

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ГОНАДОТОКСИЧНІСТЬ НАНОЧАСТИНОК ГАДОЛІНІЙ ОРТОВАНАДАТУ ЗА УМОВ ЇХ ХРОНІЧНОГО НАДХОДЖЕННЯ*

Белкіна І. О.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна
inna-bel@mail.ru*

Погіршення репродуктивного здоров'я населення, поширеність репродуктопатій у осіб репродуктивного та працездатного віку та пов'язані з цим процеси депопуляції у багатьох країнах є одною з актуальних проблем сьогодення. За сучасними даними, безпліддя виявляється у 15 % подружніх пар, причому, у 30–40 % випадків причиною подружнього непліддя стає чоловічий фактор [1].

Існуючі натепер терапевтичні засоби для лікування гіпофертильності часто мало ефективні, а сучасні допоміжні репродуктивні технології використовуються поодинокими парами та мають зависоку ціну [2]. Це є підставою для пошуку нових напрямків створення препаратів для корекції розладів репродуктивної функції чоловіків.

Одним з багатообіцяючих напрямів, що бурхливо розвиваються, є створення

нових наноматеріалів та використання їх у медицині та фармації [3]. Відомо, що наночастинки (НЧ) здатні впливати на репродуктивну функцію. Введення НЧ золота підвищувало рівень тестостерону (Тс) у самців мишей [4], застосування НЧ селену та церію призводило до такого ж ефекту, покращувало якість сперми та призводило до активації сперматогенезу [5, 6]. При використанні НЧ церію спостерігався позитивний вплив на плідність старих щурів [7]. НЧ цинку позитивно впливали на концентрацію сперматозоїдів та їхню рухливість у щурів зі стрептозотоциновим цукровим діабетом [8].

Було показано, що НЧ гадоліній ортованадату здатні позитивно впливати на репродуктивну функцію щурів із віковою та неонатально детермінованою патологією статевої функції [9, 10].

* Роботу виконано згідно з плановою науковою тематикою лабораторії репродуктивної ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Експериментальне дослідження статевих особливостей впливу наночастинок рідкісноземельних металів на репродуктивну функцію» (№ держреєстрації 0115U001033).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автор гарантує відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 19.05.2017.

У той же час, у науковій літературі зустрічаються повідомлення, що НЧ можуть проявляти репродуктивну токсичність, вираженість якої пов'язана з різницею у формі, розмірі, складі НЧ та режимом їх введення [11, 12].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальні роботи з тваринами виконувались відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985). Самці щурів популяції Вістар та безпородні самиці мишей утримувались у стандартних умовах віварію при природному освітленні та на раціоні, рекомендованому для даного виду тварин, мали вільний доступ до питної води. Рандомізацію за групами проводили за допомогою таблиці випадкових чисел.

Статевозрілі самці щурів віком 6 місяців протягом 70 днів перорально отримували НЧ $GdVO_4$, які були синтезовані в Інституті сцинтиляційних матеріалів НАН України, у складі рідкої лікарської форми у дозах 0,03 мг/кг маси тіла (група НЧ $GdVO_4$ (0,03)); 0,33 мг/кг маси тіла (група НЧ $GdVO_4$ (0,3)) та 3 мг/кг маси тіла (група НЧ $GdVO_4$ (3,0)) або референтний препарат трибестан у дозі 68 мг/кг маси тіла (група Трибестан). Індивідуальна доза коригувалась відповідно до маси тіла, яку контролювали один раз на тиждень. Контролем слугували тварини відповідного віку, які за подібних умов отримували розчинник НЧ без додаткових компонентів (група Контроль).

Тварин виводили з експерименту шляхом швидкої декапітації, стан внутрішніх органів та сперматогенезу у щурів вивчали на початку експерименту, через 30 днів від початку введення досліджуваних сполук та наприкінці експерименту (через 70 днів). На аутопсії проводили візуальний огляд внутрішніх органів, визначали їх масу, вимірювали довжину правого та лівого сім'яника. Стан сперматогенезу до-

тому, метою дослідження було визначення гонадотоксичності наночастинок гадоліній ортованадату (НЧ $GdVO_4$) для інтактних самців щурів за умов хронічного надходження сполуки.

сліджували за допомогою мікроскопа «Біолам», шляхом визначення концентрації епідидимальних сперміїв, їх рухливості та відсотку патологічних форм з використанням камери Горяєва. Рухливість гамет виражали як відсоток рухливих клітин на 200 сперміїв, відсоток аномальних форм визначали після огляду 200 клітин. Функціональну повноцінність сперматозоїдів оцінювали за їх осмотичною резистентністю (в умовних одиницях, що відповідають концентрації розчину NaCl, при якій припиняється рух клітин) та відсотком мертвих сперматозоїдів. Розраховували концентрацію морфологічно нормальних статевих клітин C_N [13].

Концентрацію загального тестостерону (Тс) в сироватці крові визначали імуноферментним методом за використання тест-наборів фірми «Хема» (Росія) та імуноферментного аналізатора «Stat Fax 2100». Спектрофотометричним методом вміст тригліцеридів (ТГ) та загального холестерину (ЗХ) визначали з використанням наборів «СпайнЛаб» (Україна), активність АСТ та АЛТ («Філісіт-Діагностик», Україна), концентрацію вільного аргініну та стабільних метаболітів циклу оксиду азоту (NOx) у сироватці крові та 10 % гомогенатах у фізіологічному розчині сім'яників та печінки. Загальну гонадотропну активність визначали методом біологічного тестування суспензії гіпофізів щурів з використанням статевонезрілих самок лабораторних мишей. Гіпофізи, отримані на аутопсії, були зневоднені в ацетоні та зберігалися при температурі — 18°С до моменту використання.

Розподіл даних у групах відповідав закону нормального розподілу (за критерієм Шапиро–Уїлка), тому дані представлені у вигляді $(\bar{X} \pm S_{\bar{X}})$, де \bar{X} — середнє арифметичне значення, $S_{\bar{X}}$ — стандартна похибка середнього арифметичного значення.

Різницю між групами оцінювали за допомогою множинних порівнянь з використанням критеріїв Q Дана та U-Манна-Вітні.

Розходження вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведене дослідження показало, що надходження НЧ $GdVO_4$ в усіх дозах протягом 30 днів не призводило до суттєвих змін ані за показниками абсолютної маси, ані в показниках маси органів, окрім маси селезінки, яка у групі НЧ $GdVO_4$ (0,03) була більшою приблизно на 25 %, ніж у контрольних тварин (абсолютна маса — $914,14 \pm 46,72$ проти $742,86 \pm 27,01$ мг у контролі, відносна маса — $3,40 \pm 0,23$ проти $2,68 \pm 0,17$ мг/г у контролі, $p < 0,05$). Також відрізнялася відносна маса переднього великогомілкового м'яза (m. t. a.), яка у самців груп НЧ $GdVO_4$ (0,3) та НЧ $GdVO_4$ (3,0) була дещо більшою ($1,57 \pm 0,05$ мг/г та $1,62 \pm 0,07$ мг/г, відповідно, $p < 0,05$), ніж у тварин, що одержували розчинник ($1,43 \pm 0,04$ мг/г), але не відрізнялась від такої у тварин, що отримували референтний препарат. Довжина сім'яника у дослідних тварин не змінювалась в умовах експерименту.

Більш тривале надходження НЧ $GdVO_4$ протягом 70 днів не позначилось на абсолютній масі більшості органів (табл. 1). Однак, маса вентральної частини передміхурової залози у щурів під впливом найвищої дози НЧ була на 34 % та 26 % більшою, ніж при використанні розчинника або референтного препарату ($p < 0,05$). Після хронічного надходження трибестану спостерігалось деяке зниження маси сім'яників та їх придатків (приблизно на 12 %, $p < 0,05$), чого не спостерігалось за умов тривалого надходження НЧ (див. табл. 1). При проведенні аналізу масових коефіцієнтів не було знайдено відмінностей між дослідними групами окрім показника відносної маси гіпофізу, який у групі тварин, що отримували НЧ $GdVO_4$ (0,3) становив ($0,034 \pm 0,001$ мг/г) та був на 25 % більшим за контрольні показники тварин, які отримували розчинник ($0,027 \pm 0,003$ мг/г) та трибестан ($0,027 \pm 0,004$) ($p < 0,05$).

Треба також відмітити, що зовнішній вигляд органів щурів, які отримували НЧ,

не мав будь-яких особливостей (ознак запалення, набряку, деформації, зміни кольору). Тобто, довготривале застосування пероральної лікарської форми НЧ $GdVO_4$ у інтактних статевозрілих тварин в основному не виявило токсичного впливу стосовно маси органів.

Аналіз показників спермограми показав, що 30-добове введення НЧ не позначилося на концентрації, відсотку рухливих та мертвих сперматозоїдів, кількості нормальних спермій, однак, слід зауважити, що відсоток патологічних форм у тварин, які отримували НЧ у трьох дозах, збільшувався практично у 2 рази порівняно з тваринами, що отримували розчинник ($p < 0,05$) (табл. 2).

Пероральне введення НЧ $GdVO_4$ протягом 70 днів у дозі 0,3 мг/кг призводило до зменшення концентрації сперматозоїдів (на 47 та 37 %, $p < 0,05$) та їхньої рухливості (на 35 та 28 %, $p < 0,05$), збільшення відсотку патологічних форм клітин (на 50 та 32 %, $p < 0,05$), що мало наслідком зменшення концентрації морфологічно нормальних сперматозоїдів (на 50 та 40 %, $p < 0,05$) порівняно з показниками тварин, які отримували розчинник та трибестан. Введення НЧ $GdVO_4$, як у мінімальній, так й у максимальній дозах або трибестану таким тривалим курсом не мало значного впливу на сперматогенез у інтактних самців щурів.

Виразний вплив потенційно терапевтичної дози НЧ при тривалому застосуванні може пояснюватися тим, що препарати, які впливають на репродуктивну функцію самців за умов патології, можуть за механізмом зворотного зв'язку викликати зниження параметрів спермограми у інтактних тварин із нормальним статевим статусом [14, 15]. А саме доза НЧ $GdVO_4$ 0,33 мг/кг була показана як ефективна у дослідях на моделі неонатально індукованої та вікової репродуктопатії [9, 10].

Вищезазначене також співвідноситься з аналізом результатів гонадотропної

**Маса тіла та органів, довжина сім'яника та рівень тестостерону
інтактних самців щурів, що отримували наночастинки GdVO₄
протягом 70 діб, ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$)**

Показник	Контроль, n = 7	Групи щурів, яким вводили НЧ GdVO ₄ в дозі, n = 8			Трибестан, n = 8
		0,03 мг/кг маси тіла	0,3 мг/кг маси тіла	3,0 мг/кг маси тіла	
Тестостерон, нмоль/л	7,35 ± 0,52	6,76 ± 0,89	5,56 ± 0,70	6,78 ± 0,94	6,84 ± 1,57
Маса тіла, г	334,8 ± 15,4	321,3 ± 14,2	309,8 ± 18,3	332,9 ± 12,9	310,2 ± 12,8
Маса сім'яника правого, мг	1647,7 ± 82,6	1644,3 ± 75,4	1605,5 ± 97,3	1679,1 ± 79,9	1444,1 ± 62,2 ¹⁾
Маса сім'яника лівого, мг	1657,0 ± 89,9	1702,6 ± 55,3	1616,4 ± 97,1	1651,0 ± 86,8	1444,9 ± 56,5 ¹⁾
Довжина сім'яника правого, мм	21,0 ± 0,5	20,6 ± 0,7	21,5 ± 0,8	20,5 ± 0,5	21,2 ± 0,4
Довжина сім'яника лівого, мм	22,0 ± 0,6	21,2 ± 0,5	21,9 ± 0,7	21,6 ± 0,6	21,3 ± 0,3
Маса сім'яних пухирців, мг	784,3 ± 39,3	809,0 ± 56,2	894,4 ± 56,5	773,4 ± 61,0	728,0 ± 45,3
Маса епідидиміса, мг	1296,4 ± 29,7	1258,5 ± 26,6	1220,0 ± 66,0	1271,3 ± 49,9	1144,0 ± 48,3 ¹⁾
Маса вентральної простати, мг	646,7 ± 19,4	641,5 ± 38,8	654,1 ± 34,8	869,5 ± 38,4 ²⁾	688,1 ± 61,8
Маса надниркових залоз, мг	40,6 ± 2,3	35,4 ± 2,1	37,1 ± 1,8	38,1 ± 3,0	38,5 ± 2,4
Маса тимуса, мг	216,1 ± 23,3	177,1 ± 19,3	248,5 ± 37,2	217,0 ± 12,0	189,9 ± 25,3
Маса гіпофіза, мг	9,0 ± 1,0	9,3 ± 0,8	10,6 ± 0,6	8,9 ± 0,7	8,4 ± 1,3
Маса селезінки, мг	1048,9 ± 68,4	902,6 ± 83,8	1021,6 ± 79,8	1030,3 ± 71,4	1070,4 ± 165,4
Маса переднього великогомілкового м'яза, мг	520,9 ± 17,3	511,9 ± 21,1	499,9 ± 19,4	544,0 ± 27,4	497,6 ± 17,2

Примітка.

n кількість спостережень;

¹⁾ статистично значущі відмінності у порівнянні з даними групи Контроль (p < 0,05);²⁾ статистично значущі відмінності у порівнянні з даними групи Трибестан (p < 0,05).

активності НЧ. Маса яєчниково-маточного комплексу самиць, яким вводили суспензію гіпофізів самців групи НЧ GdVO₄ (0,3), збільшувалася на 27 % — з (24,3 ± 1,8) до (30,8 ± 1,7) мг, а матки — на 32 %, з (20,3 ± 1,9) до (26,8 ± 1,9) мг) в порівнянні з контролем (p < 0,05). У групі самиць, яким вводили суспензію гіпофізів самців групи НЧ GdVO₄ (3,0), маса яєчниково-маточного комплексу зросла до (30,2 ± 2,2) мг, що на 24 % вище, ніж у контролі (p < 0,05). У групах, де самиці отримували суспензію гіпофізів щурів груп НЧ GdVO₄ (0,03)

або Трибестан маса матки та яєчників не відрізнялась від даних групи Контроль. Тобто, виявлено збільшення гонадотропної активності гіпофізів самців під впливом НЧ GdVO₄ зі збільшенням дози, причому найбільший ефект доведено за умови застосування потенційно терапевтичної дози. Підвищений рівень пролактину може призводити до погіршення сперматогенезу. Також порушення сперматогенезу за механізмом зворотного зв'язку може супроводжуватися збільшенням секреції ФСГ [16]. Рівень Тс у сироватці щурів, які отримую-

Показники спермограми інтактних самців щурів, що отримували наночастинки GdVO₄ протягом 30 та 70 діб, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показник	Контроль	Групи щурів, яким вводили НЧ GdVO ₄ в дозі			Трибестан
		0,03 мг/кг маси тіла	0,3 мг/кг маси тіла	3,0 мг/кг маси тіла	
30 діб					
Кількість спостережень	n = 7	n = 6	n = 6	n = 7	n = 7
Концентрація, млн./мл	18,4 ± 2,7	12,3 ± 1,5	13,0 ± 2,9	14,4 ± 2,1	19,4 ± 4,0
Патологічні форми, %	7,1 ± 1,5	14,2 ± 1,4 ¹⁾	14,7 ± 1,2 ¹⁾	16,9 ± 3,5 ¹⁾	10,6 ± 1,7
C _N , млн./мл ³⁾	18,0 ± 2,6	12,1 ± 1,5	10,6 ± 3,6	11,9 ± 2,9	19,2 ± 4,1
Мертві сперматозоїди, %	2,7 ± 0,9	2,7 ± 0,7	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,5	1,3 ± 0,6
Осмотична резистентність, ум. од	2,3 ± 0,1	2,1 ± 0,1	2,0 ± 0,1	2,2 ± 0,1	2,4 ± 0,1
70 діб					
Кількість спостережень	n = 7	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8
Концентрація, млн./мл	24,0 ± 1,9	20,5 ± 3,7	12,6 ± 1,2 ¹⁾²⁾	17,1 ± 3,4	20,0 ± 2,4
Рухливі, %	71,6 ± 5,6	68,4 ± 5,0	46,5 ± 3,4 ¹⁾²⁾	64,5 ± 6,0	64,8 ± 4,4
Патологічні форми, %	7,0 ± 1,6	10,4 ± 1,7	14,0 ± 1,1 ¹⁾²⁾	11,3 ± 2,0	9,4 ± 0,8
C _N , млн./мл ³⁾	22,4 ± 2,0	18,5 ± 3,6	10,8 ± 1,0 ¹⁾	15,4 ± 3,3	18,2 ± 2,3
Мертві сперматозоїди, %	2,3 ± 0,8	1,3 ± 0,7	2,6 ± 0,8	2,6 ± 0,8	3,4 ± 0,7
Осмотична резистентність, ум. од	2,1 ± 0,2	2,2 ± 0,1	2,0 ± 0,1	2,2 ± 0,1	2,2 ± 0,1

Примітка.

¹⁾ статистично значущі відмінності у порівнянні з даними групи Контроль (p < 0,05);

²⁾ статистично значущі відмінності у порівнянні з даними групи Трибестан (p < 0,05).

вали НЧ або трибестан, не набував статистично значущих відмінностей порівняно з контролем.

Дозозалежний ефект НЧ був виявлений й іншими дослідниками, наприклад, при введенні НЧ срібла та діоксиду титану інтактним щурам спостерігалось дозозалежне збільшення концентрації ЛГ та зниження Тс, що не позначалося на структурі сім'яників [17] або призводило до зниження рухливості та концентрації сперматозоїдів [18].

Хронічне надходження НЧ GdVO₄ у трьох дозах або трибестану не познача-

лося на концентрації аргініну, NOx, АСТ, АЛТ, ТГ та ЗХ в сироватці крові та гомогенаті печінки інтактних самців щурів. У сім'яниках активність АЛТ після надходження НЧ GdVO₄ у максимальній дозі (3,0 мг/кг) знижувалась на 31 % — з (0,74 ± 0,04) до (0,51 ± 0,03) мккат/г (p < 0,05). В інших групах усі досліджені біохімічні показники не відрізнялись від контрольних значень і тому не наведені у статті.

Таким чином, НЧ GdVO₄ в основному не проявляли гонадотоксичного впливу стосовно маси органів, метаболічних

показників та рівня Тс інтактних самців щурів, проте впливали на сперматогенез. Застосування пероральної лікарської форми НЧ GdVO₄ протягом 30 діб негативно відбивалося на відсотку патологічних форм гамет. За умов більш тривалого терміну надходження НЧ проявлявся дозозалежний ефект, що позначалось у більш виразному впливі на процеси диференціації та морфогенезу статевих клітин, та співвідносилось зі збільшенням маси гіпофізу та проявах гонадотропної активності НЧ у дозі 0,3 мг/кг маси тіла.

Дослідження токсичності НЧ GdVO₄ переважно проведені в умовах *in vitro*, свідчать про низьку токсичність цих наноматеріалів. Так, мультифункціональна наноконструкція, яка містить GdVO₄, не впливала на життєздатність клітин Hella [19]. Також не виявлено цитотоксичності при дослідженні наносфер на основі

GdVO₄, що автори вважають ознакою того, що токсичний гадоліній не вивільнюється з матриці наносфери [20]. Проведені дослідження на мишах дозволили віднести ці НЧ до класу практично нетоксичних речовин [9].

Відсутність токсичного впливу дослідженої рідкої лікарської форми на основі наночастинок GdVO₄ та виявлена позитивна дія щодо неонатально індукованої та вікової гіпофертильності в експериментальних тварин [9, 10] свідчить про перспективність цієї сполуки для створення інноваційних лікарських засобів лікування чоловічих репродуктопатій. Також, з огляду на наявність у НЧ гонадотропної активності та дозозалежного ефекту, існує перспективність додаткових досліджень щодо визначення можливого механізму такої дії та подальшого пошуку оптимального складу потенційного лікарського засобу.

ВИСНОВКИ

1. За умови перорального введення наночастинок GdVO₄ впродовж 30 діб статевозрілим інтактним самцям щурів не виявлено токсичної дії для внутрішніх органів (за виключенням збільшення маси селезінки та переднього великогомілкового м'яза). Пероральне введення наночастинок GdVO₄ 70 діб самцям щурів призвело лише до зростання маси вентральної простати та зниження активності АЛТ у сировинках при використанні найбільшої дози наночастинок (3,0 мг/кг), не виявлено негативний вплив на органи репродуктивної системи, рівень тестостерону, а також будь-які інші зміни досліджуваних біохімічних показників.
2. Наночастинки GdVO₄ незалежно від застосованої дози здатні впливати на проце-

- си диференціації та морфогенезу клітин сперматогенного епітелію. За короткий період надходження наночастинок негативні зміни спостерігалися лише у відсотку патологічних форм гамет, а при їх надходженні протягом 70 діб проявлявся дозозалежний ефект, який полягав у більш виразних змінах якості спермограми у групі, що отримувала потенційно терапевтичну дозу наночастинок (0,3 мг/кг маси тіла.).
3. Тривале надходження наночастинок GdVO₄ до організму піддослідних тварин у потенційно терапевтичній дозі призводить до збільшення відносної маси гіпофізів та їх гонадотропної активності.

**ЛІТЕРАТУРА
(REFERENCES)**

1. Povoroznjuk MV. *Med Aspekty Zdorov'ja Muzhchiny* 2012; 3(5):62-67.
2. Ivakhnenko OL, Strilets OP, Kabachny GI. *Zaporozhskiy Med Zhurn* 2010; 12(2):65-69.
3. Chekman IS. *Fiziol Zhurn* 2015; 61(6):129-137. doi.org/10.15407/fz61.06.129
4. Li WQ, Wang F, Liu ZM, et al. *Small* 2013; 9(9-10):1708-1714. doi.org/10.1002/sml.201201702
5. Rezvanfar MA, Rezvanfar MA, Shahverdi AR, et al. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013; 266(3):356-365.
6. Kobyljak NM, Falalyeyeva TM, Kuryk OG, et al. *EPMA J* 2015; 6(1):12. doi.org/10.1186/s13167-015-0034-2
7. Spivak NJa, Nosenko ND, Zholobak NM, et al. *Nano-sistemy: Fizika, Himija, Matematika* 2013; 1(4):72-77.
8. Afifi M, Almaghrabi OA, Kadasa NM. *BioMed Res Int* 2015; 2015:1-7.
9. Karpenko NA, Malukin YuV, Koreneva EM, et al. Proceedings of the International Conference Nanomaterials: Applications and Properties. 3-rd International Conference Nanomaterials, *Alushta*, 2013; 2(4):04NABM28-1-04NABM28-4.
10. Belkina IO, Smolenko NP, Klochkov VK, et al. *Fiziol Zhurn* 2016; 62(5):76-82. doi.org/10.15407/fz62.05.076
11. Garcia TX, Costa GM, Franca LR, Hofmann MC. *Reprod Toxicol* 2014; 45:59-70. doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.01.006
12. Orazizadeh M, Khorsandi L, Absalan F, et al. *J Assisted Reprod Genet* 2014; 31(5):561-568. doi.org/10.1007/s10815-014-0184-5
13. Doklinichni doslidzhennja likars'kyh zasobiv: metodychni rekomendacii, za red. OV. Stefanova, *Kyiv*, 2001: 678 p.
14. Dohle GR, Smit M, Weber RFA. *World J Urol* 2003; 21(5):341-345. doi.org/10.1007/s00345-003-0365-9
15. Litvak EO, Gracheva OO. *Med Aspekty Zdorov'ja Muzhchiny* 2011; 3:38-44.
16. Zhang XW, Zhang C, Zhang W, et al. *Asian J Androl* 2016; 18(5):791-797. doi.org/10.4103/1008-682X.167721
17. Mohammadi Fartkhooni F, Noori A, Momayez M, et al. *Euro J Exp Bio andrology* 2013; 3(4):145-149.
18. Miresmaili SM, Pouretezari M, Amraii E, et al. *Iranian J Reprod Med Androl* 2014; 12(2):139-144.
19. Li B, Fan H, Zhao Q, Wang C. *Materials* 2016; 9(3):149. doi.org/10.3390/ma9030132
20. Kang X, Yang D, Ma PA, et al. *Langmuir* 2013; 29(4):1286-1294. doi.org/10.1021/la304556w

ГОНАДОТОКСИЧНІСТЬ НАНОЧАСТИНОК ГАДОЛІНІЙ ОРТОВАНАДАТУ ЗА УМОВ ЇХ ХРОНІЧНОГО НАДХОДЖЕННЯ

Белкіна І. О.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна
inna-bel@mail.ru

Досліджено гонадотоксичність наночастинок гадоліній ортованадату (GdVO₄) для інтактних самців щурів за умов хронічного надходження сполуки. Не виявлено токсичної дії на органи репродуктивної системи, рівень тестостерону та біохімічні показники. Знайдено негативні зміни у відсотку патологічних форм сперматозоїдів при 30-добовому надходженні наночастинок, та більш виразні зміни якості спермограми в залежності від дози при довгостроковому терміні надходження наночастинок. Виявлено, що тривале надходження наночастинок GdVO₄ у потенційно терапевтичній дозі супроводжується збільшенням відносної маси гіпофізів та їх гонадотропної активності.

Ключові слова: гонадотоксичність, наночастинки, гадоліній ортованадат, самці щурів, спермограма.

ГОНАДОТОКСИЧНОСТЬ НАНОЧАСТИЦ ОРТОВАНАДАТА ГАДОЛИНИЯ В УСЛОВИЯХ ИХ ХРОНИЧЕСКОГО ПОСТУПЛЕНИЯ

Белкина И. О.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков, Украина
inna-bel@mail.ru

Исследована гонадотоксичность наночастиц ортованадата гадолиния (GdVO₄) для интактных самцов крыс в условиях хронического поступления соединения. Не выявлено токсического действия на органы репродуктивной системы, уровень тестостерона и биохимические показатели. Обнаружены негативные изменения в проценте патологических форм сперматозоидов при 30-суточном поступлении наночастиц, и более выраженные изменения качества спермограммы в зависимости от дозы при долговременном поступлении наночастиц. Длительное поступление наночастиц GdVO₄ в потенциально терапевтической дозе сопровождается увеличением относительной массы гипофизов и их гонадотропной активности.

Ключевые слова: гонадотоксичность, наночастицы, ортованадат гадолиния, самцы крыс, спермограмма.

GONADOTOXICITY OF GADOLINIUM ORTOVANADATE NANOPARTICLES UNDER THEIR CHRONIC EXPOSURE

I. O. Belkina

SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine
inna-bel@mail.ru

Gonadotoxicity of gadolinium orthovanadate nanoparticles (GdVO₄) for intact male rats under chronic exposure of the compound was studied. Toxic effect on the organs of the reproductive system, level of testosterone and biochemical indicators was not detected. Negative changes in the percentage of pathological forms of spermatozoa at 30-day intake of nanoparticles and more pronounced changes in the quality of the spermogram in a dose-dependent manner at the long-term admission period of nanoparticles were found. The chronic exposure of nanoparticles of GdVO₄ in potentially therapeutic dose leads to increase in the relative mass of hypophyses and their gonadotrophic activity.

Key words: gonadotoxicity, nanoparticles, gadolinium orthovanadate, male rats, sperm parameters.