

PACS numbers: 81.16.Fg, 87.16.dm, 87.19.Ff, 87.19.lt, 87.19.R-, 87.19.xn, 87.85.G-

Вплив C₆₀-фуллеренів на рівень флюктуацій максимальної сили скорочення *musculus gastrocnemius* щурів за хронічної інтоксикації гліфосатом

О. М. Абрамчук¹, Д. М. Ноздренко², І. І. Бардадим²,
О. В. Кропива¹, К. І. Богуцька², Ю. І. Прилуцький²

¹Волинський національний університет імені Лесі Українки,
просп. Волі, 13,
43025 Луцьк, Україна

²Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
вул. Володимирська, 64/13,
01601 Київ, Україна

Проаналізовано зміну рівня флюктуаційних коливань на фазі утримання максимальної сили у 10 послідовних безрелаксаційних скороченнях *musculus gastrocnemius* щурів за хронічної інтоксикації гліфосатом упродовж 15, 30 і 45 діб. Як терапевтичний засіб, використано щоденне пероральне введення C₆₀-фуллеренів у дозі 1 мг/кг ваги тварини упродовж тривалості експерименту. Використання C₆₀-фуллеренів як потужних антиоксидантів виявило значне зменшення вищевказаного біомеханічного маркера дисфункції м'яза; позитивний ефект склав від $35 \pm 2\%$ до $70 \pm 4\%$ порівняно з контролем. Одержані результати вказують на перспективність використання водорозчинних C₆₀-фуллеренів для відновлення скоротливої активності *musculus gastrocnemius* на тлі хронічної інтоксикації гліфосатом.

The change in the level of fluctuation vibrations in the phase of maintaining maximum force in 10 consecutive non-relaxation contractions of the *musculus gastrocnemius* of rats with chronic glyphosate intoxication for 15, 30 and 45 days is analysed. As a therapeutic agent, oral administration of C₆₀ fullerenes at a dose of 1 mg/kg of animal weight is used daily throughout the experiment. The use of C₆₀ fullerenes as powerful antioxidants reveals a significant decrease in the above-mentioned biomechanical marker of muscle dysfunction; the positive effect is from $35 \pm 2\%$ to $70 \pm 4\%$ compared to control. The results obtained indicate the prospects for the usage of water-soluble C₆₀ fullerenes for restoring contractile activity of the *musculus gastrocnemius* against the background of chronic glyphosate intoxication.

Ключові слова: C₆₀-фуллерен, *musculus gastrocnemius*, гліфосат, сила скорочення.

Key words: C₆₀ fullerene, *musculus gastrocnemius*, glyphosate, contraction force.

(Отримано 25 квітня 2025 р.)

1. ВСТУП

Аналіза даних щодо можливих патологічних станів або порушень фізіологічних функцій органів і тканин живих організмів за широкого використання пестицидів у сільському господарстві мають важливе значення для сучасної біомедицини. Застосування аграріями пестицидів на основі гліфосату зросло майже у 20 разів відтоді, як у 1996 році було дозволено використання генетично модифікованих культур, стійких до гліфосату [1]. Наразі вони становлять понад 60% світових запасів [2]. Таким чином, гліфосат залишається найбільш широко застосовуваним пестицидом упродовж останніх десятиліть.

Гліфосат використовують навіть за кілька днів до збору врожаю, внаслідок чого фіксується його високий вміст у зібраних продовольчих культурах [3]. Оскільки гліфосат має помірну стійкість і рухливість, його вміст також зростає у поверхневих і підземних водах, що збільшує потенційні шляхи отруєння тварин і людей [4]. Більшість препаратів на основі гліфосату, особливо для домашніх господарств, містять відносно низькі його концентрації і тому ризик гострої інтоксикації є мінімальним [5]. Однак хронічне потрапляння гліфосату в організм викликає негативні (патологічні) наслідки, які потребують системної аналізи [6].

Механізми токсичності препаратів на основі гліфосату доволі складні. Вважають, що одним з головних чинників виникнення патологічних станів за його хронічного застосування є окисний стрес [7].

Лікування отруень гліфосатом відбувається симптоматично і є довготривалим [8, 9]. І, нарешті, результати досліджень [10, 11] також свідчать про те, що гліфосат викликає патологічні зміни у структурі та функціонуванні м'язової тканини.

Біосумісні, нетоксичні та водорозчинні C₆₀-фуллерени [12, 13] здатні ефективно захоплювати й інактивувати вільні радикали у системах *in vitro* та *in vivo* [14]. У попередніх роботах [15, 16] показано, що застосування C₆₀-фуллеренів за ініціації м'язових патологій різної генези веде до значних позитивних терапевтичних ефектів. З огляду на те, що отруєння сполуками гліфосату

викликає летальність до 20% і наразі відсутній ефективний антитоксин до нього, метою цієї роботи було оцінити терапевтичну дію C₆₀-фуллеренів як потужних антиоксидантів на розвиток патологічних станів у скелетному м'язі щурів, спричинених хронічною інтоксикацією гліфосатом.

2. ОБ'ЄКТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. МЕТОДИКА ЕКСПЕРИМЕНТУ

Для одержання водного розчину C₆₀-фуллеренів (C₆₀-ФВР) був використаний метод, заснований на переведенні цих вуглецевих наноструктур з толуолу у воду за дії ультразвуку [17]. Одержаний C₆₀-ФВР є типовим колоїдом, що містить як поодинокі молекули C₆₀ ($\cong 0,7$ нм), так і їхні наноагрегати розміром у 1,2–100 нм [18].

Експерименти проводили на 30 щурах-самцях лінії Wistar віком у 2 місяці вагою у 150 ± 5 г. Протокол дослідження з урахуванням наявних біоетичних норм і наукових стандартів щодо проведення наукового дослідження із залученням лабораторних тварин був затверджений Комітетом з біоетики наукових досліджень Київського національного університету імені Тараса Шевченка (протокол від 30 липня 2024 року № 4).

Анестезію тварин здійснювали внутрішньочеревинним введенням золетилу (40 мг/кг).

У дистальній частині *musculus gastrocnemius* щура упоперек перерізували сухожильну частину, яку приєднували до датчиків мірювання сили тензOMETричної установки. Стимуляцію відповідних еферентів здійснювали через платинові електроди електричними імпульсами тривалістю у 2 мс. Контроль зовнішнього навантаження на м'яз здійснювали за допомогою системи механостимуляторів [19].

Гліфосат упродовж 15, 30 і 45 діб у дозі 100 мкг/кг ваги тварини вводили перорально за допомогою металевого катетера. Тваринам контрольної групи вводили еквівалентний об'єм дистильованої води. C₆₀-ФВР у дозі 1 мг/кг ваги тварини вводили перорально відразу після застосування пестициду. Обрана доза ґрунтується на експериментально встановлених даних, які виявили високу позитивну терапевтичну дію C₆₀-фуллеренів на моделях *in vivo* [13, 14].

Статистичну обробку результатів мірювання проводили методами варіаційної статистики за допомогою програмного забезпечення Origin 9.4. Дані представлено як середнє значення \pm SEM для кожної групи. Відмінності між експериментальними групами було виявлено за допомогою однофакторної дисперсійної аналізи (ANOVA) з подальшим тестом множинного порівняння Бонферроні. Значущими вважалися значення ймовірності $p < 0,05$.

3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Одним з головних чинників, що визначає неспроможність м'яза виконувати точномірні позиційні рухи, є рівень флюктуаційних коливань на фазі утримання максимальної сили його скорочення [20]. Показано, що за отруєння важкими металами [21] та пестицидами [22] цей біомеханічний маркер має тенденцію до зростання, сприяючи таким чином виникненню треморних реакцій активного м'яза.

На рисунку 1 представлено механограми силової відповіді 10 послідовних безрелаксаційних скорочень *musculus gastrocnemius* після 15, 30 і 45 діб вживання гліфосату та гліфосату разом із С₆₀-ФВР.

На 15 добу хронічного введення гліфосату рівень флюктуаційних коливань зростав від $0,24 \pm 0,01$ Н на першому скороченні до $0,29 \pm 0,01$ Н на десятому (у контролі — $0,22 \pm 0,01$ Н). Використання С₆₀-ФВР зменшувало ці значення до $0,22 \pm 0,01$ Н і $0,26 \pm 0,01$ Н відповідно. Отже, позитивний ефект склав $(35-40) \pm 2\%$ порівняно з групою *гліфосат* (рис. 2).

Після 30 діб хронічного вживання гліфосату рівень флюктуаційних коливань істотно збільшувався і складав $0,26 \pm 0,01$ Н на першому скороченні та $0,34 \pm 0,02$ Н на десятому. Використання

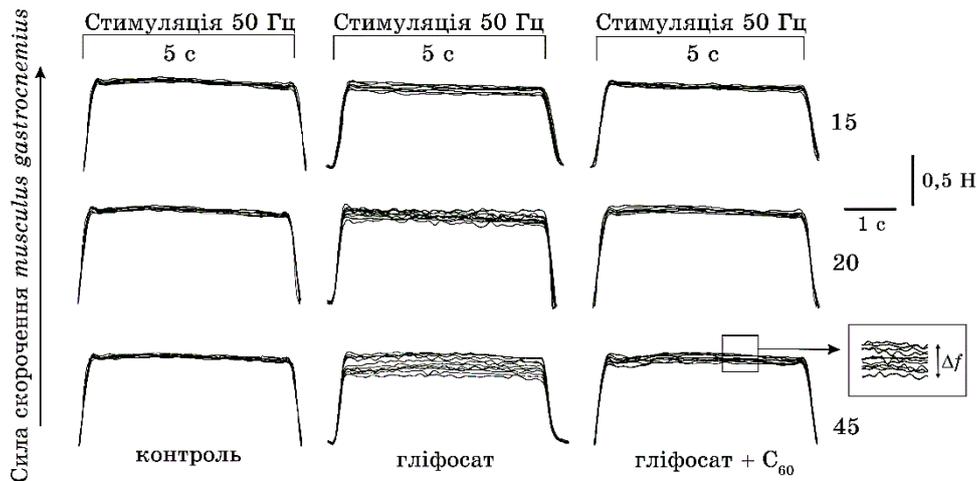


Рис. 1. Криві генерації сили 10 послідовних безрелаксаційних скорочень *musculus gastrocnemius* щурів, викликані стимуляційним пулом частотою у 50 Гц, у контролі, після хронічної інтоксикації гліфосатом і вживання гліфосату разом із С₆₀-ФВР (гліфосат + С₆₀) упродовж 15, 30 і 45 діб; Δf — рівень флюктуаційних коливань на фазі утримання максимальної сили скорочення м'яза.¹

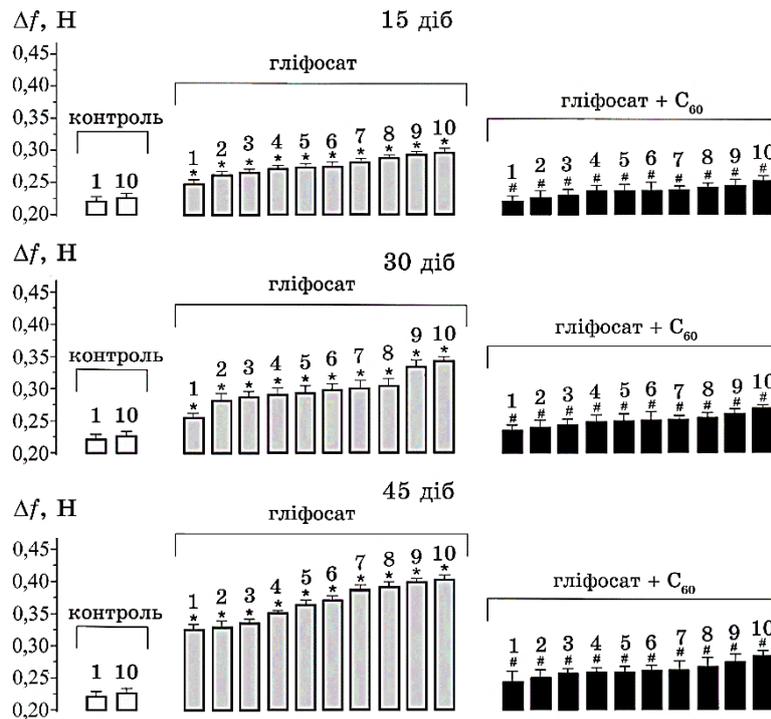


Рис. 2. Рівень флюктуаційних коливань на фазі утримання максимальної сили для 10 (1, 2, 3, ..., 10) послідовних безрелаксаційних скорочень *musculus gastrocnemius* щурів у контролі, після хронічної інтоксикації гліфосатом і вживання гліфосату разом із C₆₀-ФВР (гліфосат + C₆₀) упродовж 15, 30 і 45 діб; * $p < 0,05$ відносно групи контроль, # $p < 0,05$ відносно групи гліфосат.²

C₆₀-ФВР зменшувало ці показники, які становили $0,23 \pm 0,01$ Н і $0,27 \pm 0,01$ Н відповідно. Отже, позитивний ефект склав $(55-60) \pm 3\%$.

45-добове використання гліфосату додатково збільшило рівень флюктуаційних коливань, який склав $0,33 \pm 0,02$ Н і $0,41 \pm 0,02$ Н відповідно. Важливо зазначити, що у цьому випадку рівень треморних реакцій на фазі утримання максимальної сили скорочення м'яза становив понад $30 \pm 2\%$ від контролю. Використання C₆₀-ФВР значно зменшувало величину цього біомеханічного маркера, рівень якого складав $0,24 \pm 0,01$ Н і $0,26 \pm 0,01$ Н відповідно. Отже, позитивний ефект — понад $70 \pm 4\%$.

Зменшення силової відповіді м'яза і, як наслідок, поява флюктуаційних коливань на фазі максимальної генерації сили його скорочення за гліфосатного отруєння можна пояснити порушенням енергетичного обміну. Так, у дослідженні [23] автори проде-

монстрували, що висока доза сполук на основі гліфосату призвела до значного пониження енергетичного запасу в м'язах. Також виявлено негативний вплив їх на ЦНС щурів, зокрема на мотонейронну активність, синтезу нейротрансмітерів, які регулюють рухову активність і сприяють виникненню гладкого тетанічного скорочення м'яза [24].

4. ВИСНОВКИ

Отже, зафіксований значний позитивний терапевтичний ефект водорозчинних C₆₀-фуллеренів може бути пов'язаний з їхніми антиоксидантними властивостями, які зменшують ступінь пошкодження мембран міоцитів. Це вказує на перспективність використання їх для відновлення скоротливої активності скелетних м'язів на тлі хронічної інтоксикації пестицидами, що потребує подальших доклінічних досліджень.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА—REFERENCES

1. C. M. Benbrook, *Environmental Sciences Europe*, **28**, No. 1: 3 (2016); <https://doi.org/10.1186/s12302-016-0070-0>
2. A. B. Appleby, J. P. Reganold, and L. A. Carpenter-Boggs, *Pest Management Science*, **81**, Iss. 6: 3391 (2025); <https://doi.org/10.1002/ps.8711>
3. *Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops*, 2016, No. 52 (2016); <https://www.isaaa.org/resources/publications/briefs/52/download/isaaa-brief-52-2016.pdf>
4. C. M. Benbrook, *Environmental Sciences Europe*, **24**: 24 (2012); <https://doi.org/10.1186/2190-4715-24-24>
5. P. J. Christoffoleti, A. J. B. Galli, S. J. P. Carvalho, M. S. Moreira, M. Nicolai, L. L. Foloni, B. A. B. Martins, and D. N. Ribeiro, *Pest Management Science*, **64**, No. 4: 422 (2008); <https://doi.org/10.1002/ps.1560>
6. B. R. Bloem and T. A. Boonstra, *Lancet Planetary Health*, **7**, No. 12: e948 (2023); [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(23\)00255-3](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(23)00255-3)
7. S. Ruuskanen, M. J. Rainio, C. Gymez-Gallego, O. Selenius, S. Salminen, M. Carmen Collado, K. Saikkonen, I. Saloniemä, and M. Helander, *Environmental Pollution*, **266**, Pt. 1: 115108 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115108>
8. S. M. Bradberry, A. T. Proudfoot, and J. A. Vale, *Toxicological Reviews*, **23**, No. 3: 159 (2024); <https://doi.org/10.2165/00139709-200423030-00003>
9. D. S. Thakur, R. Khot, P. P. Joshi, M. Pandharipande, and K. Nagpure, *Toxicology International*, **21**, No. 3: 328 (2014); <https://doi.org/10.4103/0971-6580.155389>
10. D. M. Nozdrenko, L. V. Korchinska, and V. M. Soroca, *The Ukrainian Biochemical Journal*, **87**, No. 4: 63 (2015) (in Ukrainian).
11. A. Barbosa, M. F. Zazula, M. Campos de Oliveira, J. L. Teleken, R. M. Costa, M. Lucia Bonfleur, and M. M. Torrejais, *The Anatomical Rec-*

- ord, **305**, No. 11: 3307 (2022); <https://doi.org/10.1002/ar.24922>
12. S. V. Prylutska, S. V. Politenkova, K. S. Afanasieva, V. F. Korolovych, K. I. Bogutska, A. V. Sivolob, L. M. Skivka, M. P. Evstigneev, V. V. Kostjukov, Yu. I. Prylutsky, and U. Ritter, *The Beilstein Journal of Nanotechnology*, **8**: 1494 (2017); <https://doi.org/10.3762/bjnano.8.149>
 13. T. Halenova, N. Raksha, O. Savchuk, L. Ostapchenko, Yu. Prylutsky, U. Ritter, and P. Scharff, *BioNanoScience*, **10**, No. 2: 721 (2020); <https://doi.org/10.1007/s12668-020-00762-w>
 14. C. A. Ferreira, D. Ni, Z. T. Rosenkrans, and W. Cai, *Nano Research*, **11**: 4955 (2018); <https://doi.org/10.1007/s12274-018-2092-y>
 15. D. M. Nozdrenko, K. I. Bogutska, Yu. I. Prylutsky, V. F. Korolovych, M. P. Evstigneev, U. Ritter, and P. Scharff, *Fiziologichnyi Zhurnal*, **61**, No. 2: 48 (2015); <https://doi.org/10.15407/fz61.02.048>
 16. D. N. Nozdrenko, T. Yu. Matvienko, O. V. Vygovska, V. M. Soroca, K. I. Bogutska, N. E. Nuryshchenko, Yu. I. Prylutsky, and A. V. Zholos, *Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii*, **18**, No. 1: 205 (2020) (in Russian); <https://doi.org/10.15407/nnn.18.01.205>
 17. A. P. Burlaka, E. P. Sidorik, S. V. Prylutska, O. P. Matyshevska, A. A. Golub, Yu. I. Prylutsky, and P. Scharff, *Experimental Oncology*, **26**, No. 4: 326 (2004).
 18. Yu. I. Prylutsky, V. V. Cherepanov, M. P. Evstigneev, O. A. Kyzyma, V. I. Petrenko, V. I. Styopkin, L. A. Bulavin, N. A. Davidenko, D. Wyrzykowski, A. Wozniowiczka, J. Piosik, R. Kazmierkiewicz, and U. Ritter, *Physical Chemistry Chemical Physics*, **17**, No. 39: 26084 (2015).
 19. D. N. Nozdrenko, S. M. Berehovi, N. S. Nikitina, L. I. Stepanova, T. V. Beregova, and L. I. Ostapchenko, *Biomedical Research*, **29**, Iss. 19: 3629 (2018); <https://doi.org/10.4066/biomedicalresearch.29-18-1055>
 20. D. N. Nozdrenko and K. I. Bogutska, *Biopolymers and Cell*, **21**, No. 3: 283 (2005) (in Russian); <https://doi.org/10.7124/bc.0006F3>
 21. K. I. Bohuts'ka, Iu. I. Pryluts'kyi, and D. M. Nozdrenko, *Fiziologichnyi Zhurnal*, **60**, No. 1: 91 (2014) (in Ukrainian).
 22. D. M. Nozdrenko, M. S. Miroshnychenko, V. M. Soroca, L. V. Korchinska, and D. O. Zavodovskiy, *The Ukrainian Biochemical Journal*, **88**, No. 2: 82 (2016); <https://doi.org/10.15407/ubj88.02.082>
 23. R. J. Menéndez-Helman, L. A. Miranda, M. Dos Santos Afonso, and A. Salibián, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **114**: 157 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2015.01.014>
 24. C. E. Gallegos, M. Bartos, C. Bras, F. Gumilar, M. C. Antonelli, and A. Minetti, *Neurotoxicology*, **53**: 20 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.11.015>

¹Lesya Ukrainka Volyn National University,
13, Volya Ave.,
UA-43025 Lutsk, Ukraine

²Taras Shevchenko National University of Kyiv,
64, Volodymyrska Str.,
UA-01601 Kyiv, Ukraine

¹ Fig. 1. Force generation curves of 10 consecutive non-relaxation contractions of the rat *musculus gastrocnemius* induced by a 50 Hz stimulation pool, in control, after chronic intoxication with glyphosate and use of glyphosate together with C₆₀-FAS (glyphosate + C₆₀) for 15,

30 and 45 days; Δf —the level of fluctuation vibrations in the phase of maintaining maximum force of muscle contraction.

² Fig. 2. The level of fluctuation vibrations in the phase of maintaining maximum force for 10 (1, 2, 3, ..., 10) consecutive non-relaxation contractions of the rat *musculus gastrocnemius* in control, after chronic intoxication with glyphosate and use of glyphosate together with C₆₀-FAS (glyphosate + C₆₀) for 15, 30 and 45 days; * $p < 0.05$ relative to the control group, # $p < 0.05$ relative to the glyphosate group.