

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2017

УДК 615.033

DOI:10.23888/PAVLOVJ20172193-201

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЦИНКА
В УСЛОВИЯХ ЭНТЕРАЛЬНОГО И ВНУТРИСОСУДИСТОГО ВВЕДЕНИЯ
НАНОФОРМЫ ГИДРОКСИДА ЦИНКА**

С.Л. Ларин, А.Р. Звягинцева, А.А. Хабаров, Е.В. Будко, Е.Б. Артюшкова

Курский государственный медицинский университет,
ул. К. Маркса, 3, 305041, г. Курск, Российская Федерация

В экспериментах *in vivo* на кроликах изучены фармакокинетические свойства Zn^{2+} при введении наночастиц гидроксида цинка (2-3 нм), полученных золь-гель методом. В качестве соединения-сравнения был избран растворимый сульфат цинка. Количественное определение цинка в плазме крови было выполнено методом атомно-абсорбционной спектроскопии с предварительной пробоподготовкой методом «мокрого» озоления. Рассчитаны фармакокинетические параметры после однократного энтерального введения (10, 50 и 100 мг/кг) и однократного внутривенного введения (10, 50 и 100 мг/кг). Установлено, что наночастицы гидроксида цинка обладают высокой абсолютной биодоступностью – $33,01 \pm 3,55\%$, $45,15 \pm 3,68\%$ и $43,18 \pm 2,71\%$ соответственно для доз 10, 50 и 100 мг/кг при энтеральном введении.

Ключевые слова: гидроксид цинка, наночастицы, фармакокинетика, биодоступность.

**EXPERIMENTAL PHARMACOKINETIC STUDY OF ZINC
WHEN ZINC HYDROXIDE NANOFORM IS ADMINISTERED ENTERALY
AND INTRAVASCULARY**

S.L. Larin, A.R. Zvyagintseva, A.A. Khabarov, E.V. Budko, E.B. Artushkova

Kursk State Medical University,
K. Marx str., 3, 305041, Kursk, Russian Federation

In vivo experiments on rabbits studied pharmacokinetic properties of Zn^{2+} under administration of zinc hydroxide nanoparticles (2-3 nm) that were obtained by sol-gel method. Soluble zinc sulfate was selected as a comparison compound. Measurement of plasma Zn^{2+} levels was carried out by atomic absorption spectrometry with preliminary sample preparation method by wet ashing. Pharmacokinetic parameters were calculated after single enteral administration (doses – 10, 50 and 100 mg/kg) and single intravenous injection (doses – 10, 50 and 100 mg/kg). Absolute bioavailability for nanoparticles was found to have high values – $33,01 \pm 3,55\%$, $45,15 \pm 3,68\%$ and $43,18 \pm 2,71\%$ for 10, 50 and 100 mg/kg enteral administration respectively.

Keywords: zinc, nanoparticles, pharmacokinetics, biological availability.

Среди большинства эссенциальных микроэлементов, наиболее важную роль в регуляции гомеостаза организма человека играет цинк [1]. Значительное влияние объясняется структурной и каталитической ролью более чем 3000 цинкзависимых энзимов. Мировой уровень смертности, сопряженной с микроэлементами составляет 6% [2], а количество людей, страдающих от гипоцинкозов составляет более 1,1 млрд [3]. Клинические проявления недостатка Zn отражаются в комплексном нарушении работы иммунной, нервной и пищеварительной систем.

Важным шагом является коррекция недостаточного уровня цинка в организме, которая проводится, в основном, с использованием сульфата и оксида цинка, включенных в поливитаминные и минеральные комплексы [4]. Биологическая доступность таких препаратов невысока, поэтому актуальной задачей является поиск новых источников цинка, обладающих повышенными параметрами биодоступности.

С развитием технологий диспергирования растет интерес к изучению биологического отклика измельченных до наноразмеров (10^{-9} м) соединений. Результаты фармакокинетических и биофармацевтических исследований, проведенных для наноразмерных препаратов оксида цинка, свидетельствуют о более высоких параметрах биодоступности наночастиц по сравнению с сульфатом цинка [5-7].

Нами был получен наноразмерный препарат – гидроксид цинка, который обладает повышенными параметрами биологической активности в предварительных экспериментах на тест-культуре хлебопекарных дрожжей [8], а также при энтеральном введении крысам [9]. Исследование взаимодействия между организмом и новым лекарственным средством, фармакокинетики, а также установление связей между дозами и эффектом, является важной задачей современной фармакологии.

Цель исследования

Изучение фармакокинетических свойств наночастиц гидроксида цинка у кроликов после их однократного энтерального и

внутривенного введения и определение абсолютной биодоступности.

Материалы и методы

Наночастицы гидроксида цинка получали золь-гель методом, путем реакции между ацетатом цинка (ХЧ) и гидроксидом лития при пониженной температуре в среде абсолютного этанола (масс. доля 99,95%) [10]. Полученный после центрифугирования гелеобразный гидроксид цинка исследовали методом малоуглового рентгеновского рассеяния для анализа распределения по размерам на энергодисперсионном рентгенофлуоресцентном спектрометре EDX-800HS (Shimadzu, Япония) с использованием позиционно чувствительного детектора. Было определено, что частицы обладают размером 2-3 нм [10].

Эксперименты выполнены на 96 кроликах-самцах Шиншилла массой 4200-4430 г, на базе НИИ Экспериментальной медицины при ФБГОУ ВО Курский государственный медицинский университет. Животные содержались в пластиковых клетках, при контролируемых условиях микроклимата ($t=22-24^{\circ}\text{C}$, влажность 50-70%), был организован искусственный 12-часовой световой день. Перед началом манипуляций кролики были подвергнуты акклиматизации в течение 10 суток. За 12 часов до начала эксперимента животных лишали пищи, предоставляя доступ к питьевой, профильтрованной воде в количестве *ad libitum*.

Фармакокинетику наночастиц гидроксида цинка изучали после введения соединения энтерально и внутривенно в дозах 10, 50 и 100 мг/кг в пересчете на цинк. В качестве соединения-сравнения был избран сульфат цинка, фармакокинетические свойства которого, были исследованы в тех же условиях. Внутривенное введение исследуемых препаратов производилось в форме суспензии в изотоническом растворе хлорида натрия. Внутрижелудочное введение наночастиц гидроксида цинка производилось в форме суспензии в деионизированной воде через зонд. Исследование было проведено в соответствии с требованиями главы 57 Руковод-

дства по проведению доклинических исследований лекарственных средств [11].

Забор крови проводили в дискретные промежутки времени: для энтерального введения – 0; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 6; 8; 10; 12; 16; 24 ч, для внутрисосудистого введения – 0; 0,016; 0,15; 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 4; 6; 12 ч. Образцы помещались в пробирки, обработанные литий-гепарином и центрифугировались при 3000 об/мин в течение 15 минут для отделения плазмы.

Предварительную пробоподготовку к количественному определению цинка проводили методом минерализации в хлорной кислоте (72,4%) при 190-210°C с доокислением перекисью водорода (36%). Прозрачный минерализат упаривался до влажных солей, после чего растворялся в деионизированной воде и анализировался методом атомно-абсорбционной спектрометрии на спектрометре СПЕКТР-5-4 (АО «СОЮЗЦВЕТМЕТАВТОМАТИКА», номер в государственном реестре средств измерения 13743-04). Перед началом работы производилась калибровка методом абсолютной градуировки с использованием ГСО ионов цинка (ООО ЦСОВВ, Россия, номер в реестре 8053-94) в диапазоне концентраций 0,0005 – 1,0 мг/дм³.

Для характеристики статистических показателей рассчитывали среднюю арифметическую, стандартное квадратичное отклонение средней арифметической (Sd), стандартную ошибку средней арифметической (m), коэффициент вариации (CV%). Математические расчеты и построение графиков реализовывалось при помощи программного обеспечения Origin Pro 9.2 (OriginLab, США) и Excel 14 (Microsoft, США).

Результаты и их обсуждение

Фармакокинетические кривые наночастиц гидроксида цинка после энтерального введения представлены на рисунке 1, а соответствующие им фармакокинетические параметры в таблице 1.

Основные фармакокинетические показатели рассчитывали модельно-независимым методом: AUC_{0-t} (ч×мкг/мл) – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время», $AUMC$ (ч²×мкг/мл) – площадь под кривой «произведение времени на концентрацию фармакологического средства» ($t \times C$), Cl_T (мл/ч) – общий клиренс, MRT (ч) – среднее время пребывания соединения в организме, C_{max} (мкг/мл) – максимальная концентрация цинка в плазме животных, T_{max} (ч) – время достижения

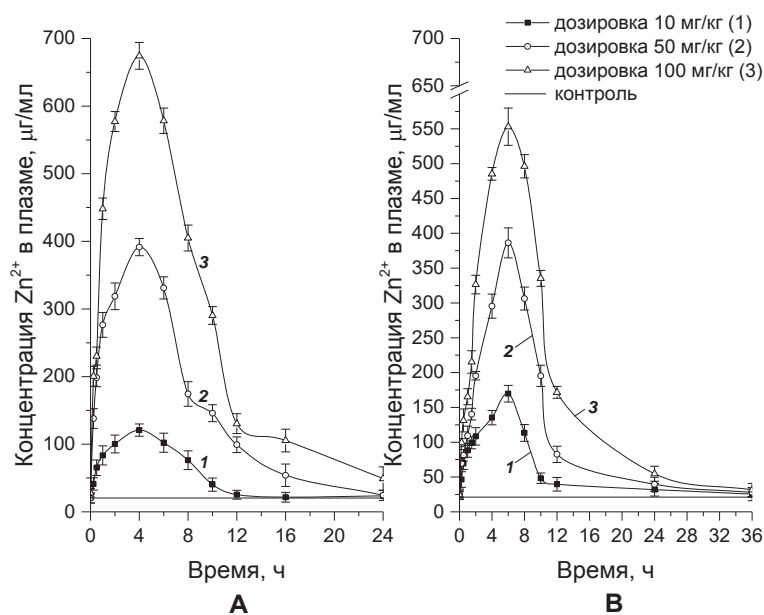


Рис. 1. Фармакокинетические кривые гидроксида (А) и сульфата цинка (В) при их энтеральном введении в дозах 10 (1), 50 (2) и 100 (3) мг/кг

Таблица 1

**Параметры фармакокинетики гидроксида и сульфата цинка
после однократного энтерального введения**

Параметры	Однократное энтеральное введение наноформы гидроксида цинка			Однократное энтеральное введение растворимого сульфата цинка		
	доза, мг/кг			доза, мг/кг		
	10	50	100	10	50	100
AUC _{0-∞} , ч×мкг/мл	1041,95±41,89	3581,48±59,42	6431,29±58,79	1269,68±56,58	3550,33±45,30	6061,00±55,73
AUMC, ч ² ×мкг/мл	1246,41±34,07	3814,43±101,07	6768,75±145,35	1482,27±68,24	3766,19±41,70	6349,63±103,54
Cl _T , мл/ч	9,61 ± 0,38	13,96 ± 0,23	15,55 ± 0,14	7,89 ± 0,35	14,09 ± 0,18	16,50 ± 0,15
MRT, ч	1,19 ± 0,05	1,07 ± 0,03	1,05 ± 0,02	1,17 ± 0,08	1,06 ± 0,01	1,03 ± 0,02
C _{max} , мкг/мл	120,82±9,08	391,49±12,69	674,29±19,86	169,67±12,01	386,22±21,51	553,05±26,77
T _{max} , ч	4	4	4	6	6	6
T _{1/2} , ч	5,02 ± 0,12	5,21 ± 0,15	5,11 ± 0,09	5,59 ± 0,17	5,51 ± 0,33	5,59 ± 0,27
C _{max} /AUC, 1/ч	0,12 ± 0,01	0,11 ± 0,01	0,10 ± 0,01	0,13 ± 0,01	0,11 ± 0,01	0,09 ± 0,01
F _a , %	33,01±3,55	45,15 ± 3,68	43,18 ± 2,71	32,92 ± 2,30	44,43 ± 4,60	38,96 ± 1,87

Примечание: $\bar{X} \pm Sd$, n=6 (в группе)

максимальной концентрации в плазме, T_{1/2} (ч) – период времени, за который концентрация соединения в плазме снижается вдвое, C_{max}/AUC (1/ч) – параметр, характеризующий скорость всасывания в системный кровоток.

Время достижения максимальной концентрации Zn²⁺ в плазме после введения наноформы гидроксида цинка было определено, как 4 часа, что по сравнению с соединением-сравнением сульфатом цинка быстрее – 6 часов. Максимальная концентрация цинк-ионов в плазме после введения испытуемых соединений достоверно (p<0,05) выше для сульфата цинка, чем для наноформы при дозировке 10 мг/кг (169,67±12,01 мкг/мл и 120,82±9,08 мкг/мл соответственно), при дозировке 50 мг/кг не имеет статистических различий (386,22±10,38 и 391,49±12,69 мкг/мл) и при 100 мг/кг выше (p<0,05) для наночастиц гидроксида цинка (674,29±19,86 мкг/мл и 553,05±26,77 мкг/мл).

Процесс всасывания цинка при введении растворимой формы начинается в проксимальном отделе тонкого кишечника, где на границе щеточной каймы происходит его связывание с глобулином и альбумином, с последующим переносом в системный кровоток [12]. Механизм абсорбции цинка при введении малораство-

римой формы может проходить различно – либо с полным растворением введенной формы в желудочном соке с последующим всасыванием характерным для растворимых форм, либо с частичным растворением, когда часть введенной формы попадает в тонкий кишечник в неизменном виде и способна проникать в системный кровоток в виде частиц в силу своего малого размера [5, 13]. При введении малых доз (10 и 50 мг/кг) наночастиц гидроксида цинка происходит практически полное растворение в желудочном соке, о чем свидетельствуют меньшие значения максимальной концентрации наноформы по сравнению с растворенной формой сульфата цинка. При введении более высоких доз (100 мг/кг) могут наблюдаться трудности при растворении наноформы в желудочном соке, которые обусловлены ее пространственным строением (наночастицы гидроксида цинка представляют собой коллоидную частицу, окруженную оболочкой из стабилизирующих противоионов), вследствие чего наночастицы могут проникать в тонкий кишечник в неизменном виде. Такой характер всасывания объясняет более быстрое время достижения максимальной концентрации наноформы в плазме крови – проникновение в системный кровоток в виде частиц, ис-

ключает время, затраченное на связывание ионов цинка с белками. Кроме того, часть цинка, перешедшего в растворенную форму, обуславливает более медленный спад после достижения максимальной концентрации.

Для определения параметров абсолютной биодоступности были изучены фармакокинетические параметры в условиях внутрисосудистого введения. На основании фармакокинетических кривых были рассчитаны фармакокинетические параметры, которые представлены в таблице 2.

Таблица 2

Параметры фармакокинетики гидроксида и сульфата цинка после однократного внутривенного введения

Параметры	Однократная инъекция наноформы гидроксида цинка			Однократная инъекция сульфата цинка		
	доза, мг/кг			доза, мг/кг		
	10	50	100	10	50	100
AUC _{0-t} , ч×мкг/мл	31,23 ± 3,85	80,43 ± 7,09	150,31 ± 8,75	38,67 ± 2,28	80,57 ± 7,79	155,90 ± 10,43
AUMC, ч ² ×мкг/мл	35,89±4,19	84,18±8,75	150,48±8,35	40,28 ± 2,88	82,16±7,27	156,74±10,43
Cl _T , мл/ч	324,11 ± 38,76	625,79 ± 55,96	667,17 ± 38,63	259,37 ± 15,62	625,27 ± 58,64	643,11 ± 35,94
MRT, ч	1,16 ± 0,19	1,05 ± 0,06	1,00 ± 0,05	1,04 ± 0,09	1,02 ± 0,06	1,01 ± 0,08
C _{max} , мкг/мл	115,92 ± 4,51	264,74 ± 6,09	400,64±17,36	178,29±10,77	382,76 ± 7,27	593,27 ± 12,70
T _{max} , ч	0,016	0,016	0,016	0,016	0,016	0,016
T _{1/2} , ч	0,40 ± 0,08	0,43 ± 0,08	0,40 ± 0,03	0,13 ± 0,01	0,14 ± 0,02	0,14 ± 0,01
C _{max} /AUC, 1/ч	3,76 ± 0,51	3,31 ± 0,33	2,83 ± 0,34	4,53 ± 0,44	4,79 ± 0,45	4,04 ± 0,52

Примечание: $\bar{X} \pm Sd$, n=6 (в группе)

Время достижения максимальной концентрации в плазме при внутривенном введении составляет 0,016 ч (1 мин.) вне зависимости от введенной дозы и типа соединения. Значения максимальной концентрации ионов цинка в плазме при энтеральном введении достоверно (p<0,05) выше для дозировок 50 и 100 мг/кг, чем при внутривенном (рис. 2).

Более низкий уровень концентрации Zn²⁺ в плазме крови может быть объяснен способностью наночастиц к адсорбции на поверхности форменных элементов крови (в частности, эритроцитов), что согласуется с известными литературными данными [14]. Поскольку определение концентрации цинка проводилось в плазме, то данный уровень (рис. 3) может демонстрировать долю распределения наноформы цинка гидроксида между эритроцитами и плазмой. В группе, где вводился растворимый сульфат цинка статистически значимых различий между концентрацией цинка в плазме при различных путях введения не наблюдается. Способность к на-

коплению наночастиц гидроксида цинка в эритроцитарной массе также была отмечена нами в экспериментах на крысах [5], где была обнаружена более высокая концентрация цинка, чем в плазме крови.

На основании данных площади под фармакокинетической кривой была определена относительная биодоступность (f_a) (рис. 3). Для полученной нами наноформы гидроксида цинка значения составили 33,01±3,55, 45,15±3,68 и 43,18±2,71% соответственно для трех дозировок. Эти же параметры для соединения сравнения – сульфата цинка рассчитаны как 32,92±2,30, 44,43±4,60 и 38,96±1,87%. Отсутствие статистически значимых различий между значениями абсолютной биодоступности при дозировках 10 и 50 мг/кг объясняется механизмом всасывания по типу растворимого соединения (полное растворение в желудочном соке), а увеличение параметра f_a для наноформы при увеличении дозировки до 100 мг/кг отражает изменение механизма – происходит всасывание не растворившихся в желудочном соке наночастиц в неизменном виде.

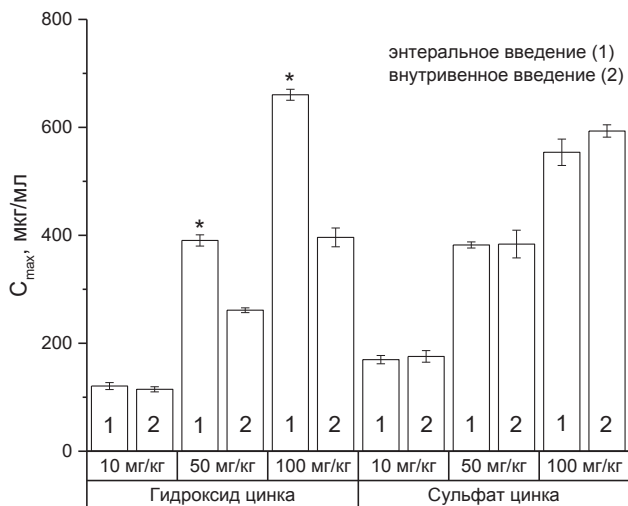


Рис. 2. Максимальная концентрация ионов цинка в плазме для наноформы гидроксида цинка и растворимого сульфата цинка после введения энтерально (1) и внутривенно (2) при трех уровнях дозы 10, 50 и 100 мг/кг. ($\bar{X} \pm SD$, $p=0,05$, * – различия статистически значимы)

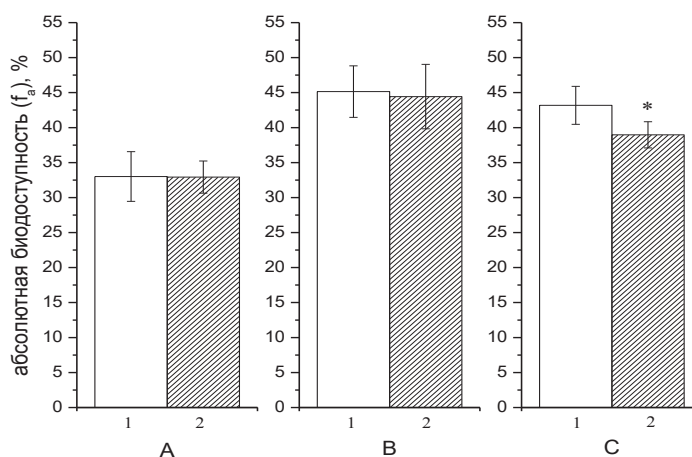


Рис. 3. Абсолютная биодоступность для наноформы гидроксида цинка (1) и для растворимого соединения-сравнения сульфата цинка (2) после введения энтерально в дозировке 10 (А), 50 (В) и 100 (С) мг/кг. ($\bar{X} \pm SD$, $p=0,05$, * – различия статистически значимы)

Выводы

1. Определены основные параметры фармакокинетики цинка при введении его в наноформе гидроксида цинка, а также в форме растворимого сульфата цинка (соединение-сравнения).

2. Максимальная концентрация ионов цинка в плазме крови при внутривенном введении наноформы гидроксида достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем при энтеральном введении и составляет $264,74 \pm 6,09$ и

$391,49 \pm 12,69$ мкг/мл для дозировки 50 мг/кг, $400,64 \pm 17,36$ и $674,29 \pm 19,86$ мкг/мл для дозы 100 мг/кг, что свидетельствует об отличиях в механизме распределения наночастиц между эритроцитарной массой и плазмой по сравнению с растворимым соединением.

3. Определены параметры абсолютной биодоступности для наноформы гидроксида цинка при энтеральном введении, которые составили $33,01 \pm 3,55$, $45,15 \pm 3,68$ и $43,18 \pm 2,71\%$ соответственно для доз 10,

50 и 100 мг/кг.

4. При энтеральном введении наноформы наблюдается более быстрое время

наступления максимальной концентрации ионов цинка в крови (4 ч), чем при введении соединения-сравнения (6 ч).

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Сальникова Е.В. Цинк – эссенциальный микроэлемент (обзор) // Вестник ОГУ. 2012. №10. С. 170-172.

2. Kumssa D.B., Joy E.J.M., Ander E.L., Watts M.J., Young S.D., Walker S. et al. Dietary calcium and zinc deficiency risks are decreasing but remain prevalent // Scientific reports. 2015. Vol. 5. P. 1-11. doi: 10.1038/srep10974.

3. Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D., Danaei G., Shibuya K., Adair-Rohani H. et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analyses for the Global Burden of Disease Study // The Lancet. 2012. Vol. 380, №9859. P. 2224-2260. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8.

4. Халиуллина С.В. Клиническое значение дефицита цинка в организме ребенка (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6, №3. С. 72-78.

5. Kim M.K., Lee J-A., Jo M-R., Choi S-J. Bioavailability of silica, titanium dioxide, and zinc oxide nanoparticles in rats // Journal of nanoscience and nanotechnology. 2016. Vol. 16, №6. P. 6580-6586. doi: 10.1166/jnn.2016.12350.

6. Baek M., Chung H.E., Yu J., Lee J.A., Kim T.H., Oh J.M. et al. Pharmacokinetics, tissue distribution, and excretion of zinc oxide nanoparticles // International Journal of Nanomedicine. 2012. Vol. 7. P. 3081-3097. doi: 10.2147/IJN.S32593.

7. Котенко К.В., Беляев И.К., Бузулуков Ю.П., Бушманов А.Ю., Демин В.Ф., Жорова Е.С. и др. Экспериментальное исследование биокинетики наночастиц оксида цинка у крыс после однократного перорального введения с использованием технологии меченых атомов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2011. Т. 56, №2. С. 5-10.

8. Ларин С.Л., Будко Е.В., Хабаров А.А. Влияние разноразмерных соединений цинка на подъемную силу тест-культуры *Saccharomyces cerevisiae* // Международный научно-исследовательский журнал. 2016. Т. 47, №5. С. 180-185. doi: 10.18454/IRJ.2016.47.129.

9. Ларин С.Л., Будко Е.В., Хабаров А.А., Липатов В.А., Звягинцева А.Р. Экспериментальное исследование динамики накопления цинка при внутрижелудочном введении наночастиц $Zn(OH)_2$ и микрочастиц ZnO // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2016. №3. С. 100-106. doi: 10.21626/vestnik/2016-3/15.

10. Будко Е.В., Хабаров А.А., Ларин С.Л. Синтез и характеристика малоразмерных соединений цинка для коррекции гипоцинкозов // Перспективные материалы. 2016. №3. С. 41-46.

11. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. 944 с.

12. Krebs N.F. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract // The Journal of nutrition. 2000. Vol. 130, №5. P. 1374S-1377S.

13. Song W., Zhang J., Guo J., Zhang J., Ding F., Li L., Sun Z. Role of the dissolved zinc ion and reactive oxygen species in cytotoxicity of ZnO nanoparticles // Toxicology Letters. 2010. Vol. 199, №3. P. 389-397. doi: 10.1016/j.toxlet.2010.10.003.

14. Šimundić M., Drašler B., Šuštar V., Zupanc J., Štukelj R., Makovec D. et al. Effect of engineered TiO_2 and ZnO nanoparticles on erythrocytes, platelet-rich plasma and giant unilamellar phospholipid vesicles // BMC Veterinary Research. 2013. Vol. 9, №7. P. 1-13. doi: 10.1186/1746-6148-9-7.

References

1. Sal'nikova EV. Tsink – essential'nyu mikroelement (obzor) [Zinc – essential trace elements (review)]. *Vestnik OGU*

[*Bulletin of OGU*]. 2012; 10: 170-172. (in Russian)

2. Kumssa DB, Joy EJM, Ander EL, Watts MJ, Young SD, Walker Set al. Dietary calcium and zinc deficiency risks are decreasing but remain prevalent. *Scientific reports*. 2015; 5: 1-11.

3. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analyses for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2012; 380 (9859): 2224-2260.

4. Khaliullina SV. Klinicheskoye znachenie defitsita tsinka v organizme rebenka (obzor literatury) [Clinical significance of zinc deficiency in the child (literature review)]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* [*The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*]. 2013; 6 (3): 72-78. (in Russian)

5. Kim MK, Lee J-A, Jo M-R, Choi S-J. Bioavailability of silica, titanium dioxide, and zinc oxide nanoparticles in rats. *Journal of nanoscience and nanotechnology*. 2016; 16 (6): 6580-6586.

6. Baek M, Chung HE, Yu J, Lee JA, Kim TH, Oh JM et al. Pharmacokinetics, tissue distribution, and excretion of zinc oxide nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*. 2012; 7: 3081-3097.

7. Kotenko KV, Belyayev IK, Buzulukov YuP, Bushmanov AYU, Demin VF, Zhorova ES et al. Eksperimental'noye issledovaniye biokinetiki nanochastits oksida tsinka u krysov posle odnokratnogo peroral'nogo vvedeniya s ispol'zovaniyem tekhnologii mechenykh atomov [Experimental Study of Zinc Oxide-labelled Nanoparticles Biokinetics in Rats after Single Oral Administration]. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'* [*Medical Radiology and Radiation Safety*]. 2011; 56 (2): 5-10. (in Russian)

8. Larin SL, Budko EV, Khabarov AA. Vliyaniye raznorazmnykh soyedineniy tsinka

na pod'yemnyuyu silu test-kul'tury *Saccharomyces cerevisiae* [Effect of different sized zinc compounds on the lifting force of the test culture *Saccharomyces cerevisiae*]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal* [*International Research Journal*]. 2016; 47 (5-5): 180-185. (in Russian)

9. Larin SL, Budko EV, Khabarov AA, Lipatov VA, Zvyagintseva AR. Eksperimental'noye issledovaniye dinamiki nakopleniya tsinka pri vnutrizheludochnom vvedenii nanochastits $Zn(OH)_2$ i mikrochastits ZnO [Experimental study of zinc accumulation dynamics in intragastric administration of $Zn(OH)_2$ nanoparticles and ZnO microparticles]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'ye»* [*Kursk scientific and practical bulletin «Man and his health»*]. 2016; 3: 100-106. (in Russian)

10. Budko EV, Khabarov AA, Larin SL. Sintez i kharakteristika malorazmnykh soyedineniy tsinka dlya korrektsii gipotsinkozov [Synthesis and characterization of small-sized zinc compounds for hypozincoses correction]. *Perspektivnyye materialy* [*Journal of Advanced Materials*]. 2016; 3: 41-46. (in Russian)

11. Mironov AN. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya* [Guidelines for conducting pre-clinical trials of medicinal products.]. Moscow: Grif and K; 2012; 1. 944 p. (in Russian)

12. Krebs NF. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *The Journal of nutrition*. 2000; 130 (5): 1374S-1377S.

13. Song W, Zhang J, Guo J, Zhang J, Ding F, Li L, Sun Z. Role of the dissolved zinc ion and reactive oxygen species in cytotoxicity of ZnO nanoparticles. *Toxicology Letters*. 2010; 199 (3): 389-397.

14. Šimundić M, Drašler B, Šuštar V, Zupanc J, Štukelj R, Makovec D et al. Effect of engineered TiO_2 and ZnO nanoparticles on erythrocytes, platelet-rich plasma and giant unilamellar phospholipid vesicles. *BMC Veterinary Research*. 2013; 9 (7): 1-13.

Ларин С.Л. – аспирант кафедры общей и биорганической химии, ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. г. Курск.

E-mail: sergeilarin.kursk@gmail.com

Звягинцева А.Р. – аспирант кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. г. Курск.

Хабаров А.А. – д.фарм.н., профессор кафедры общей и биорганической химии, ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. г. Курск.

Будко Е.В. – д.фарм.н., проф., зав. кафедрой общей и биорганической химии, ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. г. Курск.

Артюшкова Е.Б. – д.б.н., проф., директор НИИ Экологической медицины, ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. г. Курск.