

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

# ВЛИЯНИЕ ВОДОРАСТВОРИМОЙ СТАБИЛИЗИРОВАННОЙ ФОРМЫ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА НА СОДЕРЖАНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ОРГАНАХ КРЫС ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ НИКЕЛЕМ В НАНОФОРМЕ

А.А. Шумакова<sup>1</sup>, А.И. Колобанов<sup>1</sup>, В.А. Шипелин<sup>1,2</sup>,  
М.А. Ананян<sup>3</sup>, И.В. Гмошинский<sup>1\*</sup>, С.А. Хотимченко<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»,  
Российская Федерация, 109240, Москва, Устьинский проезд 2/14

<sup>2</sup>Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова,  
Российская Федерация, 115093, Москва, Стремянный пер., д.36

<sup>3</sup>ООО «Продвинутые технологии»,  
Российская Федерация, 119334, Москва, ул. Бардина, д.4., корп.1

<sup>4</sup>Первый московский медицинский университет им. И.М. Сеченова,  
Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

**РЕЗЮМЕ.** Использование биологически-активных веществ пищи в специализированных пищевых продуктах представляет интерес в диетотерапии профессиональных заболеваний, обусловленных интоксикацией тяжелыми металлами. Дигидрокверцетин (3,5,7,3',4'-пентагидрокси-флаванон, таксифолин, ДГК) обладает мощным антиоксидантным и антитоксическим действием.

**Цель работы** – изучение влияния ДГК на уровни микроэлементов в органах крыс в условиях интоксикации наночастицами никеля (Ni НЧ).

**Материалы и методы.** Крысы Wistar получали в течение 92 суток с потребляемым рационом Ni НЧ со средними диаметрами 53,7±2,9 нм (Ni НЧ1) и 70,9±3,3 нм (Ni НЧ2) в дозе 10 мг/кг массы тела (м.т.) Ni и водорастворимую стабилизированную форму ДГК «Таксифолин-аква» с питьевой водой в дозе 23 мг/кг м.т. В печени, почках, гонадах и головном мозге методом ICP-MS определяли содержание Ni, а также 26 химических элементов, включая эссенциальные (Ca, Co, Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Se, Zn), токсичные (Al, As, Be, Ba, Cd, Pb, Sr, Tl) и с невыясненной функцией (Ag, B, Ce, Cs, Ga, Gd, La, Rb, V).

**Результаты.** Потребление ДГК приводило к снижению накопления Ni в печени крыс, получавших Ni НЧ 1. В головном мозге отмечалось снижение до фоновых значений накопления Ni у крыс, получавших Ni НЧ2 вместе с ДГК. Из числа элементов, уровни которых превосходили предел количественного определения, в печени ДГК приводил к достоверному снижению Al, As, B, Ba, Sr, V и повышению Pb у крыс, затравленных Ni НЧ1, к снижению Ba, Sr и V при введении Ni НЧ2. В почках ДГК вызывал снижение As, B, Pb и V при возрастании Ba при затравке Ni НЧ1, снижение B и V при затравке Ni НЧ2. В головном мозге ДГК приводил к снижению бионакопления B и Co и возрастанию – Pb при потреблении Ni НЧ1, снижению Al, B, Ba и Co при затравке Ni НЧ2.

**Выводы.** Дигидрокверцетин оказал разнонаправленные влияния на микроэлементный гомеостаз крыс, получавших Ni НЧ, включая такие положительные эффекты, как нормализация уровня Ni в головном мозге и снижение бионакопления отдельных токсичных элементов – Al, As, Ba и V.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** наночастицы, никель, дигидрокверцетин, крысы, токсичность, бионакопление, микроэлементы.

\* Адрес для переписки:  
Гмошинский Иван Всеволодович  
E-mail gmosh@ion.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Использование минорных биологически-активных веществ пищи (БАВ) в качестве компонентов специализированных диетических профилактических и лечебных пищевых продуктов представляет большой интерес, в том числе в диетотерапии профессиональных заболеваний, обусловленных интоксикацией тяжелыми металлами. Наличие у БАВ полифенольной природы мощных антиоксидантных свойств в сочетании со способностью образовывать прочные хелатные комплексы с ионами различных химических элементов позволяет рассчитывать на наличие у них детоксицирующих свойств, проявляющихся при поступлении в организм тяжелых металлов, вредное действие которых связано с прооксидантными эффектами и подавлением активности критически важных ферментативных систем (Borowska et al., 2018).

Один из представителей группы биофлавоноидов – дигидрокверцетин (3,5,7,3',4'-пентагидрокси-флаванон, таксифолин, далее – ДГК), впервые выделенный из древесины сибирской лиственницы, обладает мощным антиоксидантным и антиоксическим действием (Das et al., 2021), при этом сам он малотоксичен (Орлова и др., 2021). Пищевой применение ДГК, выделенного из природного сырья, сдерживается тем обстоятельством, что этот биофлавоноид очень малорастворим в воде и, вследствие этого, ограниченно биодоступен. Однако с помощью нанотехнологий стало возможным получение водорастворимых форм ДГК, более удобных для использования в составе пищевой продукции (Зинченко и др., 2011). В настоящее время в России зарегистрированы и производятся в качестве биологически активной добавки (БАД) к пище несколько водорастворимых форма ДГК. Рассматриваются перспективы использования данной БАД в профилактическом и лечебном питании при заболеваниях, патогенетически связанных с развитием окислительного стресса. Так, в исследовании (Gmshinski et al., 2023) авторы оценили в эксперименте профилактический потенциал данной формы ДГК на модели подострой интоксикации крыс металлическим никелем в наноформе. Как известно, токсическое действие многих тяжелых металлов, в том числе в форме наночастиц, в значительной степени опосредуется их дерегулирующим действием на минеральный гомеостаз организма (Benetti et al., 2014; Wang et al., 2021).

Цель исследования – оценка влияния добавки водорастворимой стабилизированной формы ДГК на биораспределение и бионакопление микроэлементов в органах и тканях крыс, подвергшихся пероральной заправке наночастицами металлического никеля (Ni НЧ), являющихся актуальными загрязнителями окружающей среды и некоторых видов пищевой продукции (Gmshinski, Khotimchenko, 2021).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Исследуемые наноматериалы.** В работе использованы два препарата наночастиц никеля (Ni НЧ), производства Nanostructured, Amorphous Materials Inc. (США) с артикулами 0282HW и 0283HW и заявленными производителем размерами первичных НЧ металлического Ni – 20 и 40 нм (далее обозначаемые как Ni НЧ1 и Ni НЧ2 соответственно). Как показало исследование методом трансмиссионной электронной микроскопии, средний диаметр частиц Ni составил ( $M \pm m$ )  $53,7 \pm 2,9$  и  $70,9 \pm 3,3$  нм в двух препаратах соответственно, частицы имели сферическую форму и содержали по данным энергодисперсионной спектроскопии более 99% Ni (Shipelin et al., 2022).

Содержание частиц с диаметром менее 50 нм различалось в двух препаратах более чем в 2 раза, составляя 55,5 и 24,0% от общего количества. Содержание в Ni НЧ примесей, согласно информации производителя, составило (в процентах, в расчете на массу частиц):  $C \leq 0,180$  (Ni НЧ1) и  $\leq 0,08$  (Ni НЧ2),  $Fe \leq 0,008$  (Ni НЧ1) и  $0,08$  (Ni НЧ2),  $Na \leq 0,0002$ ,  $Pb \leq 0,006$  (Ni НЧ1) и  $\leq 0,001$  (Ni НЧ2),  $As \leq 0,001$ ,  $Cu \leq 0,01$ ,  $Mn \leq 0,02$ .

Перед введением в рационы животных оба препарата НЧ Ni диспергировали в водной суспензии ультразвуком 10–15 мин при частоте 44 кГц и удельной мощности  $2 \text{ Вт/см}^3$  с охлаждением льдом.

**Препарат ДГК.** Для введения животным использовали водорастворимую стабилизированную форму ДГК «Таксифолин-аква» производства ООО «Продвинутые технологии», Россия (Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.003036.07.18). Содержание действующего начала (ДГК) согласно анализу методом ВЭЖХ (Руководство Р.4.1.1672-2003) в продукции составляет 3 мг/мл. Продукт содержит разрешенные пищевые добавки поливинилпирролидон Е1201 и сорбат калия Е202.

### **Животные и экспериментальные рационы.**

В эксперименте использовали самцов крыс Wistar, полученных из питомника «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России». Работу выполняли в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики и международными рекомендациями по гуманному обращению с животными и согласно МУ 1.2.2520-09 «Токсиколого-гигиеническая оценка безопасности наноматериалов». Дизайн исследования одобрен Комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», протокол № 7 от 17.09.2021.

Были сформированы 5 групп крыс по 8 особей в каждой. Исходная масса тела (м.т.) в 5 группах не различалась ( $p > 0,1$ , однофакторный ANOVA тест). На протяжении 92 суток животные получали сбалансированный полусинтетический рацион по AIN-93M с незначительными модификациями (Shipelin et al., 2022) и воду для питья в неограниченных количествах. Среднее расчетное потребление Ni животными с указанным базовым рационом составляло 0,03 мг/кг м.т.

Крысам 1-й группы (контрольной) в рацион и питьевую воду ничего не добавляли. В рацион крыс 2-й и 4-й групп вводили, начиная с 1-го дня эксперимента, Ni НЧ1 и Ni НЧ2 соответственно, в расчетном количестве (исходя из массы потребляемого рациона) 10 мг/кг м.т./сутки. Крысы 3-й и 5-й групп получали рацион с теми же добавками Ni НЧ, что и группы 2-я и 4-я соответственно; дополнительно в их питьевую воду вносили водорастворимую стабилизированную форму ДГК в расчетной дозе 23 мг/кг м.т. в расчете на безводный ДГК. Для поддержания постоянства суточной дозы Ni и ДГК массу потребляемого корма и объем выпитой жидкости регистрировали ежедневно, корректируя при необходимости количество добавляемых препаратов. Средняя концентрация ДГК в питьевой воде у крыс 4-й и 5-й групп составляла на протяжении эксперимента 0,4 мг/мл.

Животных выводили из эксперимента на 93-е сутки после 16-часового голодания путем декапитации под эфирной анестезией. Органы (печень, почки, гонады, головной мозг) отбирали стерильными хирургическими инструментами из нержавеющей стали, определяли их массу на электронных весах с погрешностью  $\pm 1$  мг и помещали в контейнеры из полиэтилена высокой чистоты. Образцы хранили до анализа при температуре  $-20$  °C.

**Анализ содержания химических элементов в органах животных.** Содержание в образцах тканей Ni, а также 26 других химических элементов, включая эссенциальные (Ca, Co, Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Se, Zn), токсичные (Al, As, Be, Ba, Cd, Pb, Sr, Tl) и элементы с недостаточно установленной функций (Ag, B, Ce, Cs, Ga, Gd, La, Rb, V), определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP-MS) на приборе серии 7700x («Agilent Technologies», Япония). Минерализацию биологических образцов выполняли под действием концентрированной азотной кислоты и концентрированной перекиси водорода в соотношении 5:1 в автоматизированной микроволновой системе пробоподготовки «TOPWA-VE» («Analytic Jena», Германия). В целях валидации метода анализа использовали определение элементного состава международного стандарта ткани свиной печени (Ministry of Commerce of China, China; Beijing, 2018); результаты представлены ранее (Shumakova et al., 2022).

**Статистическая обработка данных.** В целях повышения стабильности и сходимости результата предварительно проводили исключение грубых погрешностей (выпадающих результатов измерений) согласно критерию Граббса по ГОСТ Р 8.736-2011. Число исключаемых значений не превышало одного в каждой группе. После этого проводили расчет выборочного среднего  $M$ , стандартной среднеквадратической ошибки  $m$ .

Достоверность парных различий между группами устанавливали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия принимали за достоверные при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для расчетов использовали пакет программ SPSS 20.0.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Как показал анализ, содержание во всех органах животных всех групп таких элементов, как Be, Cs, Ce, Gd и La оказалось ниже предела количественного определения (LOQ) методом ICP-MS (5 мкг/кг влажной массы ткани), ввиду чего данные об их содержании далее не рассматривались. В случае Ag, Cd, Ga и Pb их уровни ниже LOQ отмечены в отдельных органах части групп животных. Результаты анализа, полученные для остальных элементов, были количественными. Содержание химических элементов (кроме Ni) в органах крыс контрольной группы, выраженное в микрограммах или миллиграммах на килограмм влажной массы ткани, представлено в табл. 1.

Таблица 1. Содержание элементов в тканях крыс контрольной группы  
(в расчете на влажную массу ткани)

Элемент, ед. изм.	Орган			
	Печень (N=8)	Почки (N=8)	Гонады (N=8)	Головной мозг (N=8)
Ag, мкг/кг	7,6±1,3	10,5±0,6	<LOQ*	<LOQ
Al, мг/кг	0,88±0,045	0,72±0,05	0,36±0,05	0,39±0,02
As, мг/кг	0,12±0,02	0,085±0,008	0,034±0,004	0,039±0,002
B, мг/кг	0,43±0,09	0,33±0,03	0,34±0,05	0,111±0,006
Ba, мкг/кг	75±4	83±5	12±1	19±1
Ca, мг/кг	336±8	825±23	496±11	637±24
Cd, мкг/кг	13±1	27±2	<LOQ	<LOQ
Co, мкг/кг	22±1	210±20	10,2±0,3	11,0±0,2
Cr, мг/кг	0,51±0,01	0,43±0,02	0,158±0,006	0,43±0,01
Cu, мг/кг	11,8±0,3	32,4±4,3	4,41±0,08	6,14±0,15
Ga, мкг/кг	<LOQ	6,4±0,4	<LOQ	5,3±0,1
Fe, мг/кг	285±15	291±10	224±7	221±5
Mg, мг/кг	616±15	540±7	389±4	400±3
Mn, мг/кг	8,3±0,2	6,3±0,4	1,01±0,03	1,32±0,03
Pb, мкг/кг	8,5±0,9	14,0±1,0	<LOQ	7,1±0,7
Rb, мг/кг	8,6±0,2	4,7±0,3	4,40±0,05	2,07±0,04
Se, мг/кг	3,0±0,1	4,8±0,3	2,55±0,05	0,57±0,01
Sr, мг/кг	0,45±0,02	0,61±0,03	71±2	0,12±0,01
V, мкг/кг	50±2	180±20	40±5	–
Zn, мг/кг	74±2	68±2	76±1	39±2

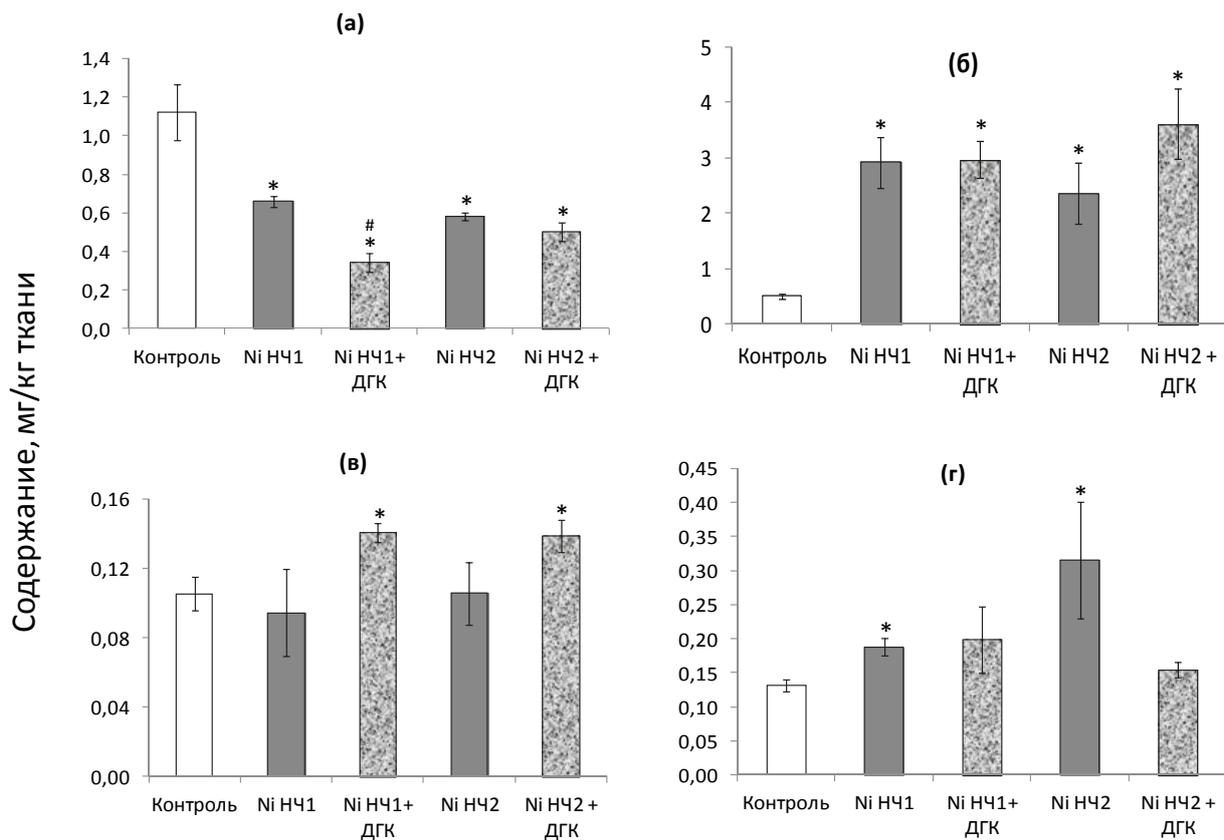
Примечание: \* – ниже предела количественного определения (LOQ), 5 мкг/кг влажной массы ткани.

Как показало определение содержания Ni в органах крыс, получавших оба препарата Ni НЧ (рис. 1), его повышенное по сравнению с контролем накопление наблюдалось в почках и головном мозге, тогда как в печени содержание Ni у животных, получавших наноматериал, было парадоксальным образом снижено, а в гонадах достоверные изменения отсутствовали.

Отсутствие накопления Ni в двух последних органах может быть, предположительно, связано с тем, что уже то количество этого элемента, которое поступало с базовым рационом, было спо-

собно вызывать насыщение всех сайтов связывания Ni в клетках, причем на фоне общей интоксикации организма металлом могла происходить активизация механизмов его выведения, в том числе за счет экскреции почками с мочой.

При этом потребление животными ДГК приводило к дальнейшему достоверному снижению накопления Ni в печени крыс, получавших Ni НЧ1 (рис. 1,а), тогда как в гонадах эффект оказался противоположным – накопление Ni из обоих препаратов НЧ под действием ДГК возрастало (рис. 1,б).



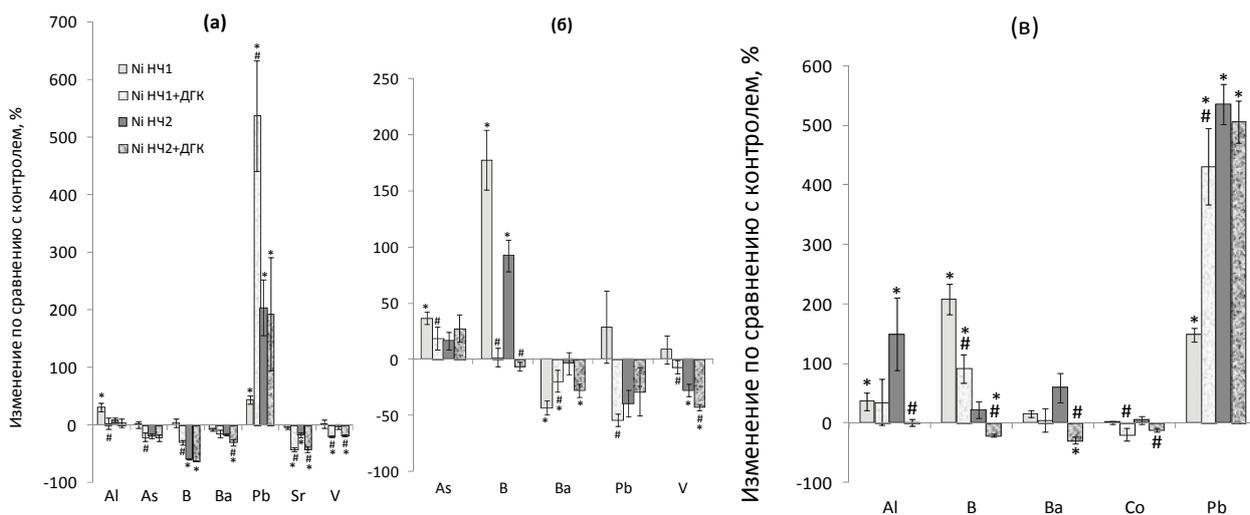
**Рис. 1.** Содержание никеля в печени (а), почках (б), гонадах (в) и головном мозге (г) крыс, получавших Ni HЧ1, Ni HЧ2 и добавку ДГК

По оси ординат – содержание Ni, мг/кг влажной массы ткани,  $M \pm s.e.m$ ;

\* – различие с животными контрольной группы достоверно;

# – различие с животными, не получавшими ДГК, достоверно;

$p < 0,05$ ; U-критерий Манна–Уитни; численность групп – по 8 животных



**Рис. 2.** Влияние ДГК на бионакопление химических элементов в органах крыс, затравленных Ni HЧ1 и Ni HЧ2:

а – печень; б – почки; в – головной мозг;

\* – различие с животными контрольной группы достоверно;

# – различие с животными, не получавшими ДГК, достоверно;

$p < 0,05$ ; U-критерий Манна–Уитни; численность групп – по 8 животных

В головном мозге отмечались признаки снижения накопления Ni до фоновых (контрольных) значений у крыс, получавших Ni НЧ2 вместе с ДГК (рис. 1,з).

При оценке влияния потребления крысами ДГК на накопление в органах химических элементов, поступавших в составе экспериментальных рационов в фоновых количествах, учитывали только статистически достоверные эффекты ( $p < 0,05$ ). Помимо этого, во внимание не принимали значения, изменения которых по сравнению с контролем составляли менее 20%, что соответствует нормативной погрешности анализа методом ICP-MS. С учетом этих ограничений, в печени крыс, получавших добавку ДГК, на фоне введения Ni НЧ отмечены достоверные изменения в накоплении семи элементов (рис. 2,а). А именно, у крыс, затравленных Ni НЧ1, ДГК приводил к достоверному снижению уровней Al, As, B, Ba, Sr, V и повышению Pb.

На фоне введения Ni НЧ2 добавка ДГК приводила к снижению содержания в печени Ba, Sr и V, без существенного влияния на остальные элементы. В почках крыс (рис. 2,б), получавших Ni НЧ1, потребление ДГК приводило к снижению содержания As, B, Pb и V при относительном возрастании уровня Ba. На фоне затравки Ni НЧ2 ДГК вызывал достоверное снижение содержания в почках B и V при отсутствии достоверных изменений в уровнях остальных указанных элементов. Изучение содержания микроэлементов в гонадах (рис. 2,в) не выявило достоверных влияний со стороны потребления ДГК, за исключением увеличения бионакопления Al и Co у крыс, затравленных Ni НЧ1.

Количественная оценка бионакопления Pb в гонадах была невозможна, поскольку фоновое содержание этого элемента в контрольной группе оказалось ниже LOQ. В головном мозге крыс (рис. 2,з), получавших Ni НЧ1, потребление ДГК вызывало снижение бионакопления B и Co и возрастание Pb, тогда как у животных, затравленных Ni НЧ2, ДГК вызывал снижение аккумуляции Al, B, Ba и Co без значимого влияния на остальные элементы. Воздействие Ni НЧ на бионакопление химических элементов, поступающих в организм животных с диетой в фоновых количествах, может рассматриваться как проявление нанометалломных эффектов, определяемых способностью этих НЧ проникать через биологические барьеры, а также избирательным высвобождением из них ионов Ni<sup>++</sup> в биологиче-

ском окружении (Magaye, Zhao, 2012). Значимую роль во влиянии Ni НЧ на элементный гомеостаз может играть изменение под их действием окислительно-восстановительного баланса клетки (Katsnelson et al., 2015) и экспрессии ряда генов, в том числе генов металлозависимых белков (Ping et al., 2004). Существенно, что эти эффекты не проявлялись или проявлялись иначе у животных, затравленных растворимой в желудке солью – основным карбонатом никеля (данные представлены в отдельной публикации). К наиболее неблагоприятным последствиям экспонирования организма Ni НЧ следует отнести усиление бионакопления Ni в головном мозге и почках, Al в головном мозге и Pb в ряде органов.

Закономерна постановка вопроса о возможности управлять этими эффектами и, по возможности, минимизировать их с использованием профилактического питания, в том числе включающего добавки БАВ – антиоксидантов и комплексообразователей, в частности, таких как ДГК.

Как показали проведенные исследования, введение ДГК в рацион крыс, затравленных Ni НЧ, оказало разнонаправленные влияния на микроэлементный гомеостаз. В качестве безусловно положительных эффектов следует рассматривать нормализацию уровня Ni в головном мозге крыс, затравленных Ni НЧ2, а также выявленное в ряде случаев снижение бионакопления в органах токсичных элементов Al (кроме гонад), As, Ba и V. С другой стороны, ДГК не способствовал отмене вызванного наночастицей никеля усиленного накопления Pb в печени и головном мозге.

В литературе вопросы влияния ДГК на минеральный гомеостаз изучены в настоящее время недостаточно. Имеются данные о способности этого БАВ ослаблять проявления интоксикации ионами кадмия и кобальта (Algefare, 2022; Tanoglu et al., 2022). С другой стороны, известна способность кверцетина – близкого химического аналога ДГК, подавлять токсическое действие никеля и алюминия на головной мозг и печень (Liu et al., 2015; Sharma et al., 2016). Выявленный нами ранее эффект подавления под действием кверцетина накопления в организме крыс ванадия (Shumakova et al., 2021) может быть соотнесен с хелатирующими свойствами в отношении ионов, содержащих данный элемент (Roy et al., 2018).

Таким образом, выявленные в эксперименте воздействия водорастворимой формы ДГК на микроэлементный гомеостаз на фоне интоксикации никелем в наночастице являются неоднознач-

ными. Возможное подавление бионакопления элемента алюминия, в частности в головном мозге, под влиянием ДГК суживают дальнейшего исследования в аспекте возможного детоксицирующего действия этого БАВ в профилактике последствий экспозиции данным нейротоксичным элементом. Для этого необходимы дополнительные исследования у животных, получающих заправку алюминием в субтоксических дозах (Alasfar, Isaifan, 2021). С другой стороны, к использованию продуктов, обогащенных ДГК, в условиях повышенного риска свинцовой интоксикации следует относиться с определенной осторожностью.

Вопросы взаимодействия никеля (в том числе в наноформе) и свинца при их совместном поступлении в организм и под влиянием БАВ,

обладающих комплексообразующим действием, требуют дальнейшего изучения.

Оценку микроэлементного статуса организма рекомендуется включить в протокол доклинических и клинических испытаний диетической лечебной и профилактической продукции, обогащенной полифенольными соединениями.

#### **Источник финансирования**

Работа проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований (тема Минобрнауки России № FGMF-2019-0057).

#### **Конфликт интересов**

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов при проведении исследования.

### **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- Зинченко В.П., Ким Ю.А., Тараховский Ю.С., Бронников Г.Е. Биологическая активность водорастворимых наноструктур дигидрокверцетина с циклодекстринами. *Биофизика*. 2011; 56(3): 433–438 [Zinchenko V.P., Kim Yu.A., Tarahovskiy Yu.S., Bronnikov G.E. Biological activity of water-soluble nanostructures of dihydroquercetin with cyclodextrins. *Biofizika*. 2011; 56(3): 433–438 (in Russian)].
- Орлова С.В., Татаринов В.В., Никитина Е.А., Шеремета А.В., Ивлев В.А., Васильев В.Г., и др. К вопросам биодоступности и безопасности дигидрокверцетина (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2021; 55(11): 3–8 [Orlova S.V., Tatarinov V.V., Nikitina E.A., Sheremeta A.V., Ivlev V.A., Vasil'yev V.G., et al. On the issues of bioavailability and safety of dihydroquercetin (review). *Khimiko-farmaceuticheskij zhurnal*. 2021; 55(11): 3–8 (in Russian)].
- Alasfar R.H., Isaifan R.J. Aluminum environmental pollution: the silent killer. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021; 28(33): 44587–44597.
- Algefare A.I. Renoprotective and oxidative stress-modulating effects of taxifolin against cadmium-induced nephrotoxicity in mice. *Life (Basel)*. 2022; 12(8): 1150.
- Benetti F., Bregoli L., Olivato I., Sabbioni E. Effects of metal(loid)-based nanomaterials on essential element homeostasis: the central role of nanometallomics for nanotoxicology. *Metallomics*. 2014; 6(4): 729–747.
- Borowska S., Brzoska M.M., Tomczyk M. Complexation of bioelements and toxic metals by polyphenolic compounds - implications for health. *Curr Drug Targets*. 2018; 19(14): 612–1638.
- Das A., Baidya R., Chakraborty T., Samanta A.K., Roy S. Pharmacological basis and new insights of taxifolin: A comprehensive review. *Biomed Pharmacother*. 2021; 142: 112004.
- Gmshinski I.V., Ananyan M.A., Shipelin V.A., Riger N.A., Trushina E.N., Mustafina O.K., et al. Effect of dihydroquercetin supplementation on the toxic properties of nickel nanoparticles in the experiment. *Foods and raw materials*. 2023; 2 (принято к печати).
- Gmshinski I.V., Khotimchenko S.A. Assessing risks caused by nickel-containing nanomaterials: hazard characterization *in vivo*. *Health Risk Analysis*. 2021; 3: 162–176.
- Katsnelson B., Privalova L., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Loginova N.V., Minigalieva I.A., et al. Some inferences from *in vivo* experiments with metal and metal oxide nanoparticles: the pulmonary phagocytosis response, subchronic systemic toxicity and genotoxicity, regulatory proposals, searching for bioprotectors, a self-overview. *Int. J. Nanomed*. 2015; 10: 3013–3029.
- Liu C.M., Ma J.Q., Xie W.R., Liu S.S., Feng Z.J., Zheng G.H. Quercetin protects mouse liver against nickel-induced DNA methylation and inflammation associated with the Nrf2/HO-1 and p38/STAT1/NF- $\kappa$ B pathway. *Food Chem Toxicol*. 2015; 82: 19–26.
- Magaye R., Zhao J. Recent progress in studies of metallic nickel and nickel-based nanoparticles' genotoxicity and carcinogenicity. *Environ. Toxicol. Pharmacol*. 2012; 34(3): 644–650.
- Ping L., Ke Z., Benqiong X., Qun W. Effect of metal ions on the activity of the catalytic domain of calcineurin. *Biomaterials*. 2004; 17(2): 157–165.
- Roy S., Banerjee S., Chakraborty T. Vanadium quercetin complex attenuates mammary cancer by regulating the P53, Akt/mTOR pathway and downregulates cellular proliferation correlated with increased apoptotic events. *Biomaterials*. 2018; 31(4): 647–671.
- Sharma D.R., Wani W.Y., Sunkaria A., Kandimalla R.J., Sharma R.K., Verma D., et al. Quercetin attenuates neuronal death against aluminum-induced neurodegeneration in the rat hippocampus. *Neuroscience*. 2016; 324: 163–176.
- Shipelin V.A., Shumakova A.A., Trushina E.N., Mustafina O.K., Masyutin A.G., Kolobanov A.I., et al. Peroral toxicological assessment of two-dimensional forms of nickel nanoparticles sized between 20 and 120 nm. *Nanomaterials (Basel)*. 2022; 12(19): 3523.

Shumakova A.A., Shipelin V.A., Leontyeva E.V., Gmshinski I.V. Effect of resveratrol, l-carnitine, and aromatic amino acid supplements on the trace element content in the organs of mice with dietary-induced obesity. *Biol. Trace Elem. Res.* 2022; 200: 281–297.

Shumakova A.A., Shipelin V.A., Trusov N.V., Gmshinski IV. Content of essential and toxic trace elements in organs of obese Wistar and Zucker leprfa rats receiving quercetin. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2021; 64: 126687.

Tanoğlu C., Ersoy A., Çoban T.A., Yazıcı G.N., Mammadov R., Süleyman B. The effect of taxifolin on oxidative sciatic nerve damage induced by cobalt chloride in rats: a biochemical and histopathological evaluation. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars).* 2022; 82(3): 254–262.

Wang L., Zhao J., Cui L., Li Y.F., Li B., Chen C. Comparative nanometallomics as a new tool for nanosafety evaluation. *Metallomics.* 2021; 13(4): mfab013.

## INFLUENCE OF THE WATER-SOLUBLE STABILIZED FORM OF DIHYDROQUERCETIN ON THE CONTENT OF TRACE ELEMENTS IN THE ORGANS OF RATS POISONED WITH THE NANOFORM OF NICKEL

**A.A. Shumakova<sup>1</sup>, A.I. Kolobanov<sup>1</sup>, V.A. Shipelin<sup>1,2</sup>,  
M.A. Ananyan<sup>3</sup>, I.V. Gmshinski<sup>1\*</sup>, S.A. Khotimchenko<sup>1,4</sup>**

<sup>1</sup> Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology,  
2/14 Ust'insky proezd, Moscow, 109240, Russia

<sup>2</sup> Advanced Technologies Ltd,  
4 Bardina ul., Moscow, 119334, Russia

<sup>3</sup> Plekhanov Russian University of Economics,  
36 Stremyanny per., Moscow, 115093, Russia

<sup>4</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),  
8 str.2 Trubetskaya ul, Moscow, 119991, Russia

**ABSTRACT.** The use of biologically active substances in specialized food products is of interest in the dietary therapy of occupational diseases caused by heavy metal intoxication. Dihydroquercetin (3,5,7,3',4'-pentahydroxyflavanone, taxifolin, DHQ) has a powerful antioxidant and antitoxic effect.

**The aim** of the work was to study the influence of DHQ on the levels of trace elements in the organs of rats under intoxication with nickel nanoparticles (Ni NPs).

**Materials and Methods.** Wistar rats received Ni NPs with average diameters of  $53.7 \pm 2.9$  nm (Ni NP1) and  $70.9 \pm 3.3$  nm (Ni NP2) at a dose of 10 mg/kg of body weight (b.w.) for Ni and a water-soluble stabilized form of DHQ "Taxifolin-aqua" with drinking water at a dose of 23 mg/kg b.w. The content of Ni, as well as 26 chemical elements, including essential (Ca, Co, Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Se, Zn), toxic (Al, As, Be, Ba, Cd, Pb, Sr, Tl) and with an unexplained function (Ag, B, Ce, Cs, Ga, Gd, La, Rb, V) was measured by ICP-MS in the liver, kidney, gonads and brain.

**Results.** DHQ intake led to a decrease in Ni accumulation in the liver of rats treated with Ni NP 1. In the brain, there was a decrease to baseline Ni accumulation in rats treated with Ni NP 2 together with DHQ. Among the elements, the levels of which exceeded the limit of quantitative determination, in the liver DHQ led to a significant decrease in Al, As, B, Ba, Sr, V and an increase in lead (Pb) in rats exposed to Ni NP1, to a decrease in Ba, Sr and V at introduction of Ni NP2. In the kidneys, DHQ caused a decrease in As, B, Pb, and V with an increase in Ba upon Ni NP1 administration, and a decrease in B and V upon Ni NP2. In the brain, DHA led to a decrease in the bioaccumulation of B and Co and an increase in Pb with the consumption of Ni NP1, a decrease in Al, B, Ba, and Co with Ni NP2.

**Conclusion.** DHQ had multidirectional effects on the trace element homeostasis of rats treated with Ni NPs, including such positive effects as the normalization of the level of Ni in the brain and a decrease in the bioaccumulation of certain toxic elements - Al, As, Ba, and V.

**KEYWORDS:** nanoparticles, nickel, dihydroquercetin, rats, toxicity, bioaccumulation, trace elements.