

STUDY OF PHARMACODYNAMICS OF TRIAZOLINE COMPOUNDS IN QUAIL GROWING

Dubin R. A.¹, Paliy A. P.², Todorov M. I.¹, Koreneva Zh. B.¹

¹ Odesa State Agrarian University, Odesa, Ukraine

² National Scientific Center "Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine", Kharkiv, Ukraine

When new compounds of the triazoline series are introduced into the diet, it contributes to the preservation of livestock, increases weight gain and improves metabolic processes in the metabolism of quails. The purpose of our research was to study the pharmacotoxicological properties and to substantiate the effectiveness of the use of the compound of the triazoline series GKPF-109 in poultry farming. The study was conducted in the period from 2022 to 2023 at the Odesa State Agrarian University. To conduct an experiment to study the pharmacodynamics of the compound of the triazoline series GKPF-109, day-old quails of the Pharaoh breed, clinically healthy, were selected and divided into four groups of 30 heads in each: 1 control group, which was not given a compound of the triazoline series; 2 experimental group drank the compound of the triazoline series GKPF-109 - 0.5% solution; in experimental groups Nos. 3 and 4, the compound of the triazoline series GKPF-109 – 1.0% and 1.5% was administered, respectively. Research methods were used during the work: morphological and biochemical, statistical. The results showed that the pharmacodynamic effects of the compound of the triazoline series GKPF-109 when included in the diet of quails in doses from 0.5 to 1.5% contribute to: increasing the preservation of poultry stock by 6.7–13.4%; growth-stimulating effect when increasing body weight gains by 3.7-9.1%; an optimizing effect on erythro- and hematopoiesis with an increase in the concentration of erythrocytes by 9.5–10.8% and hemoglobin by 5.1–6.3%; improvement of metabolic indicators, an increase in the level of total protein by 3.3–6.9%, albumin by 9.1–14.5%, glucose by 8.2–9.3%, and calcium by 5.8–6.6%. The use of the compound of the triazoline series GKPF-109 contributes to the reduction in the blood of lipid peroxidation products and the level of endogenous intoxication while improving the condition of the liver of quails. Analyzing the above, it can be concluded that adding a 1% solution of the compound of the triazoline series GKPF-109 to drinking water is the most pharmacologically effective and economically feasible in raising quail

Keywords: 1,2,4-triazole derivatives, red blood cells, hemoglobin, leukocytes

УДК 619:616.64/68-085:615.31:[669.85/.86+669.21/.23]-022.532 DOI 10.36016/VM-2023-109-14

ОЦІНКА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НАНОЧАСТИНОК МЕТАЛІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ЗАСОБІВ КОРЕКЦІЇ ПАТОЛОГІЙ СТАТЕВОЇ СИСТЕМИ ТВАРИН

Кошевой В. І., Науменко С. В.

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

Сергієнко В. Р.

Ветеринарна клініка «Ветексперт», Харків, Україна

Актуальною науковою проблемою є пошук засобів для корекції запальних процесів, особливо репродуктивних патологій. У статті узагальнено інформацію сучасних наукових джерел щодо розроблення препаратів з вираженими протизапальними властивостями на основі наночастинок (НЧ) металів, зокрема благородних — Срібла й Золота, що виявляють антимикробну, антиоксидантну дію і сприяють зменшенню запальних процесів за різноманітних патологічних станів, що є науковим підґрунтям для впровадження їх в практику репродуктивної ветеринарної медицини. З іншого боку, обґрунтовано актуальність дослідження протизапальної активності НЧ рідкісноземельних елементів (Гадолінію, Ітрію, Лантану), що мають антибіотичну дію, здатні знешкоджувати токсичні радикали, а отже мають потенційну здатність корегувати деякі ланки патогенезу хвороб статевої системи запального генезу. Використання вищенаведених металів як протизапальних агентів стало можливим завдяки синтезу сполук на їх основі у наноформі, внаслідок переходу у яку вони набувають унікальних властивостей — здатності проникати у клітину, долати гістогемаїтичні бар'єри, мають велику площу поверхні і нижчу токсичність порівняно з

макроергами. Слід наголосити, що прояв протизапальних властивостей залежить від методу отримання НЧ, їх фізико-хімічних характеристик, а тому є необхідність детальних досліджень різноманітних НЧ для деталізації механізмів дії і оцінки фармакологічної активності

Ключові слова: антиоксиданти, антибіотики, благородні метали, рідкісноземельні елементи

Численні типи запалень, викликаних чужорідними патогенами або хімічними речовинами, і мутації, які посилюють інгібітори запалення, обумовлюють потребу в розробці нових засобів з вираженою протизапальною ефективністю [1]. За останнє десятиліття було досягнуто величезного прогресу в тому, щоб зробити комерційно доступними терапевтичні продукти та препарати на основі наночастинок (НЧ) [2–4]. Завдяки вражаючим досягненням у нанотехнологіях було досліджено наноматеріали з унікальними регулюючими властивостями щодо активних форм Оксигену (АФО), щоб керувати тимчасово-просторовою динамічною поведінкою АФО у біологічному середовищі, що сприяє появі терапевтичної методології нового покоління, тобто керованої наноматеріалами еволюції АФО *in vivo* для терапевтичних заходів [5, 6]. Тому, застосування НЧ є перспективним напрямком у розробці засобів протизапальної дії. Зазначимо, що НЧ набули поширеного використання в біомедичній галузі завдяки їх високій здатності проникати всередину клітин, властивостям зв'язування лігандів завдяки високому співвідношенню площі поверхні до об'єму [7–9]. Механістичне дослідження показало наявність протизапальної активності у різних металів і наночастинок оксидів металів, таких як Срібло, Золото тощо [1, 9, 10].

Метою роботи було обґрунтувати застосування наночастинок благородних металів з вираженою протизапальною активністю та оцінити перспективи розроблення лікарських форм на їх основі за корекції патологій статевої системи самців.

Матеріали і методи. Здійснюючи огляд наукової літератури з метою встановлення токсичних ризиків використання металевих наночастинок автори цього дослідження проаналізували результати з наукових баз даних Scopus і PubMed. Доступ до даних і матеріалів наукових статей отримано завдяки ініціативі Research4Life, яка надала науковцям і дослідникам з України вільний доступ до значної кількості наукових журналів.

Результати роботи. Запалення — це рання імунологічна відповідь на чужорідні частинки тканинами, яка підтримується посиленою продукцією прозапальних цитокінів, активацією імунної системи та вивільненням простагландинів та хемотаксичних речовин, таких як фактори комплементу, інтерлейкіни й фактори некрозу пухлин [10–12].

Залежно від способу синтезу НЧ, обраної експериментальної моделі, дози та умов експозиції введення НЧ може мати як позитивний, так і негативний ефект шляхом впливу на клітинні процеси, такі як розвиток оксидативного стресу, ініціація запальної відповіді, дисфункції мітохондрій тощо. З точки зору тканинспецифічних ефектів, місцеве мікрооточення може мати глибокий вплив на те, чи є НЧ безпечною чи шкідливою для клітини. Взаємодія НЧ з протеїнами, що зв'язують метали (цинк, мідь, залізо та кальцій), впливає як на їх структуру, так і на функцію [13].

Серед них наночастинок Срібла мають великі перспективи у вирішенні проблем резистентності мікроорганізмів до антибіотичних засобів й пошуку ефективних протизапальних сполук завдяки їх широкому спектру дії та стійким антимікробним властивостям. Слід наголосити, що хімічний склад поверхні, розмір і форма, впливають на їхню антибактеріальну дію та протизапальну активність, що відіграє важливу роль у розробці препаратів на основі НЧ Срібла [14]. Bhol & Schechter (2007) повідомили про протизапальну активність у щурів, які отримували перорально 40 мг/кг нанокристалічного Срібла та показали значне зменшення запалення товстої кишки [15]. Миші, які отримували НЧ Срібла, показали швидке загоєння ран, що мало дозозалежний ефект. Крім того, було доведено значні антимікробні властивості, зменшення запалення рани та модуляцію цитокінів [16]. Wong et al. (2007) виявили, що НЧ

Срібла здатні знижувати кількість маркерів запалення, можуть пригнічувати запальні процеси на ранніх фазах загоєння ран [17]. Модель контактного дерматиту у свиней показала, що лікування НЧ Срібла значно збільшує апоптоз у запальних клітинах та знижує рівень прозапальних цитокінів, а також знижують набряк і інші клінічні ознаки [18, 19].

Сполуки Золота використовуються як ефективні терапевтичні засоби для лікування деяких запальних захворювань, однак використання даних сполук стало обмеженим через пов'язану високу частоту побічних ефектів. Останні розробки наноматеріалів для терапевтичного застосування з золотовмісними препаратами покращують корисні дії та знижують токсичні властивості цих засобів. Повідомлялося, що нижча токсичність у поєднанні з протизапальними та антиангіогенними ефектами виникає при лікуванні препаратами на основі НЧ Золота [20]. Синтез НЧ Золота на основі куркуміну з подальшим розвитком відповідної зовнішньої корони з використанням ізоніазиду, тирозину або кверцетину дозволяє отримати пероксидазо-подібні властивості залежно від поверхневої корони відповідних наночастинок, внаслідок чого вони виявляються чудовими кандидатами для дії поглинання вільних радикалів. Взаємодія НЧ Золота, що імітують пероксидазу, з еритроцитами і мишачими макрофагами підтвердила їх гемо- і біосумісну природу та протизапальну активність [21]. Di Bella et al. (2021) показали важливі протизапальні властивості застосування НЧ Золота мишам в якості ад'ювантного препарату поряд з антибіотиками при лікуванні сепсису [22]. У комбінованій формі НЧ Золота сприяють зменшенню проявів запалення за цукрового діабету та можуть використовуватися для профілактики ускладнень метаболічного синдрому [23]. Протизапальна активність, антимікробна дія і антиоксидантні властивості НЧ Срібла й Золота узагальнені у таблиці 1.

Таблиця 1 — Основні властивості наночастинок благородних металів та перспективи розробки лікарських форм на їх основі.

Параметри	НЧ на основі Срібла	НЧ на основі Золота
Протизапальні властивості	↑↑↑	↑↑
Антимікробна здатність	↑↑↑	↑
Редокс-активність	↑↑	↑↑
Пропонований спосіб використання та лікарська форма	Ректальне введення за хронічного простатиту у псів у формі гідрогелю	Промивання препуційної порожнини в якості сануючого засобу з метою профілактики баланопоститу

Примітки: ↑↑↑ – виражені властивості; ↑↑ – помірний вплив; ↑ – потребує додаткових досліджень.

Підсумовуючи, зазначимо що потужні антиоксидантні властивості НЧ металів є науковою основою розроблення нових методів лікування з посиленою цілеспрямованою дією. Проте оксидативний стрес є основним несприятливим ефектом НЧ оксидів металів, таких як оксид нікелю, оксид цинку та діоксид титану. Таким чином, НЧ властивий подвійний вплив на клітинний окисно-відновний гомостаз [24, 25]. У сучасних дослідженнях увага науковців зосереджена на вивченні НЧ рідкісноземельних металів (Ітрій, Лантан, Гадоліній) [26]. НЧ Ітрію – багатообіцяючий антиоксидант та протизапальний засіб, ефективно зменшували окислювально-нітрозативний стрес. Крім того, введення НЧ Ітрію також зменшило запальні цитокіни та хемокіни, що призвело до інгібування передачі сигналів фіброзу [27]. З іншого боку, встановлено, що введення наноматриць на основі НЧ Лантану викликало мінімальну індукцію синтезу АФО [28]. НЧ Гадолінію-Ітрію володіють вираженими антиоксидантними властивостями та ефективно знешкоднують токсичні радикали [29]. НЧ ортованадату Гадолінію і Лантану продемонстрували хорошу активність розщеплення ДНК та індукцію дволанцюгових розривів у суперспіральной плазмідній ДНК, обидві НЧ показали активність інгібування біоплівки проти *S. aureus* і знизили життєздатність мікробних клітин. Беручи до уваги результати досліджень токсичності та антимікробної активності, можна припустити, що НЧ Гадолінію є більш перспективними антибактеріальними засобами [30].

Висновки. 1. Наночастинки благородних металів — Срібла й Золота, за рахунок протизапальної активності і антимікробних та антиоксидантних властивостей є перспективними для розробки лікарських форм при лікуванні хвороб репродуктивної системи запального генезу.

2. Враховуючи виражені редокс-властивості наночастинок рідкісноземельних елементів (Гадолінію, Ітрію, Лантану) та їх антибіотичну дію зауважимо, що вони можуть використовуватися як потенційні протизапальні компоненти у лікувально-профілактичних схемах.

Список літератури

1. Agarwal H. et al. Anti-inflammatory mechanism of various metal and metal oxide nanoparticles synthesized using plant extracts: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019. Vol. 109. P. 2561–2572. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.116>.
2. Aleya L., Abdel-Daim M. M. Advances in nanotechnology, nanopollution, nanotoxicology, and nanomedicine. *Environmental Science and Pollution Research International*. 2020. Vol. 27, No 16. P. 18963–18965. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-020-08800-6>.
3. Nair H. B. et al. Delivery of antiinflammatory nutraceuticals by nanoparticles for the prevention and treatment of cancer. *Biochemical Pharmacology*. 2010. Vol. 80, No 12. P. 1833–1843. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.07.021>.
4. Forest V. Experimental and computational nanotoxicology-complementary approaches for nanomaterial hazard assessment. *Nanomaterials*. 2022. Vol. 12, No 8. P. 1346. DOI: <https://doi.org/10.3390/nano12081346>.
5. Yang B., Chen Y., Shi J. Reactive oxygen species (ROS)-based nanomedicine. *Chemical Reviews*. 2019. Vol. 119, No 8. P. 4881–4985. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00626>.
6. Ahmad A., Imran M., Sharma N. Precision nanotoxicology in drug development: current trends and challenges in safety and toxicity implications of customized multifunctional nanocarriers for drug-delivery applications. *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14, No 11. P. 2463. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112463>.
7. Miranda R. R. et al. Proteome-wide analysis reveals molecular pathways affected by AgNP in a ROS-dependent manner. *Nanotoxicology*. 2022. Vol. 16, No 1. P. 73–87. DOI: <https://doi.org/10.1080/17435390.2022.2036844>.
8. Yedgar S., Barshtein G., Gural A. Hemolytic activity of nanoparticles as a marker of their hemocompatibility. *Micromachines*. 2022. Vol. 13, No. 12. P. 2091. DOI: <https://doi.org/10.3390/mi13122091>.
9. Singh A. V. et al. Artificial intelligence and machine learning disciplines with the potential to improve the nanotoxicology and nanomedicine fields: a comprehensive review. *Archives of Toxicology*. 2023. Vol. 97, No 4. P. 963–979. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03471-x>.
10. Zhang X. F. et al. Silver nanoparticles: synthesis, characterization, properties, applications, and therapeutic approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. Vol. 17, No 9. P. 1534. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms17091534>.
11. Eming S. A., Krieg T., Davidson J. M. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2007. Vol. 127, No 3. P. 514–525. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700701>.
12. Broughton G. et al. The basic science of wound healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006. Vol. 117, No 7. P. 12S–34S. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000225430.42531.c2>.
13. Cameron S. J. et al. Nanoparticle effects on stress response pathways and nanoparticle-protein interactions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, No 14. P. 7962. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23147962>.
14. Tang S., Zheng J. Antibacterial activity of silver nanoparticles: structural effects. *Advanced Healthcare Materials*. 2018. Vol. 7, No 13. P. e1701503. DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.201701503>.
15. Bhol K. C., Schechter P. J. Effects of nanocrystalline silver (NPI 32101) in a rat model of ulcerative colitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2007. Vol. 52, No 10. P. 2732–2742. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-006-9738-4>.
16. Tian, J. et al. Topical delivery of silver nanoparticles promotes wound healing. *ChemMedChem*. 2007. Vol. 2, No 1. P. 129–136. DOI: <https://doi.org/10.1002/cmdc.200600171>.
17. Wong C. K. et al. Intracellular signaling mechanisms regulating toll-like receptor-mediated activation of eosinophils. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2007. Vol. 37, No 1. P. 85–96. DOI: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2006-0457OC>.
18. Nadworny P. L. et al. Does nanocrystalline silver have a transferable effect? *Wound Repair and Regeneration*. 2010. Vol. 18, No 2. P. 254–265. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2010.00579.x>.
19. David L. et al. Green synthesis, characterization and anti-inflammatory activity of silver nanoparticles using European black elderberry fruits extract. *Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces*. 2014. Vol. 122. P. 767–777. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.08.018>.
20. Hornos Carneiro M. F., Barbosa F., Jr. Gold nanoparticles: A critical review of therapeutic applications and toxicological aspects. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B, Critical Reviews*. 2016. Vol. 19, No 3-4. P. 129–148. DOI: <https://doi.org/10.1080/10937404.2016.1168762>.
21. Kumawat M. et al. Surface engineered peroxidase-mimicking gold nanoparticles to subside cell inflammation. *Langmuir*. 2022. Vol. 38, No 5. P. 1877–1887. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.1c03088>.
22. Di Bella D. et al. Gold nanoparticles reduce inflammation in cerebral microvessels of mice with sepsis. *Journal of Nanobiotechnology*. 2021. Vol. 19, No 1. P. 52. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-021-00796-6>.

23. Díaz-Pozo P. et al. Gold nanoparticles supported on ceria nanoparticles modulate leukocyte-endothelium cell interactions and inflammation in type 2 diabetes. *Antioxidants*. 2022. Vol. 11, No 11. P. 2297. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11112297>.
24. Koshevoy V. et al. Male infertility: Pathogenetic significance of oxidative stress and antioxidant defence (review). *Scientific Horizons*. 2021. Vol. 24, No 6. P. 107–116. DOI: [https://doi.org/10.48077/sciHor.24\(6\).2021.107-116](https://doi.org/10.48077/sciHor.24(6).2021.107-116).
25. Horie M., Tabei Y. Role of oxidative stress in nanoparticles toxicity. *Free Radical Research*, 2021. Vol. 55, No 4. P. 331–342. DOI: <https://doi.org/10.1080/10715762.2020.1859108>.
26. Koshevoy V. et al. Effect of gadolinium orthovanadate nanoparticles on male rabbits' reproductive performance under oxidative stress. *World's Veterinary Journal*. 2022. Vol. 12, No 3. P. 296–303. DOI: <https://doi.org/10.54203/scil.2022.wvj37>.
27. Khurana A., Saifi M. A., Godugu C. Yttrium oxide nanoparticles attenuate L-arginine induced chronic pancreatitis. *Biological Trace Element Research*. 2023. Vol. 201, No 7. P. 3404–3417. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03446-6>.
28. Vijayan V. et al. Lanthanum oxide nanoparticles reinforced collagen k-carrageenan hydroxyapatite biocomposite as angio-osteogenic biomaterial for in vivo osseointegration and bone repair. *Advanced Biology*, 2023. P. e2300039. DOI: <https://doi.org/10.1002/adbi.202300039>.
29. Maksimchuk P. O. et al. High antioxidant activity of gadolinium-yttrium orthovanadate nanoparticles in cell-free and biological milieu. *Nanotechnology*. 2021. Vol. 33, No 5. P. 055701. DOI: <https://doi.org/10.1088/1361-6528/ac31e5>.
30. Gonca S. et al. Antimicrobial effects of nanostructured rare-earth-based orthovanadates. *Current Microbiology*. 2022. Vol. 79, No 9. P. 254. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00284-022-02947-w>.

ASSESSMENT OF ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF METAL NANOPARTICLES AS POTENTIAL MEANS FOR THE CORRECTION OF PATHOLOGIES ON THE REPRODUCTIVE SYSTEM IN ANIMALS

Koshevoy V. I., Naumenko S. V.

State Biotechnological University, Kharkiv, Ukraine

Serhienko V. R.

Veterinary Clinic "Vetekspert", Kharkiv, Ukraine

An urgent scientific problem is the search for means to correct inflammatory processes, especially reproductive pathologies. The article summarizes information from modern scientific sources regarding the development of drugs with pronounced anti-inflammatory properties based on nanoparticles (NPs) of metals, in particular noble ones – Silver and Gold, which exhibit antimicrobial and antioxidant effects and contribute to the reduction of inflammatory processes in various pathological conditions, which is the scientific basis for their introduction into the practice of reproductive veterinary medicine. On the other hand, the relevance of the study of the anti-inflammatory activity of NPs of rare earth elements (gadolinium, yttrium, lanthanum), which have an antibiotic effect, are able to neutralize toxic radicals, and therefore have a potential ability to correct some links in the pathogenesis of diseases of the reproductive system of inflammatory origin, is substantiated. The use of the above-mentioned metals as anti-inflammatory agents became possible due to the synthesis of compounds based on them in nanoform, as a result of the transition into which they acquire unique properties – the ability to penetrate the cell, overcome histohematic barriers, have a large surface area and lower toxicity compared to macroergs. It should be noted that the manifestation of anti-inflammatory properties depends on the method of obtaining NPs, their physicochemical characteristics, and therefore there is a need for detailed studies of various NPs to detail the mechanisms of action and assess pharmacological activity

Keywords: *antioxidants, antibiotics, precious metals, rare earth elements*