

**О.Г. Резніков,
О.А. Фалюш,
О.В. Сачинська,
Н.Д. Носенко,
Л.І. Полякова,
А.А. Лимарева,
І.Г. Перчик**

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ВПЛИВУ НАНОЧАСТИНОК ЗОЛОТА ТА ДІОКСИДУ ЦЕРІЮ НА НОРМАЛЬНІ ТА ЗЛОЯКІСНІ КЛІТИНИ ТА ТКАНИНИ

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
вул. Вишгородська, 69, Київ, 04114, Україна
V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism,
National Academy of Medical Sciences of Ukraine
Vyshgorodska str., 69, Kyiv, 04114, Ukraine
e-mail: reznikov39@gmail.com

Ключові слова: нанозолото, наночастинки діоксиду церію, статеві системи, старіння, рак простати
Key words: gold nanoparticles, cerium dioxide nanoparticles, reproductive system, aging, prostate cancer

Реферат. Экспериментальная оценка влияния наночастиц золота и диоксида церия на нормальные и злокачественные клетки и ткани. Резников А.Г., Фалюш О.А., Носенко Н.Д., Сачинская О.В., Полякова Л.И., Лимарева А.А., Перчик И.Г. В работе приведены итоги экспериментальных исследований влияния наночастиц золота (НЧЗ) на органы половой системы крыс-самцов, клетки и ткани андрогензависимого рака предстательной железы (РПЖ) человека, а также наночастиц диоксида церия (НДЦ) – на семенники и фертильность стареющих крыс-самцов. Полидисперсный коллоидный раствор НЧЗ (10-50 нм) при добавлении в культуральную среду в конечной концентрации 10 мкг/мл тормозил рост культуры LNCaP – клеток РПЖ, а монодисперсный раствор НЧЗ (20 нм) не оказывал влияния. При парентеральном введении в диапазоне доз 0,64-6,4 мкг/кг массы тела полидисперсный препарат останавливал рост ксенографтов РПЖ у мышей. Избирательность действия препарата на злокачественный эпителий подтверждена признаками деструкции и уменьшением эпителиально-стромального соотношения на гистологических препаратах ксенографтов. Не выявлено существенного повреждающего воздействия поли- и монодисперсного растворов НЧЗ на органы половой системы крыс-самцов при введении в течение до двух недель. Установлено стимулирующее влияние низкой дозы НДЦ (1 мг/кг) при пероральном введении на гормональную функцию семенников и сперматогенез, пролиферативные и секреторные процессы в предстательной железе стареющих самцов крыс. Однако фертильность животных была снижена в сравнении с контрольной группой в связи с незрелостью части сперматозоидов. Таким образом, наночастицы металлов и их соли могут оказывать как стимулирующее, так и деструктивное действие на органы и ткани, что следует учитывать при изучении их терапевтических возможностей и в токсикологии.

Abstract. Experimental evaluation of the influence of gold nanoparticles and cerium dioxide on normal and malignant cells and tissues. Reznikov A.G., Falyush O.A., Nosenko N.D., Sachynska O.V., Polyakova L.I., Limareva A.A., Perchuk I.G. The results of experimental studies of the effect of gold nanoparticles (AuNPs) on the organs of the reproductive system of male rats, cells and tissues of androgen-dependent prostate cancer (PCa) are presented, as well as the effect of cerium dioxide nanoparticles (CeO₂NPs) on the testes and fertility of aging male rats. Addition of polydisperse colloidal solution of AuNPs (10-50 nm) to the culture medium in a final concentration of 10 µg/ml inhibited the growth of the LNCaP culture, PCa cells, while monodisperse solution of AuNPs (20 nm) caused no effect. The polydisperse colloidal solution of AuNPs arrested the growth of PCa xenografts in mice, when administered parenterally at a dose range of 0.64-6.4 µg/kg body weight. The selectivity of the drug effect on the malignant epithelium is confirmed by signs of its destruction and decrease in the epithelial stromal ratio on histological preparations of xenografts. There was no significant damaging effect of poly- and monodisperse AuNPs solutions on the organs of the reproductive system of male rats when administered for up to two weeks. The stimulating effect of a low dose of CeO₂NPs (1 mg/kg b.w.) administered orally on hormonal function of testes and spermatogenesis, proliferative and secretory processes in the prostate of aging male rats was established. However, fertility of animals was reduced in comparison with the control group due to immaturity of the part of spermatozoa. Thus, metal nanoparticles and their salts can have both a stimulating and destructive effect on organs and tissues, which should be taken into consideration when studying their therapeutic potential and in toxicology.

Ріст виробництва наноматеріалів, їх комерційне застосування в різних галузях сучасного суспільства загострили дискусії про потенційну небезпеку наноструктур для здоров'я людини й навколишнього середовища. У багатьох країнах, у тому числі і в Україні, розроблені стратегічні програми розвитку нанотехнологій, невід'ємною частиною яких є наукове обґрунтування оцінки ризиків використання наноматеріалів [30].

Нанотехнології відкрили нові перспективні напрямки в сучасній біології і медицині. Наноматеріалам притаманна не лише більш виражена біологічна активність, але в деяких випадках і токсичність. Вони здатні проникати в незмінному вигляді через біологічні бар'єри, зокрема гематоенцефалічний і клітинні мембрани; циркулювати й накопичуватися в органах та тканинах [6, 10, 14].

Серед усього різноманіття існуючих наночастинок металів особливої уваги заслуговують наночастинки золота (НЧЗ), срібла, міді, заліза, а також наночастинки діоксиду церію (НДЦ). Кількість експериментальних робіт з вивчення їх властивостей та застосування в медичних цілях зростає з кожним роком, що свідчить про перспективність їх використання [20].

У науковій літературі зустрічаються повідомлення про спроби використання НЧЗ для діагностики й лікування онкологічних захворювань, для поліпшення результатів променевої та фототерапії [23, 25, 31]. Показано, що НДЦ мають високу антиоксидантну активність, вони здійснюють нейротрофічну й нейропротекторну дію, підвищують життєздатність клітин головного мозку, збільшують тривалість життя мікро- та макроорганізмів [1, 8, 9]. Разом з тим, незважаючи на численні дані про використання НЧЗ і НДЦ у сучасній біології та експериментальній медицині, свідчення про дію цих нанометалів на статеву систему та репродуктивні процеси в період старіння є вкрай обмежені.

У статті подано стислий підсумок основних результатів досліджень, які були отримані нами протягом останніх років.

Дослідження біологічних ефектів НЧЗ

У дослідях використовували:

- полідисперсний колоїдний розчин НЧЗ (10-50 нм), стабілізованих полівінілпіролідом (ПВП), із середнім розміром 26,4 нм з переважанням середнього розміру 21,8 нм (42,5% від загальної кількості наночастинок), наданий Науково-дослідним інститутом нанотехнологічної індустрії Відкритого міжнародного університету розвитку людини «Україна»;

- монодисперсний колоїдний розчин НЧЗ розміром 20 нм, синтезований в Інституті біологічної хімії ім. Ф. Д. Овчаренка НАН України.

НЧЗ синтезовані цитратним методом відновлення із золотохлористоводневої кислоти [12]. Розмірні характеристики вихідного розчину підтверджено лазерно-кореляційною спектроскопією.

Дослідження *in vitro* ефектів полідисперсного колоїдного розчину НЧЗ у концентрації 10 мкг/мл показали гальмування росту клітин андрогенчутливого раку передміхурової залози (РПЗ) людини лінії LNCaP. Загальна кількість клітин зменшилась у середньому на 40% ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. Додавання до культурального середовища 5 α -дигідротестостерону (ДГТ) стимулювало ріст клітин LNCaP у середньому на 57% ($p < 0,05$), що підтверджує чутливість лінії клітин LNCaP до андрогенів. Додавання НЧЗ спричиняло виразну тенденцію до послаблення стимулюючої дії ДГТ (у середньому на 45%) порівняно зі стимульованою ДГТ культурою, і зменшувало загальну кількість клітин до рівня, який не мав вірогідної відмінності від контрольної групи. Це свідчить про гальмівний вплив дослідженого препарату НЧЗ на ріст культури клітин РПЗ лінії LNCaP в умовах андрогенної депривації та гормональної стимуляції [24].

При додаванні до культурального середовища монодисперсного розчину НЧЗ у концентрації 10 мкг/мл загальна кількість клітин не відрізнялася від такої у контрольній групі.

Таким чином, виявлено різницю ефектів досліджених розчинів НЧЗ щодо їхньої здатності гальмувати проліферацію ракових клітин лінії LNCaP. Ймовірно, це зумовлено різними розмірними характеристиками препаратів НЧЗ, завдяки чому вони по-різному взаємодіють з клітинами.

При адсорбції на поверхні чи проникненні через мембрану наночастинок можуть змінювати її поверхневий натяг та інші властивості, що, у свою чергу, може вплинути на функції мембрани, поділ клітин тощо [27, 29]. У разі застосування полідисперсного розчину НЧЗ, частинки різного діаметру були акумульовані в декількох компартментах клітини, що і призвело до гальмування їх проліферації. За даними літератури, при контакті клітин з наночастинок розміром від 10 нм до 20 нм вони накопичуються переважно у вакуолях. Наночастинок від 30 нм до 45 нм акумулюються здебільшого лізосомами. Цитотоксичність НЧЗ *in vivo* та *in vitro* залежить від розміру, форми, дози та поверхневої модифікації частинок [11, 16, 17].

При мікроскопічному дослідженні фарбованих гематоксиліном цитологічних препаратів клітин LNCaP на їхніх мембранах або ж всередині самих клітин ми виявляли темні проекції, які, ймовірно, є агрегатами НЧЗ. В умовах застосування НЧЗ морфологічна картина клітин не змінювалась порівняно з контрольними клітинами. Масової загибелі клітин та видимих порушень їх будови не спостерігалось. Тому, ймовірно, що зменшення кількості клітин у культурі під впливом полідисперсного колоїдного розчину НЧЗ зумовлено гальмуванням проліферації.

З метою вивчення можливих протипухлинних властивостей полідисперсного колоїдного розчину НЧЗ щодо гормонозалежного РПЗ, досліджено їх вплив на ріст і гістологічну будову ксенографтів андрогензалежного РПЗ людини із тканин, узятих під час радикальної простатектомії і підсаджених під капсулу нирки мишей СВА. Залежність росту пухлин від андрогенів підтверджувалась гальмуванням приросту маси ксенографтів у групі кастрованих тварин-реципієнтів.

Введення розчину НЧЗ у діапазоні доз 0,64-6,4 мкг/кг впродовж 3-х діб, починаючи з 4-ї доби після трансплантації ксенографтів, призводило до гальмування або зупинки їх росту порівняно з вихідними величинами маси у відповідних групах тварин. В усіх дослідних групах кінцева маса ксенографтів достовірно відрізнялась від такої у групі контролю.

Наступним етапом дослідження передбачалось визначення того, на які саме структурні елементи трансплантатів впливають НЧЗ. З цієї метою вивчали співвідношення площ епітелію та сполучної тканини у ксенографтах шляхом комп'ютерного аналізу після фарбування гістологічних препаратів за методом Малорі [5].

При підшкірному введенні розчину НЧЗ у дозі 0,64 мкг/кг м.т. не відбувалось змін епітеліально-стромального співвідношення порівняно з контрольною групою. При дозі НЧЗ 1,7 мкг/кг відмічали тенденцію, а при збільшенні дози до 6,4 мкг/кг відбувалось достовірне зменшення відносної площі епітелію. Отже, було показано переважний вплив НЧЗ на злоякісний епітелій простати.

Беручи до уваги, що зміна маса не відображає повною мірою протипухлинну активність досліджуваного розчину, бо протягом експерименту розвивається запальна реакція (утворення лейкоцитарного валу, лейкоцитарна інфільтрація, помірний набряк строми), було важливим провести гістологічні дослідження, які могли б

підтвердити наявність цитотоксичного впливу НЧЗ на злоякісний епітелій передміхурової залози (ПЗ) [4].

При застосуванні НЧЗ у дозі 0,64 мкг/кг в епітеліальних клітинах ксенографтів спостерігали помірну вакуолізацію цитоплазми. Хоча деструктивних змін порівняно з контрольними ксенографтами не було помічено, наявність вакуолізації може свідчити про метаболічні порушення клітин внаслідок впливу НЧЗ.

При збільшенні дози до 1,7 мкг/кг вакуолізація цитоплазми значно зростала, а самі клітини виглядали пошкодженими, їх розташування - дезорганізованим. Ядра були меншого розміру, більш гіперхромними порівняно з такими у групі тварин, яким вводили НЧЗ у дозі 0,64 мкг/кг. При дозі 6,4 мкг/кг ще більше епітеліальних клітин мали гіперхромні ядра, у частини з яких ядра були пікнотичні, та спостерігалась редукція цитоплазми.

Таким чином, результати гістологічного дослідження свідчать про деструктивний вплив НЧЗ на епітеліальні клітини ксенографтів РПЗ. На відміну від даних вимірювання маси ксенографтів, ступінь деструктивних змін залежав від дози препарату.

Ми припускали, що гальмування росту пухлин може бути спричинене зменшенням продукції тестикулярного тестостерону (Т) у мишей-реципієнтів внаслідок патогенного впливу НЧЗ на сім'яники, тим більше, що в літературі є відомості про ушкоджуючий ефект наночастинок золота розміром 2-5 нм у сім'яниках мишей [32]. Проте в наших дослідах маса сім'яників у контрольній та дослідних групах не відрізнялась, а при гістологічному дослідженні гонад патологічних змін морфологічної будови клітин Лейдіга, що продукують Т, та сперматогенного епітелію не виявлено. Таким чином, протипухлинний ефект НЧЗ зумовлений безпосереднім впливом препарату на пухлинну тканину, а не дефіцитом ендогенного Т.

Привертає увагу афінність НЧЗ до пухлинних клітин. Це може пояснюватись кількома причинами, зокрема селективним накопиченням наночастинок у пухлинах через порушення проникності клітинних мембран, зміною електрохімічних властивостей наночастинок при контакті з цими клітинами, їх каталітичними властивостями щодо біохімічних процесів на поверхні і всередині клітин [26].

Перспективність практичного використання наночастинок металів та їх солей і кон'югатів в якості лікарських засобів безпосередньо пов'язують з результатами вивчення їхньої

токсичності стосовно нормальних органів і тканин. Нерідко поява нових матеріалів і технологій несе загрозу для здоров'я людини й навколишнього середовища. Це стосується і застосування наноматеріалів, які мають велику питому поверхню, малі розміри, а значить, високу хімічну активність і здатність до проникнення в організм [13, 19].

На разі відсутня повноцінна оцінка наслідків використання НЧЗ. Для оцінки безпеки застосування наночастинок необхідно досліджувати їх накопичення в різних органах і тканинах. При внутрішньовенному введенні максимальне накопичення НЧЗ відбувається в печінці і селезінці, а при пероральному застосуванні НЧЗ переважно накопичується в нирках [6].

Нами було досліджено ефекти полі- та монодисперсного розчинів НЧЗ на морфофункціональний стан органів статеві системи статевозрілих самців щурів. Зрозуміло, що дослідження репродуктивної токсичності застосованих нами препаратів НЧЗ за стандартами доклінічної оцінки безпеки потенційних лікарських засобів потребує тривалих спостережень, але для аналізу можливих шляхів прямого або опосередкованого впливу НЧЗ на ріст ксенографтів РПЗ було доцільно вивчити морфофункціональний стан органів статеві системи щурів-самців.

При підшкірному введенні полідисперсного колоїдного розчину НЧЗ у дозі 5 мг/кг протягом одного тижня не виявлено змін рівня Т у плазмі крові, кількості сперматозоїдів у змивах з епідидимісів та пошкоджуючого впливу на органи статеві системи. Маса сім'яників та їх придатків, а також коагулюючої залози (КЗ) і вентральної простати (ВП) не відрізнялись у тварин контрольної та дослідної груп, але відмічено зменшення маси сім'яних пухирців (СП) у групі тварин, які отримували розчин НЧЗ.

Введення монодисперсного колоїдного розчину НЧЗ у дозі 0,3 мг/кг підшкірно протягом двох тижнів також не змінювало рівень Т у плазмі крові, кількість сперматозоїдів у змивах з епідидимісів, масу органів статеві системи, за виключенням вірогідного зменшення маси ВП.

Дослідження гістологічної будови ВП при застосуванні обох розчинів НЧЗ показали запальну реакцію в сполучній тканині, яка була значно виразніша у тварин, які отримували монодисперсний розчин. У цих тварин, крім набряку строми ВП та її інфільтрації лейкоцитами, подекуди виявлено дистрофічні та атрофічні зміни ацинарного епітелію.

Дані літератури щодо впливу НЧЗ на статеві залози лабораторних тварин досить суперечливі.

НЧЗ розміром 2,5 нм індукували хромосомні мутації в ранніх сперматоцитах I порядку, проте автори не відмічали порушень структурної організації сперматогенного епітелію і циклу сперматогенезу [21]. В іншому дослідженні спостерігали негативний вплив сферичних НЧЗ з діаметром 5 нм на репродуктивну функцію самців щурів, який проявлявся в тератозооспермії, аглютинації сперматозоїдів і зниженні здатності до запліднення [3].

НЧЗ розмірами 5 нм і 20 нм накопичуються в оболонці сім'яників щурів при введенні їх протягом одного тижня. Крім того, спостерігається зменшення експресії PCNA – фактора проліферації клітин на рівні переходу статевих клітин від сперматогоніїв до сперматоцитів I порядку, і, як наслідок, можливий незавершений цикл сперматогенезу [15]. Але це припущення не підтвержене результатами нашого експерименту, ймовірно, через обмежений термін введення НЧЗ відносно тривалості циклу сперматогенезу у щурів (48 діб). Так само не було виявлено шкідливого впливу НЧЗ на сім'яники при введенні їх протягом двох тижнів. Це може бути зумовлено як нездатністю НЧЗ проникати через гематотестикулярний бар'єр, так і терміном їх застосування. Як зазначено вище, шкідливий вплив на гонади виявлено для НЧЗ дуже малих розмірів – 2,5 нм та 5 нм. Тому потрібно взяти до уваги, що такі наночастинок майже без перешкод проникають через клітинну і ядерну мембрани та спричинюють генотоксичну дію [32].

Дистрофічні та атрофічні зміни ацинарного епітелію ВП під впливом двотижневого введення монодисперсного розчину НЧЗ не пов'язані зі зменшенням секреції Т. Розміри й гістологічна будова клітин Лейдіга, а також їх візуально оцінена кількість залишалися нормальними. Концентрація Т у плазмі крові щурів, які отримували розчини НЧЗ, і контрольної групи тварин достовірно не відрізнялись.

Особливо чутливою до дії андрогенів є ВП статевонезрілих щурів. На початкових етапах введення Т у простаті гонадектомованих чи статевонезрілих самців спостерігається інтенсивний розвиток судинної сітки, відновлення кількісного і якісного складу секреторного епітелію. Ми припускали, що можливий вплив НЧЗ на ВП та інші додаткові статеві залози може більш чітко виявитись в умовах стимуляції ВП екзогенним Т. Тому перевірку впливу НЧЗ на функціонально напружену залозу в умовах стимуляції екзогенним Т проводили на статевонезрілих гонадектомованих щурах.

НЧЗ не перешкождали андрогенній стимуляції ВП статевонезрілих кастрованих тварин. Однак спостерігалась інфільтрація лейкоцитами тканин простати, що узгоджується з даними літератури щодо розвитку лейкоцитозу та імбібції різних органів тварин лейкоцитами при введенні НЧЗ [2, 22, 28].

Відсутність дистрофічних та атрофічних змін ацинарного епітелію у ВП гонадектомованих статевонезрілих тварин, які отримували монодисперсний розчин НЧЗ, на відміну від статевозрілих, може бути пов'язана з тим, що індуковані Т процеси інтенсивної проліферації та диференціації епітелію переважали можливий пошкоджувальний вплив НЧЗ.

У більшості випадків введення НЧЗ спричинює системну запальну реакцію, яка супроводжується дистрофічними змінами в печінці, нирках, легенях, селезінці. При цьому відмічали ознаки посилення процесів проліферації і диференціації імункомпетентних клітин [22]. У нашій роботі показано, що запальні зміни відбуваються також у тканинах ВП і що вони ведуть до атрофічних змін епітелію. У сім'яниках не спостерігали такого ефекту, можливо, через наявність гематотестикулярного бар'єру [18].

Дослідження біологічних ефектів НДЦ

У дослідженнях використовували цитратний золь НДЦ (CeO_2), стабілізованих поліакриловою кислотою, що містив частинки розміром 2-3 нм із дзета-потенціалом у межах - 20 [1]. Метою було вивчити вплив НДЦ на процес старіння репродуктивної системи [7].

Старіння організму супроводжується інволюційними змінами органів статеві системи і зниженням їх гормональної активності. З цим узгоджуються результати наших досліджень на старіючих щурах віком 18 міс., у яких вміст Т у плазмі крові відповідав віковій нормі і становив $2,64 \pm 0,40$ нмоль/л, що приблизно вдвічі менше, ніж у молодих статевозрілих самців віком 6 міс. Після 10-денного перорального введення НДЦ у дозі 1 мг/кг вміст Т у плазмі крові щурів віком 18 міс. вірогідно підвищувався ($p < 0,05$), проте за умов введення значно більш високої дози НДЦ (100 мг/кг) – суттєво не змінювався порівняно з контролем.

Одним з інформативних показників гормональної активності сім'яників є морфологічна характеристика клітин Лейдіга. При введенні низької дози НДЦ (1 мг/кг) були відмічені зміни

структури сім'яників старіючих самців, а саме, збільшення кількості активованих клітин Лейдіга. Це є найбільш вірогідною причиною підвищення рівня Т у плазмі крові. Про активацію клітин Лейдіга свідчить наявність збільшених за об'ємом нормохромних ядер, що мали чітке ядрце. Цитоплазма їх також мала більший об'єм, часто була вакуолізована по периферії.

Слід зазначити, що при дії НДЦ у високій дозі 100 мг/кг активованих клітин Лейдіга було значно менше порівняно з низькою дозою НДЦ. У цілому за умов введення дози НДЦ 100 мг/кг спостерігалися такі самі вікові зміни клітин Лейдіга, як і в контрольних тварин.

Вміст сперматозоїдів у змивах епідидимісів після 10-денного застосування НДЦ в дозі 1 мг/кг вірогідно збільшувався ($p < 0,05$), а при дозі 100 мг/кг він лише мав тенденцію до підвищення порівняно з контролем.

Зміни будови сперматозоїдів у щурів віком 18 міс. після застосування НДЦ стосувались підвищеної "м'якості" їх хвостового відділу, що може призводити до зниження їх рухливості та порушення процесу запліднення. Дійсно, при дослідженні запліднювальної здатності самців, які отримували НДЦ у дозі 1 мг/кг, було відмічено зменшення індексу вагітності удвічі, що може бути зумовлено наявністю незрілих сперматозоїдів у сім'яній рідині. Ймовірно, збільшення секреції Т призвело до посиленої евакуації сперматозоїдів, у тому числі незрілих, із сім'яних залоз до епідидимісів, можливо, внаслідок активації сперматогенезу.

Таким чином, отримані результати свідчать про стимулюючий вплив низької дози НДЦ (1 мг/кг) на гормональну функцію та сперматогенез сім'яників старіючих самців щурів. Можна припустити, що зазначені зміни свідчать про певне напруження структурно-функціональних резервів репродуктивної системи старіючих самців під впливом НДЦ і найімовірніше пов'язані зі стимуляцією біосинтетичних процесів. Механізми стимулюючої дії НДЦ на репродуктивну систему старіючих тварин потребують подальших досліджень.

ПІДСУМОК

Наночастинки металів та їх солі можуть здійснювати як стимулюючу, так і деструктивну дію на органи й тканини, що слід враховувати при вивченні їх терапевтичних можливостей і в токсикології.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антивирусное действие наночастиц оксида церия, стабилизированных низкомолекулярной полиакриловой кислотой / Н.М. Жолобак, З.М. Олевинская, Н.Я. Спивак [та ін.] // *Мікробіол. журнал.* – 2010. – Т. 72, № 3. – С. 42-47.
2. Влияние наночастиц золота на сперматогенез мышей / О.В. Дементьева, Ю.М. Евдокимов, С.Т. Захидов [и др.] // *Известия РАН. Серия: Биология.* – 2012. – № 3. – С. 279-287.
3. Вплив наночастинок золота на органи репродуктивной системы самців шурів / О.А. Салівоник, О.В. Сачинська, Л.І. Полякова [та ін.] // *Клініч. та експерим. патологія.* – 2015. – Т. XIV, № 2. – С. 176-179.
4. Дослідження впливу різних доз наночастинок золота на ксенографти раку передміхурової залози / О.Г. Резніков, О.А. Салівоник, О.В. Сачинська [та ін.] // *Урологія.* – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 17-22.
5. Зміни епітеліально-стромального співвідношення у трансплантатах раку передміхурової залози людини при застосуванні наночастинок золота / О.А. Фалюш, О.В. Сачинська, Л.І. Полякова [та ін.] // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2016. – Т. 50, № 4-5. – С. 86-89.
6. Морфологические изменения в органах лабораторных животных при длительном пероральном введении золотых наночастиц / Г.Н. Маслякова, С.С. Пахомий, А.Б. Бучарская [и др.] // *Саратов. науч. мед. журнал.* – 2013. – Т.9, № 2. – С. 208-213.
7. Морфофункціональний стан репродуктивної системи шурів у період старіння за умов застосування наночастинок / Н.Д. Носенко, Н.М. Жолобак, Л.І. Полякова [та ін.] // *Фізіол. журнал.* – 2014. – Т. 60, № 1. – С. 11-17.
8. Нанокристаллический диоксид церия – перспективный материал для биомедицинского применения / А.Б. Щербаков, В.К. Иванов [и др.] // *Биофизика.* – 2011. – Т. 56, № 6. – С. 995-1015.
9. Нанокристаллический диоксид церия повышает функциональную активность репродуктивной системы стареющих самцов крыс / Н.Я. Спивак, Н.Д. Носенко, Н.М. Жолобак [и др.] // *Наносистемы: Физика, Химия, Математика.* – 2013. – Т. 4, № 1. – С. 72-77.
10. Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний та соціальний аспекти / Б.Е. Патон, В.Ф. Москаленко, І.С. Чекман [та ін.] // *Вісник НАН України.* – 2009. – № 6. – С. 18-26.
11. Оцінка in vivo ДНК-ушкоджувальної дії наночастинок золота різного розміру / С.М. Дибкова, Л.С. Резніченко, Т.Г. Грузіна [та ін.] // *Біотехнол.* – 2010. – Т.3, № 3. – С. 66-71.
12. Пат. 87744 У А, МПК А61К 31/79, А61К 33/00. Композиція, що містить наночастишки золота, та спосіб її одержання / О.В. Усатенко, О.Б. Щербаков, Н.Ф. Кущевська, Г.В. Повх; заявник і патентовласник О.В. Усатенко – № а200712612; заявл. 14.11.2007; опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.
13. Петровская Е.Г. Применение нанотехнологий в медицине и фармакологии / Е.Г. Петровская // *Матеріали четвертого міжнар. семінару «Етика нанотехнологій та нанобезпека».* – Київ: НАНУ, 2014. – С. 32-34.
14. Почепцов А.Я. Влияние наночастиц золота на пролиферативную активность половых клеток крыс / А.Я. Почепцов, Ю.И. Великородная, Б.Н. Филатов // *Вестник Волг. ГМУ.* – 2012. – Т.42, № 2. – С. 47-50.
15. Производство и применения наноматериалов (токсиколого-гигиенические проблемы) / Б.Н. Филатов, Л.И. Бочарова, В.В. Клаучек [и др.] // *www.MEDLINE.RU.* – 2015. – Vol.16. – P. 259-266.
16. Резніченко Л.С. Біохімічні ефекти впливу наночастинок золота на прокаріотичні та еукаріотичні клітини: дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук. / Л.С. Резніченко. – Київ, 2010. – 148 с.
17. Ставровска А.А. Клеточные механизмы множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток / А.А. Ставровска // *Биохимия.* – 2000. – Т. 65, вып. 1. – С. 112-126.
18. Стан органів статеві системи самців шурів після застосування монодисперсного колоїдного розчину наночастинок золота / О.А. Фалюш, О.В. Сачинська, Л.І. Полякова [та ін.] // *Ендокринологія.* – 2016. – Т.21, № 3. – С. 213-219.
19. Трахтенберг І.М. Обґрунтування доцільності створення і впровадження нормативно-методичної бази оцінки безпеки лікарських нанопрепаратів в Україні / І.М. Трахтенберг, З.Р. Ульберг, І.С. Чекман // *Наук. журнал МОЗ України.* – 2014. – № 2. – С. 20-26.
20. Чекман І.С. Нанофармакологія / І.С. Чекман. – Київ: Задруга, 2011. – 424 с.
21. Acute hematologic, hepatologic, and nephrologic changes after intraperitoneal injections of 18 nm gold nanoparticles in hamsters / Н.М. Saleh, О.А. Soliman, М.О. Elshazlyn [et al.] // *Int. J. Nanomedicine.* – 2016. – Vol. 11. – P. 2505-2513.
22. Analysis of the toxicity of gold nanoparticles on the immune system: effect on dendritic cell functions / C. Villiers, H. Freitas, R. Couderc [et al.] // *J. Nanopart. Res.* – 2010. – Vol. 12, N 1. – P. 55-60.
23. Arnida. Cellular uptake and toxicity of gold nanoparticles in prostate cancer cells: a comparative study of rods and spheres / Arnida, A. Malugin, Ghandehari // *J. Appl. Toxicol.* – 2010. – Vol. 30, N 3. – P. 212-217.
24. Assessment of gold nanoparticle effect on prostate cancer LNCaP cells / A.G. Reznikov, О.А. Salivonyk, A.G. Sotkis [et al.] // *Exp. Oncol.* – 2015. – Vol. 37, N 2. – P. 100-104.
25. Dykman L.A. Gold Nanoparticles in Biology and Medicine: Recent Advances and Prospects / L.A. Dykman, N.G. Khlebtsov // *Acta Naturae.* – 2011. – Vol. 3, N 2. – P. 34-55.
26. Gold Nanoparticles for In Vitro Diagnostics / W. Zhou, X. Gao, D. Liu [et al.] // *Chem. Rev.* – 2015. – Vol. 115, N 19. – P. 10575-10636.

27. Interaction of lipid membrane with nanostructured surfaces / Y. Roiter, M. Ornatska, A.R. Rammohan [et al.] // *Langmuir*. – 2009. – Vol. 25, N 11. – P. 6287-6299.

28. Intradermal air pouch leukocytosis as an in vivo test for nanoparticles / J. Vandooren, N. Berghmans, C. Dillen [et al.] // *Int. J. Nanomedicine*. – 2013. – Vol. 8, N 1. – P. 4745-4756.

29. Li Y. Computational investigation of interaction between nanoparticles and membranes: hydrophobic/hydrophilic effect / Y. Li, X. Chen, N. Gu // *J. Phys. Chem. Biochem.* – 2008. – Vol. 112, N 51. – P. 16647-16653.

30. Nanomedicine: Application Areas and Development Prospects / H. Boulaiz, P.J. Alvarez, A. Ramirez [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2011. – Vol. 12, N 5. – P. 3303-3321.

31. Use of Gold Nanoparticles in Diagnostics, Surgery and Medicine: A Review / A.M. Giasuddin, K.A. Jhuma, A.M. Mujibul [et al.] // *Bangladesh J. Med. Biochem.* – 2012. – Vol. 5, N 2. – P. 56-60.

32. Zakhidov S.T. Effect of gold nanoparticles on mouse spermatogenesis / S.T. Zakhidov // *Biology bulletin*. – 2012. – Vol. 39. – P. 229-236.

REFERENCES

1. Zholobak NM, Olevinskya ZM, Spivak NYa. [Antiviral effect of cerium dioxide nanoparticles stabilized by low-molecular polyacrylic acid]. *Microbiologicheskii Zhurnal*. 2010;72(3):42-7. Russian.

2. Dementieva OV, Evdokimov YuM, Zahidov ST. [The influence of gold nanoparticles on the spermatogenesis of mice]. *Izvestiya RAN. Ser Biol.* 2012;3:279-87. Russian.

3. Salivonyk OA, Sachinskaya OV, Polyakova LI. [Effect of gold nanoparticles on reproductive organs of male rats]. *Klinichna ta Eksperimentalna Patologiya*. 2015;14(2):176-9. Ukrainian.

4. Reznikov AG, Salivonyk OA, Sachinskaya OV. [Investigation of the effects of various doses of gold nanoparticles on prostate cancer xenografts]. *Urologiya*. 2014;18(4):17-22. Ukrainian.

5. Falyush OA, Polyakova LI, Sachynska OV [The changes of epithelial-stromal ratio in transplants of human prostate cancer under application of gold nanoparticles]. *Farmakologiya i Likarska Toksykologiya*. 2016;50(4-5):86-89. Ukrainian.

6. Maslyakova GN, Pakhomiy SS, Buchar AB. [Morphological changes in the organs of laboratory animals with prolonged oral administration of gold nanoparticles]. *Saratovskiy Nauchnyi Meditsinskiy Zhurnal*. 2013;9(2):208-13. Russian.

7. Nosenko ND, Zholobak NM, Polyakova LI. [Morphofunctional state of the reproductive system of rats in the aging period under the conditions of use of nanoscale]. *Fiziologichniy Zhurnal*. 2014;60(1):11-17. Ukrainian.

8. Shcherbakov AB, Ivanov VK, Zholobak NM. [Nanocrystalline ceria based materials – perspectives for biomedical application]. *Biofizika*. 2011;56(6):995-1015. Russian.

9. Spivak NYa, Nosenko ND, Zholobak NM. [The nanocrystalline cerium dioxide raises the functional activity on genetical system of ageing males of rats]. *Nanosistemy: Fizika, khimiya, matematika*. 2013;4(1):72-77. Russian.

10. Paton BE, Moskalenko VF, Checkman IS. [Nanoscience and Nanotechnology: Technical, Medical and Social Aspects]. *Visnyk Natsionalnoi Akademii Nauk Ukrainy*. 2009;6:18-29. Ukrainian.

11. Dibkova CM, Reznichenko LS, Gruzina TG. [Evaluation of in vivo DNA-damaging action of gold nanoparticles of different sizes]. *Biotekhnologiya*. 2010;3(3):66-71. Ukrainian.

12. Usatenko OV, Shcherbakov OB, Kushchevskaya NF, Push GV. [Patent 87744 U UA, МПК А61К 31/79, А61К 33/00. A composition containing gold nanoparticles, and a method for its preparation. Applicant and Patent Owner Usatenko OV. N 2007200612]. Stated. November 14, 2007; Has published Aug 10, 2009, Bul. N 15. Ukrainian.

13. Petrovskaya YeG. [Application of nanotechnology in medicine and pharmacology]. *Etyka nanotekhnologiy ta nanobezpeka. Materialy mizhnarodnogo seminaru*. 2014;3:32-34. Russian.

14. Pocheptsov AYa, Magnificent YuI, Filatov BN. [Effect of gold nanoparticles on the proliferative activity of rat germ cells]. *Vestnik Volzhskogo GMU*. 2012;42(2):47-50. Russian.

15. Filatov BN, Bocharova LI, Klauschek VV. [Production and application of nanomaterials (toxicological and hygienic problems)]. Available from: www.MEDLINE.RU. 2015;16:259-66. Russian.

16. Reznichenko LS. [Biochemical effects of the influence of gold nanoparticles on prokaryotic and eukaryotic cells]. PhD Dissert. Thes. 2010;148. Ukrainian.

17. Stavrovska AA. [Cellular Mechanisms of Multiple Drug Resistance of Tumor Cells. Stavrovsk]. *Biokhimiya*. 2000;65(1):112-26. Russian.

18. Falyush OA, Sachynska OV, Polyakova LI. [Description of the reproductive organs of male rats after application of a monodispersed solution of gold nanoparticles]. *Endokrinologia*. 2016;21(3):213-9. Ukrainian.

19. Trahtenberg IM, Ulberg ZR, Chekman IS. [Substantiation of expediency of creation and introduction of normative-methodical basis of safety evaluation of medicinal nanoparticles in Ukraine]. *Naukovyi Zhurnal Ministerstva Okhorony Zdorovya Ukrainy*. 2014;2:20-26. Ukrainian

20. Chekman IS. [Nanopharmacology]. Kyiv, Zadruga. 2011;424. Ukrainian.

21. Saleh HM, Soliman OA, Elshazlyn MO. Acute hematologic, hepatologic, and nephrologic changes after

intraperitoneal injections of 18 nm gold nanoparticles in hamsters. *Int J Nanomed.* 2016;11:2505-13.

22. Villiers C, Freitas H, Couderc R. Analysis of the toxicity of gold nanoparticles on the immune system: effect on dendritic cell functions. *Nanopart Res.* 2010;12(1):55-60.

23. Arnida, Malugin A, Ghandehari. Cellular uptake and toxicity of gold nanoparticles in prostate cancer cells: a comparative study of rods and spheres. *J Appl. Toxicol.* 2010;30(3):212-7.

24. Reznikov AG, Salivonyk OA, Sotkis AG. Assessment of gold nanoparticle effect on prostate cancer LNCaP cells. *Exp Oncol.* 2015;37(2):100-4.

25. Dykman LA, Khlebtsov NG. Gold Nanoparticles in Biology and Medicine: Recent Advances and Prospects. *Acta Naturae.* 2011;3(2):34-55.

26. Zhou W, Gao X, Liu D. Gold Nanoparticles for In Vitro Diagnostics. *Chem Rev.* 2015;115(16):10575-636.

27. Roiter Y, Ornatska M, Rammohan AR. Interaction of lipid membrane with nanostructured surfaces. *Langmuir.* 2009;25(11):6287-99.

28. Vandooren J, Berghmans N, Dillen C. Intradermal air pouch leukocytosis as an in vivo test for nanoparticles. *Int J Nanomed.* 2013;8(1):4745-56.

29. Li Y, Chen X, Gu N. Computational investigation of interaction between nanoparticles and membranes: hydrophobic/hydrophilic effect. *J Phys Chem B.* 2008;112(51):16647-53.

30. Boulaiz H, Alvarez PJ, Ramirez A. Nanomedicine: Application Areas and Development Prospects. *Int. J. Mol. Sci.* 2011;12(5):3303-21.

31. Giasuddin AM, Jhuma KA, Mujibul AM. Use of Gold Nanoparticles in Diagnostics, Surgery and Medicine: A Review. *Bangladesh J Med Biochem.* 2012;5(2):56-60.

32. Zakhidov ST. Effect of gold nanoparticles on mouse spermatogenesis. *Biologichnyy Bull.* 2012;39:229-36.

Стаття надійшла до редакції
19.07.2017



УДК 615:217:577.112.382:615-07:616.858:616.839.1

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2017.3.111857>

**В.Й. Мамчур,
Т.М. Криворучко,
О.В. Макаренко**

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ АНТИПАРКІНСОНІЧНОЇ ДІЇ ГЛІЦИНУ СУМІСНО З АМАНТАДИНОМ ЗА УМОВ ЗМІН НЕЙРОСИНАПТИЧНОЇ ПЕРЕДАЧІ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра фармакології та клінічної фармакології
(в.о. зав. – к. мед. н., доц. С.М. Дронов)
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of pharmacology and pharmacology
V.Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: olgamakarenko977@gmail.com*

Ключові слова: *паркінсонічний синдром, катаlepsія, тремор, гліцин, амантадин*
Key words: *Parkinson's syndrome, catalepsy, tremor, amantadine, glycine*

Реферат. Сравнительный анализ антипаркинсонического действия глицина совместно с амантадином в условиях изменений нейросинаптической передачи. Мамчур В.И., Криворучко Т.Н., Макаренко О.В. Болезнь Паркинсона (БП) традиционно рассматривают как заболевание, которое поражает моторную сферу у человека. Но, помимо двигательных проявлений, в клинической картине заболевания присутствуют и немоторные проявления, заболевания, среди которых чаще встречается деменция. Цель работы – экспериментальная оценка возможного антипаркинсонического действия глицина в условиях экспериментальных