stress, inflammation, and gene expression in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2025. Vol. 505. P. 117574. URL: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2025.117574>.
7. Kambale E. K., Domingues I., Zhang W., Marotti V., Chen C., Hughes K., Quetin-Leclercq J., Memvanga P. B., Belouqui A. «Green» synthesized versus chemically synthesized zinc oxide nanoparticles: in vivo antihyperglycemic activity and pharmacokinetics. *International Journal of Pharmaceutics*. 2024. Vol. 650. P. 123701. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123701>.
8. Garg J., Chiu M. N., Krishnan S., Kumar R., Rifah M., Ahlawat P., Jha N. K., Kesari K. K., Ruokolainen J., Gupta P. K. Emerging trends in zinc ferrite nanoparticles for biomedical and environmental applications. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2023. Vol. 196. P. 1008–1043. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12010-023-04570-2>.
9. Soe H. M. S. H., Loftsson T., Jansook P. The application of cyclodextrins in drug solubilization and stabilization of nanoparticles for drug delivery and biomedical applications. *International Journal of Pharmaceutics*. 2024. Vol. 666. P. 124787. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124787>.
10. Naumenko S., Koshevoy V., Matsenko O., Miroshnikova O., Zhukova I., Bessalova I. Antioxidant properties and toxic risks of using metal nanoparticles on health and productivity in poultry. *Journal of World's Poultry Research*. Vol. 13, No. 3. P. 292–306. DOI: <https://www.doi.org/10.36380/jwpr.2023.32>.
11. Swidan M. M., Marzook F., Sakr T. M. PH-Sensitive doxorubicin delivery using zinc oxide nanoparticles as a rectified theranostic platform: in vitro anti-proliferative, apoptotic, cell cycle arrest and in vivo radio-distribution studies. *Journal of Materials Chemistry B*. 2024. Vol. 12, No. 25. P. 6257–6274. DOI: <https://doi.org/10.1039/d4tb00615a>.
12. Hansen T., Tillmann T., Wiench K., Creutzenberg O. Studies on acute dermal toxicity and dermal absorption of a nanoform zinc oxide (ZnO; NM-111) in rats. *Toxicology Letters*. 2025. Vol. 409. P. 42–49. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2025.04.011>.
13. Fathian-Nasab M. H., Manavi M. A., Gelivarisarshari M., Daghighi S. M., Beyer C., Baeeri M., Sanadgol N. Unveiling the hidden risks of human exposure to nanomedicine and nanopollutants: nanoparticle-induced blood barrier disruption and tissue toxicity. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2025. Vol. 255. P. 114909. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2025.114909>.
14. Hassanpour S., Naghsh N., Yazdanpanahi N., Talebian N. Effect of zinc oxide nanocomposite and ginger extract on lipid profile, glucose, pancreatic tissue and expression of Gpx1 and Tnf- α genes in diabetic rat model. *Molecular Biology Reports*. 2023. Vol. 51, No. 1. P. 11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08963-8>.
15. George D., Maheswari P. U., Begum K. M. M. S. Chitosan-cellulose hydrogel conjugated with L-histidine and zinc oxide nanoparticles for sustained drug delivery: Kinetics and in vitro biological studies. *Carbohydrate Polymers*. 2020. Vol. 236. P. 116101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116101>.
16. Hadrup N., Vogel U., Jacobsen N. R. Biokinetics of inhaled silver, gold, copper oxide, and zinc oxide nanoparticles: a review. *Nanotoxicology*. 2025. Vol. 19, No. 3. P. 259–289. URL: <https://doi.org/10.1080/17435390.2025.2476994>.
17. Jain A., Bhise K. Pharmacodynamic evaluation of ash-zinc oxide nanoparticles: synergistic gel formulation for wound healing and anti-inflammatory applications. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2025. P. 1–22. DOI: <https://doi.org/10.1080/03639045.2025.2551634>.
18. Choi J., Kim P., Kim P., Jo E., Kim H. M., Lee M. Y., Jin S. M., Park K. Toxicity of zinc oxide nanoparticles in rats treated by two different routes: single intravenous injection and single oral administration. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2015. Vol. 78, No. 4. P. 226–243. DOI: <https://doi.org/10.1080/15287394.2014.949949>.
19. Mirzaei F., Jalili C., Khodadadi I., Hosseini N. F., Majdoub N., Naseri N., Mirzaei A., Abbasi E. ZnO nanoparticles normalize pancreas function via the GLP-1 and oxidative stress pathways in diabetic rats. *Biological Trace Element Research*. 2025. Vol. 203, No. 9. P. 4620–4634. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12011-024-04398-9>.
20. 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. Hepatotoxicity and the role of the gut-liver axis in dogs after oral administration of zinc oxide nanoparticles. *Metallomics*. 2022. Vol. 14, No. 11. P. 11. DOI: <https://doi.org/10.1093/mtomcs/mfac066>.
21. Hamed R., Obeid R. Z., Huwajj R. A., Qattan D., Shahin N. A. Topical gel formulations as potential dermal delivery carriers for green-synthesized zinc oxide nanoparticles. *Drug Delivery and Translational Research*. 2024. Vol. 15, No. 3. P. 885–907. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13346-024-01642-6>.
22. Meki A. I., Hassaan M. A., El-Nemr M. A., Fetouh H. A., Ismail A. M., El Nemr A. Kinetics, central composite design and artificial neural network modelling of ciprofloxacin antibiotic photodegradation using fabricated cobalt-doped zinc oxide nanoparticles. *Scientific Reports*. 2025. Vol. 15, No. 1. P. 1610. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-84568-w>.
23. Bashandy S. A. E., El-Seidy A. M. A., Ibrahim F. A. A., Abdelrahman S. S., Abdelmottaleb M., Moussa S. A., ElBaset M. A. Zinc nanoparticles ameliorated obesity-induced cardiovascular disease: role of metabolic syndrome and iron overload. *Scientific Reports*. 2023. Vol. 13, No. 1. P. 1610. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42550-y>.
24. Khosravian P., Motamedi N., Javdani M., Khorasani E. M. Histopathologic evaluation of skin wound healing due to local application of transdermal chitosan patch in combination with doxycycline, zinc nanoparticles, and selenium nanoparticles in mice. *BMC Veterinary Research*. 2025. Vol. 21, No. 1. P. 221. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12917-025-04672-5>.

25. Bendellaa M., Lelièvre P., Coll J. L., Sancey L., Deniaud A., Busser B. Roles of zinc in cancers: From altered metabolism to therapeutic applications. *International Journal of Cancer*. 2023. Vol. 154, No. 1. P. 7–20. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.34679>.
26. Uski O., Torvela T., Sippula O., Karhunen T., Koponen H., Peräniemi S., Jalava P., Happonen M., Jokiniemi J., Hirvonen M. R., Lähde A. In vitro toxicological effects of zinc containing nanoparticles with different physico-chemical properties. *Toxicology In Vitro*. 2017. Vol. 42. P. 105–113. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.04.010>.
27. Fernández-Bertólez N., Alba-González A., Touzani A., Ramos-Pan L., Méndez J., Reis A. T., Quelle-Regaldie A., Sánchez L., Folgueira M., Laffon B., Valdíglesias V. Toxicity of zinc oxide nanoparticles: cellular and behavioural effects. *Chemosphere*. 2024. Vol. 363. P. 142993. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2024.142993>.
28. Balážová L., Baláž M., Babula P. Zinc oxide nanoparticles damage tobacco BY-2 cells by oxidative stress followed by processes of autophagy and programmed cell death. *Nanomaterials*. 2020. Vol. 10, No. 6. P. 1066. DOI: <https://doi.org/10.3390/nano10061066>.
29. Triboulet S., Aude-Garcia C., Armand L., Gerdil A., Diemer H., Proamer F., Collin-Faure V., Habert A., Strub J. M., Hanau D., Herlin N., Carrière M., Van Dorsselaer A., Rabilloud T. Analysis of cellular responses of macrophages to zinc ions and zinc oxide nanoparticles: a combined targeted and proteomic approach. *Nanoscale*. 2014. Vol. 6, No. 11. P. 6102–6114. DOI: <https://doi.org/10.1039/c4nr00319e>.
30. Temiz Ö., Kargin F., Cogun H., Firat Ö. Oxidative stress and toxicity induced by copper and zinc oxide nanoparticles in liver and kidney tissues of male mice. *Drug and Chemical Toxicology*. 2025. P. 1–12. DOI: <https://doi.org/10.1080/01480545.2025.2543425>.
31. Gutiérrez M. F., Alegría-Acevedo L. F., Méndez-Bauer L., Bermudez J., Dávila-Sánchez A., Buvinic S., Hernández-Moya N., Reis A., Loguercio A. D., Farago P. V., Martín J., Fernández E. Biological, mechanical and adhesive properties of universal adhesives containing zinc and copper nanoparticles. *Journal of Dentistry*. 2019. Vol. 82. P. 45–55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2019.01.012>.
32. Liu J., Feng X., Wei L., Chen L., Song B., Shao L. The toxicology of ion-shedding zinc oxide nanoparticles. *Critical Reviews in Toxicology*. 2016. Vol. 46, No. 4. P. 348–384. DOI: <https://doi.org/10.3109/10408444.2015.1137864>.
33. Jain A., Bhise K. Nano-pharmacokinetics and pharmacodynamics of green-synthesized ZnO nanoparticles: a pathway to safer therapeutic applications. *Xenobiotica*. 2025. Vol. 55, No. 4. P. 265–276. DOI: <https://doi.org/10.1080/00498254.2025.2505062>.
34. Baek M., Chung H. E., Yu J., Lee J. A., Kim T. H., Oh J. M., Lee W. J., Paek S. M., Lee J. K., Jeong J., Choy J. H., Choi S. J. Pharmacokinetics, tissue distribution, and excretion of zinc oxide nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*. 2012. P. 3081–3097. DOI: <https://doi.org/10.2147/ijn.s32593>.
35. Yan Y., Huang W., Lu X., Chen X., Shan Y., Luo X., Li Y., Yang X., Li C. Zinc oxide nanoparticles induces cell death and consequently leading to incomplete neural tube closure through oxidative stress during embryogenesis. *Cell Biology and Toxicology*. 2024. Vol. 40, No. 1. P. 51. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10565-024-09894-1>.
36. Wang J., Jiang M., Wan G., Fu Y., Ye Y., Wu H., Chen Y., Chen Y., Sun Y., Wang X., Zhou E., Yang Z. Exposure to ZnO nanoparticles induced blood-milk barrier dysfunction by disrupting tight junctions and cell injury. *Toxicology Letters*. 2023. Vol. 384. P. 63–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2023.07.004>.
37. Chen W. Y., Cheng Y. H., Hsieh N. H., Wu B. C., Chou W. C., Ho C. C., Chen J. K., Liao C. M., Lin P. Physiologically based pharmacokinetic modeling of zinc oxide nanoparticles and zinc nitrate in mice. *International Journal of Nanomedicine*. 2015. Vol. 10. P. 6277–6292. DOI: <https://doi.org/10.2147/ijn.s86785>.
38. Fujihara J., Nishimoto N. Review of Zinc Oxide Nanoparticles: Toxicokinetics, Tissue Distribution for Various Exposure Routes, Toxicological Effects, Toxicity Mechanism in Mammals, and an Approach for Toxicity Reduction. *Biological Trace Element Research*. 2023. Vol. 202, No. 1. P. 9–23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03644-w>.
39. Kumar M., Kulkarni P., Liu S., Chemuturi N., Shah D. K. Nanoparticle Biodistribution Coefficients: A Quantitative Approach for Understanding the Tissue Distribution of Nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2023. Vol. 194. P. 114708. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114708>.
40. Gonçalves J. P., Pipek L. Z., Donaghey T. C., DeLoid G. M., Demokritou P., Brain J. D., Molina R. M. Effects of ingested nanomaterials on tissue distribution of co-ingested zinc and iron in normal and zinc-deficient mice. *NanoImpact*. 2021. Vol. 21. P. 100279. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.impact.2020.100279>.
41. Chen A., Feng X., Sun T., Zhang Y., An S., Shao L. Evaluation of time on the distribution of zinc oxide nanoparticles in tissues of rats and mice: a systematic review. *IET Nanobiotechnology*. 2016. Vol. 10, No. 3. P. 97–106. DOI: <https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2015.0006>.
42. An S. S. A., Choi S.-J., Choy J.-H. Biokinetics of zinc oxide nanoparticles: toxicokinetics, biological fates, and protein interaction. *International Journal of Nanomedicine*. 2014. Vol. 9, No. 2. P. 261–269. DOI: <https://doi.org/10.2147/ijn.s57920>.
43. Srivastav A. K., Dhiman N., Khan H., Srivastav A. K., Yadav S. K., Prakash J., Arjaria N., Singh D., Yadav S., Patnaik S., Kumar M. Impact of surface-engineered ZnO nanoparticles on protein corona configuration and their interactions with biological system. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019. Vol. 108, No. 5. P. 1872–1889. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.12.021>.
44. Кошевой В. І., Науменко С. В., Оробченко О. Л., Беспалова І. І. Гостра токсичність нанокристалів цинку карбонату на моделі білих мишей. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. 2023. Т. 25, No. 112. С. 123–130. DOI: <https://doi.org/10.32718/nvlvet11220>.
45. Кошевой В. І., Науменко С. В., Беспалова І. І., Радзиховський М. Л., Балим Ю. П. Динаміка активності гепатоспецифічних ензимів та стан протейсинтезувальної функції печінки у щурів за хронічного надходження наночастинок цинку гідрокарбонату. *Ветеринарна медицина*. 2024. No. 110. С. 188–196. DOI: <https://doi.org/10.36016/vm-2024-110-29>.

46. Кошевой В. І., Науменко С. В., Беспалова І. І., Єфімова С. Л. Біохімічні параметри нефротоксичності нанокристалів цинку гідрокарбонату. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. 2024. Т. 26, No. 116. С. 270–277. DOI: <https://doi.org/10.32718/nlvvet11639>.
47. Koshevoy V., Naumenko S., Bespalova I., Yefimova S. Hematotoxicity of zinc carbonate nanoparticles in the Wistar rat model. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*. 2025. Vol. 8, No. 1. P. 21–26. DOI: <https://doi.org/10.32718/ujvas8-1.04>.
48. Jo E., Seo G., Kwon J. T., Lee M., Lee B., Eom I., Kim P., Choi K. Exposure to zinc oxide nanoparticles affects reproductive development and biodistribution in offspring rats. *The Journal of Toxicological Sciences*. 2013. Vol. 38, No. 4. P. 525–530. DOI: <https://doi.org/10.2131/jts.38.525>.
49. Lee J., Yu W. J., Song J., Sung C., Jeong E. J., Han J. S., Kim P., Jo E., Eom I., Kim H. M., Kwon J. T., Choi K., Choi J., Kim H., Lee H., Park J., Jin S. M., Park K. Developmental toxicity of intravenously injected zinc oxide nanoparticles in rats. *Archives of Pharmacal Research*. 2016. Vol. 39, No. 12. P. 1682–1692. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12272-016-0767-z>.
50. Almansour M. I., Alferah M. A., Shraideh Z. A., Jarrar B. M. Zinc oxide nanoparticles hepatotoxicity: Histological and histochemical study. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2017. Vol. 51. P. 124–130. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.02.015>.
51. Elkady F. M., Badr B. M., Saied E., Hashem A. H., Abdulrahman M. S., Alkherkhis M. M., Selim T. A., Alshabmi F. M., Alatawi E. A., Aba Alkhayl F. F., Salama A., Mansy M. S., Aufy M. Mycosynthesis of zinc oxide nanoparticles using *Mucor racemosus* with their antimicrobial, antibiofilm, anticancer and antioxidant activities. *Scientific Reports*. 2025. Vol. 15, No. 1. P. 18772. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-03421-w>.

EVALUATION OF INTEGRAL INDICATORS OF ORGANOTROPIC ACTION OF ZINC HYDROCARBONATE NANOPARTICLES IN RATS

Koshevoy V. I., Naumenko S. V., Balym Yu. P.
State Biotechnological University, Kharkiv, Ukraine

Bespalova I. I., Yefimova S. L.
*Institute for Scintillation Materials of the National
Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine*

Metal nanoparticles are widely used as components of feed additives for animals and poultry, as carriers or active ingredients of drugs. The use of Zinc nanoparticles has become particularly widespread, primarily as a source of this mineral element in diets with high bioavailability, as well as an antioxidant, immunomodulator. Most of the Zinc nanocompounds exhibit toxic effects, the ability to accumulate, and therefore, the creation of low-toxic zinc nanoparticles is an immediate scientific problem. The authors of this article determined the organotropic effect of newly synthesized zinc hydrocarbonate nanoparticles (ZnHCNP) in the conditions of an acute toxicological experiment by integral indicators — mass coefficients of the internal organs of male rats. For this purpose, 36 animals were used, which were divided into 5 groups, taking into account the indicators of live weight — control, experimental groups I–V, which received the experimental compound orally at a dose of 5 to 25 thousand mg/kg of body weight by absolute weight of the drug once. Observations of experimental rats established the absence of animal death within 14th days of the introduction of nanoparticles. In addition, it is worth noting that rats of all experimental groups under the action of ZnHCNP did not show any signs of intoxication, throughout the entire period of the experiment, they were active, mobile, adequately responded to irritation, and changes in food consumption compared to control animals were also not established. Acute administration of ZnHCNP did not cause significant changes in the live weight of experimental rats. Animals of all groups were euthanized on the 15th day of the experiment and subjected to autopsy, during which no signs of inflammation or hemorrhage were observed. There were also no significant changes in the calculated after weighing mass coefficients of internal organs of rats compared to control data. Thus, the experimental results indicate the absence of toxic effects of ZnHCNP on male rats after acute administration in doses of 5-25 thousand mg/kg of live weight

Keywords: *toxicity, internal organs, males*