

## КОРЕКЦІЯ ВІКОВИХ ЗМІН СІМ'ЯНИКІВ ЩУРІВ ЗА ДОПОМОГОЮ ГАДОЛІНІЙ ОРТОВАНАДАТУ У НАНОФОРМІ\*

Коренева Є. М.<sup>1</sup>, Карпенко Н. О.<sup>1</sup>, Ларьяновська Ю. Б.<sup>1</sup>, Белкіна І. О.<sup>1</sup>, Клочков В. К.<sup>2</sup>,  
Ефімова С. В.<sup>2</sup>, Караченцев Ю. І.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків;

<sup>2</sup>Інститут сцинтиляційних матеріалів НАН України, м. Харків  
reprodukt@ukr.net

В останні 20 років швидко розвиваються нанотехнології, які зробили можливим створення інноваційних наноматеріалів з якісно новими властивостями та величезним потенціалом використання у біології, медицині та фармації. Малі розміри частинок дозволяють їм легко транспортуватись у біологічних системах, втручатися у їх функцію, демонструвати нові аспекти біологічної активності через зміни їхньої біодоступності тощо. Завдяки своїм розмірам (менше 100 нм), які співрозмірні з розмірами клітин (10–100 мкм), вірусів (20–450 нм), білків (5–50 нм), ДНК (2 нм шириною, 10–100 нм довжиною), наночастинки (НЧ) можуть наближатися до біооб'єктів, взаємодіяти і зв'язуватися з ними [1].

Найбільшу кількість таких сполук дають перехідні метали, які у наноформі набувають нових властивостей порівняно з цими ж матеріалами у макроформі. До них відносяться НЧ гадоліній ортованадату ( $GdVO_4$ ), основою яких є ортованадатна матриця. Відомо, що ванадій та його сполуки виявля-

ють значну біологічну активність [2] і є перспективними для створення лікарських засобів для лікування захворювань різного ґенезу — метаболічних порушень, цукрового діабету (ЦД), гіпертензії, онкологічних, імунних захворювань, які часто маніфестуються на пізніх етапах онтогенезу [3]. У попередніх дослідженнях нами було виявлено, що НЧ  $GdVO_4$  при хронічному введенні старіючим самцям (щури віком 21–22 місяці) здатні підтримувати базальну глікемію, масу тіла та реакції нервової системи на рівні більш молодих (18–19 міс) тварин [4].

Актуальність пошуку сполук з антивіковою активністю визначена швидким зростанням кількості літніх людей, частка яких за прогнозами ВООЗ до 2025 р. збільшиться в 6 разів в порівнянні з 1950 р., і цей тренд буде підтримуватись й далі [5, 6]. Тобто, прогресуюче збільшення долі літніх і старих людей в загальній чисельності населення разом із скороченням народжуваності стає все більш актуальною медичною, соціальною та економічною проблемою розви-

\*Роботу виконано згідно з науковою тематикою ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Оцінка ефективності застосування наночастинок на основі діоксиду церію та ортованадатів рідкісноземельних елементів для корекції вікових змін у самців щурів на низхідній стадії онтогенезу» (№ держреєстрації 0113U007510С).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 31.05.2016.

нених країн [7]. Арсенал засобів щодо усунення проблеми невеликий та, зважаючи на особливість віку (супутні порушення функціонування інших органів і систем, поліпрагмазію), часто потребує особливої, бажано негормональної терапії аби уникнути побічних ефектів [8, 9]. Водночас, спостереження про сполученість вікового зниження функціональної активності статевих залоз стали підґрунтям ідеї використання замісної андрогенотерапії для запобігання вікового гіпогонадізму та хвороб, пов'язаних із віком, хоча існуючі дані щодо такої терапії у чоловіків суперечливі і є багато питань щодо її ефективності та безпечності.

Виявлена антивікова активність

НЧ  $GdVO_4$  робить їх потенційним кандидатом для створення негормональних ліків, спрямованих на подовження активного періоду життя, віддалення терміну маніфестації асоційованих з віком захворювань (зниження сексуальної активності, маскулітності та лібідо, погіршення загального самопочуття, розвиток інсулінорезистентності, ЦД 2 типу, тощо) [10]. Так як відомості стосовно ефекту НЧ  $GdVO_4$ , щодо функціонального стану гонад відсутні, то *мета нашої роботи* полягала у дослідженні морфофункціонального стану та інкреторної й екскреторної функції сім'яників у самців щурів на спадному етапі онтогенезу за умов тривалого (70 днів) застосування НЧ на основі  $GdVO_4$ .

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальні роботи на тваринах віварію ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМНУ», виконувались відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001). Самці щурів популяції Вістар утримувались у стандартних умовах віварію при природному освітленні, раціоні, рекомендованому для даного виду тварин, та питному режимі *ad libitum*. Рандомізація на групи виконували за допомогою таблиці випадкових чисел. Кожній тварині присвоювали індивідуальний номер, у відповідності до якого на шкіру ставили мітку фарбником (фукорцин) згідно розробленим схемам. Експеримент проводився у літньо-осінній період (серпень-жовтень).

На вибірці щурів (21 тварина) з датованим віком (18–18,5 міс на початку експерименту, спадний етап онтогенезу) досліджували вплив на репродуктивну функцію НЧ  $GdVO_4$ , активованого Європієм (НЧ  $GdVO_4:Eu^{3+}$ , у подальшому НЧ  $GdVO_4$ ). Колоїдний водний розчин НЧ  $GdVO_4$  було отримано в Інституті сцинтиляційних матеріалів (ІСМА) НАН України. НЧ  $GdVO_4$  у дозах 0,33 мг/кг маси тіла давали з кормом індивідуально кожній тварині 5–6 разів на тиждень вранці, натще, що дозволило уникнути стресорного

впливу маніпуляцій із зондом з огляду на тривалість лікування. Термін уведення сполук (70 днів) був визначений у відповідності з величиною періоду сперматогенезу та етапу дозрівання сперматозоїдів у придатках сім'яника щурів [11]. На 71 добу тварин виводили з досліду шляхом швидкої декапітації.

На 20-ту та 60 добу з хвостової вени тварин брали зразки крові для визначення вмісту тестостерону імуноферментним методом комерційним набором реактивів «Тестостерон-ХЕМА».

Вилучали та зважували сім'яники, які використовували для гістологічних досліджень.

Для вивчення гістологічної будови сім'яник фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності, занурювали у целюдин-парафін, мікротомували, фарбували гематоксиліном та еозином. На зрізах яечок окрім оглядової мікроскопії проводили морфометричну оцінку стану сперматогенного епітелію за наступними кількісними показниками [3].

1) Індекс сперматогенезу, який підраховували за 4-бальною системою, — фіксували у звивистому сім'яному каналці наявність шарів: сперматогоніїв, сперматоцитів, сперматид і сперматозоїдів (кожний шар оціню-

вався в один бал). Індекс сперматогенезу ( $j$ ) розраховували за формулою:

$$j = A/100$$

де:  $A$  — число шарів у кожному каналці, 100 — число врахованих каналців.

2) Відносна кількість звивистих каналців зі злущеним сперматогенним епітелієм — підраховували при перегляді 100 каналців.

3) Відносна кількість звивистих каналців зі сперматоцитами у метафазі 2-го поділу дозрівання (з 12-ю стадією мейозу) — підраховували при перегляді 100 каналців.

4) Середня кількість нормальних сперматогоній у звивистому сім'яному каналці — підраховували у 20 каналцях.

Мікроскопію та фотографування препаратів здійснено на мікроскопі Micros 400 (Austria), доукомплектованого цифровим фотоапаратом Nikon Cool Pix 4500. Фотографування проведено в системі Aver Media, фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4 GHz за допомогою програми Nikon View 5.

Усі експерименти проводили у «сліпому»

досліді: дослідник при проведенні експериментів не знав, яка сполука уведена кожній конкретній тварині до закінчення роботи та отримання результату. Розчинник та водний золь  $\text{HClGdVO}_4$  були зашифровані в ІСМА НАН України. По закінченні усіх експериментів та статистичної обробки даних кожної групи шифри були розкриті.

Отримані результати порівнювали з даними контрольних щурів відповідного віку, яким давали за подібних умов розчинник (завізь крохмалю без додаткових компонентів).

Кількісні показники представлені як середнє арифметичне та його похибка ( $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ ), якісні (бали) — як медіана ( $Me$ ) та мінімальне й максимальне значення у вибірці ( $LQ$ ;  $UQ$ ). Порівняння між групами та з вихідними показниками проводили з використанням критеріїв  $t$  Ст'юдента та Мана-Вітні. Різницю між групами вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ . Розрахунки проводили за допомогою пакету аналізу Excel 7.0 та програми «Statistica 6.0».

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для вивчення біологічних ефектів НЧ при хронічному надходженні нами була використана модель природного старіння організму, яка відтворює виразні старечі зміни андрогензалежних процесів. Згідно до даних літератури [3], щури віком більше ніж 18 міс вже увійшли до передстарого періоду онтогенезу (18–23 міс). Маса сім'яників щурів контрольної групи дорівнювала  $3557,1 \pm 174,4$  мг, а в групі, що отримувала НЧ —  $4100,0 \pm 194,9$  мг, що відображає статистичну тенденцію до збільшення показника ( $0,05 < p < 0,1$ ).

Вивчення будови сім'яників самців за допомогою світлової мікроскопії показало, що у більшості старіючих контрольних самців (п'ять з семи) щурів загальна морфоструктура яєчок суттєво не відрізняється від такої у статевозрілих самців репродуктивного віку. Звивисті сім'яні каналці, які зрізані у поперечному або косому напрямку, мають овальну чи округлу форму. Діаметр каналців, власна оболонка, а також біл-

кова та судинна оболонки відповідали нормі. Стінка сім'яних каналців побудована статевими клітинами. В базальному відділі містяться самі молоді клітини сперматогенного епітелію — сперматогонії. Серед них розрізняються клітини з хроматином у ядрі конденсованого (тип В) та неконденсованого (тип А) виду. Іноді спостерігається мітоз у сперматогоніях. У проміжному відділі стінки каналця розташовані сперматоцити. Більша частина сперматоцитів I-го порядку знаходилася у третій стадії профазы, у пахітені. У частині каналців у сперматоцитах добре простежували метафазу першого (сперматоцити I-го порядку) і (значно рідше) другого поділу (сперматоцити II-го порядку) та анафазы й телофазы цих поділів. В адлюмінальному відділі сім'яних каналців видимі численні сперматиди у різних стадіях диференціювання та вже сформовані сперматозоїди. Статеві клітини різних етапів розвитку розміщені у строгому порядку, концентричними шарами згідно зі стадіями

сперматогенного циклу. Поєднання різних типів статевих клітин у каналцях типове. В різних каналцях чітко простежено не тільки сперматогенез (процес послідовних перебудов зародкових клітин: сперматогонія → сперматозоїд), а і сперміогенез — етапи клітинних перетворень від сперматиди до сперматозоїда. Стрічка сперматогенного епітелію містила не менш 3–4 рядів клітин. Між сперматогоніями на базальній мембрані розміщені численні клітини Сертолі (сустиноцити, підтримуючі клітини). Чітко видно їх світле грушоподібне ядро з ядерцем. Цитоплазматичні відростки клітин маскуються статевими клітинами подальших етапів розвитку. Міжканалцева сполучна тканина подана дуже обмежено. В цих міжканалцевих локусах видно кровоносні судини, навколо яких гуртуються нечисленні фіброласти та клітини Лейдїгу (інтерстиціальні ендокриноцити або гландулоцити). Клітинні мембрани останніх часто погано розрізнялися, ядра клітин овальної форми, в основному нормохромні, в них видно чітку розсип хроматинової зернистості (рис. 1).

У 2 з 7 старіючих контрольних самців на тлі морфологічно повноцінних сім'яних каналців виявлені практично повністю спустошені, зменшені у розмірі одиничні каналці або дрібні групи таких каналців. У стінці видно лише сустиноцити, іноді поруч з окремими сперматогоніями. Крім того, у ряді на погляд звичайних каналців помічено десквамацію сперматогенного епітелію — хаотичне переміщення структурних елементів у просвіт каналця, що є свідченням про послаблення зв'язку цитоплазматичних оболонок сперматоцитів та сперматид із сустиноцитами. Дуже рідко в окремих каналцях видно клітини-куль — гігантські багатоядерні сперматиди (див. рис. 1).

Звертає на себе увагу наявність окремих двоядерних сперматоцитів I-го порядку, що є свідомством порушення в них мейозу. Слід позначити, що у цих самців місцями у міжканалцевих локусах спостерігали проліферацію клітин Лейдїгу. Ядра клітин у таких проліфератах дрібні, тьмяні, без типової хроматинової розсипи. Подібний стан клітин є морфологічним відображенням їх неповної диференціації. Вищенаведене відобра-

жає морфологічні ознаки вікової інволюції сім'яників, що співпадає з даними інших дослідників [12]. Вказується, що у самців щурів з віком порушується морфологічна будова органа, а саме, спостерігається редукція кількості клітин сперматогенного епітелію; зростання сполучної тканини, накопичення ліпідів у клітинах, зміни у судинах, що веде до порушення трофіки та атрофії органу, процесів обміну речовин) та погіршенням сперматогенезу через поступове зменшення продукування та секреції статевих гормонів з сім'яника, у тому числі через погіршення кровопостачання [12].

У групі щурів, що отримували досліджувану речовину у наноформі, у п'ять з шести дослідних самців щурів, морфологічний стан звивистих сім'яних каналців, сперматогенного епітелію, клітин Сертолі та клітин Лейдїгу цілком відповідав картині, що характерна для самців репродуктивного віку — у сім'яних каналцях подано повний пул статевих клітин. На відміну від попередньої групи на мікропрепаратах цих щурів візуально збільшувалася кількість каналців з різними фігурами поділу у сперматоцитах I-го порядку та каналців з наявністю сперматозоїдів порівняно з тваринами контрольної групи, тобто, спостерігалася певна активація процесу сперматогенезу.

У одного з шести самців серед численних незмінених каналців виявлено поодинокі, зменшені у розмірі каналці з вираженою редукцією сперматогенного епітелію. В той же час, в деяких із таких каналців простежено ознаки регенерації — вогнищева проліферація сперматогоній (рис. 2). У просвіті частини каналців видно нечисленні злуцнені статеві клітини. Ознак порушення мейозу у сперматоцитів I-го порядку, наявності клітин-куль, проліферації клітин Лейдїгу у цього щура не виявлено. У даному випадку, навіть візуально, збільшувалася кількість каналців із різними фігурами поділу у сперматоцитах I-го порядку та з наявністю сперматозоїдів.

Морфометрична характеристика сперматогенезу щурів підтвердила візуальні ознаки поживавлення стану сперматогенного епітелію (табл.).

Так, у піддослідних самців, які отри-



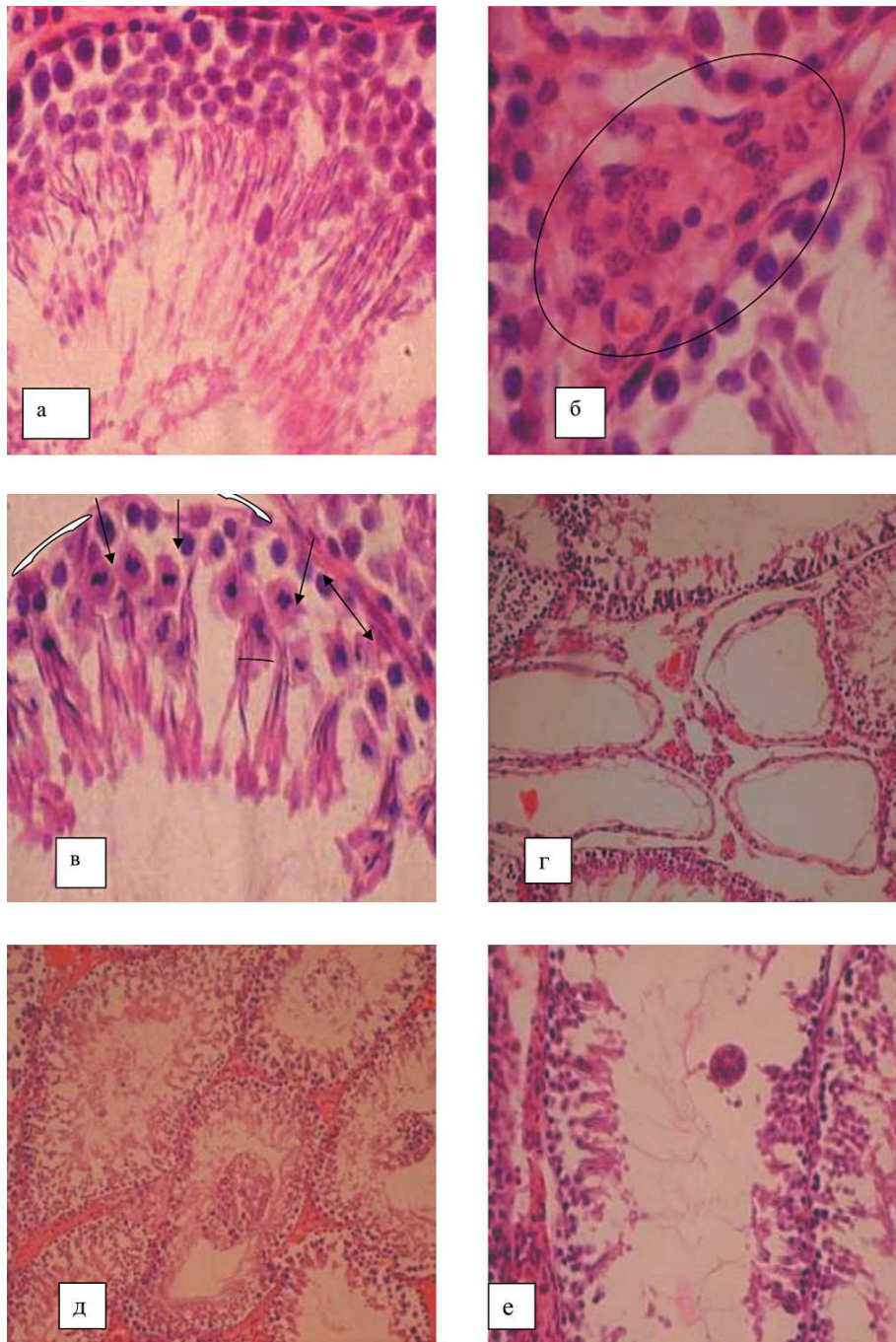


Рис. 1. Мікрофотографії сім'яників інтактних старіючих щурів.

а — у сім'яному каналці видно: сперматогонії, сперматоцити I-го порядку та пізні сперматиди; сперматогонії, сперматоцити I-го порядку, ранні сперматиди, сперматозоїди; б — клітини Лейдїгу у міжлокусному просторі (овал); в — метафаза першого подїлу (сперматоцити I-го порядку — чорні стрїлки) та другого подїлу (сперматоцити II-го порядку — двоглова стрїлка); ядра клітин Сертолї — білі стрїлки; г — дрібна група звивистих каналцїв з відсутністю статевих клітин; д — каналцї зі злущеним сперматогенним епітелїєм; е — клітина-куля у просвіті каналця. Гематоксилїн-еозин; а — *times* 200; б — *times* 400; в — *times* 250; г, д, е — *times* 100.

мували  $\text{HCGdVO}_4$ , статистично вірогідно підвищується кількість сперматогоній у каналцї, мейотична активність сперматоци-

тів та зростає індекс сперматогенезу. Поєднання таких ознак можна трактувати як певну стимуляцію процесу сперматогенезу.

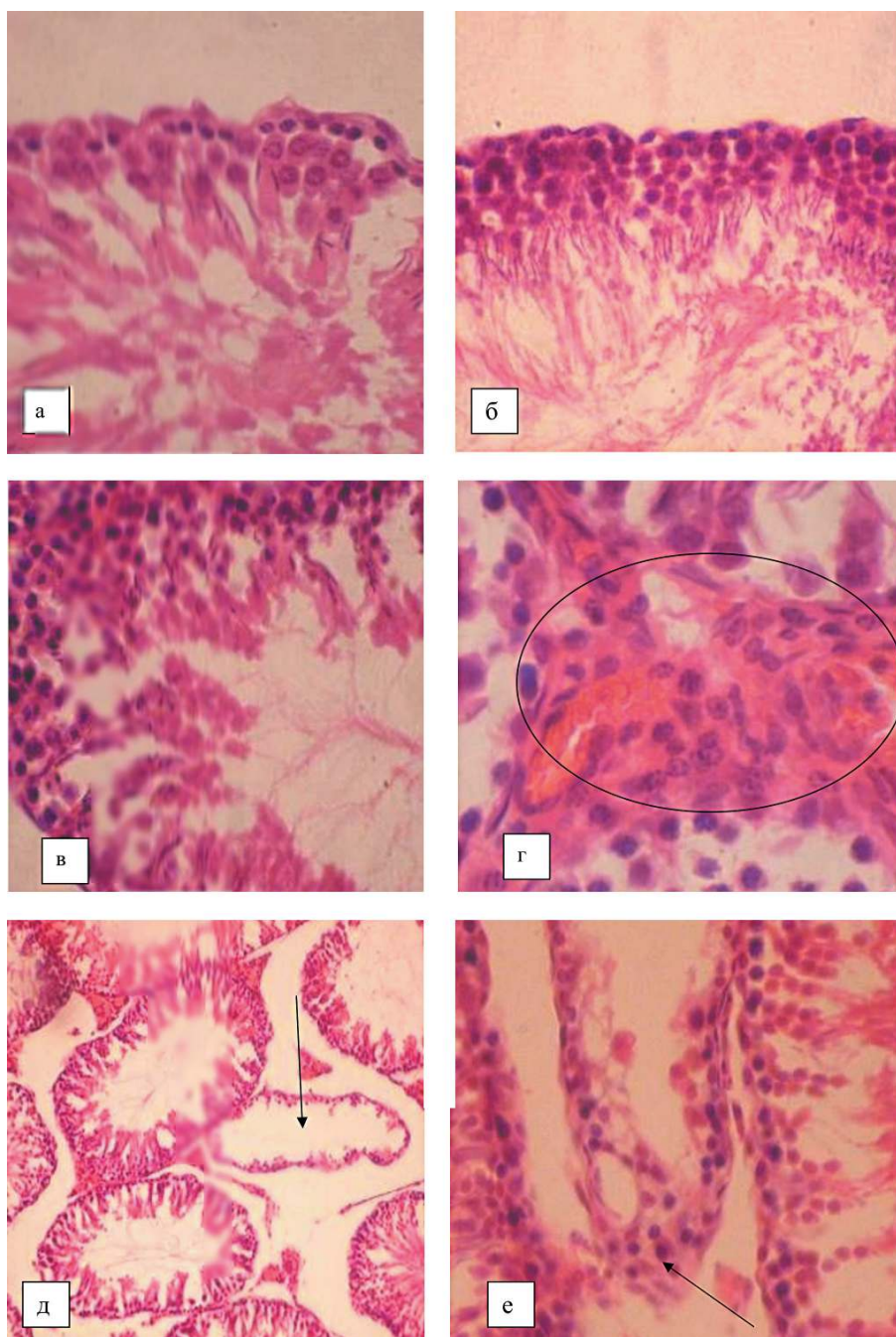


Рис. 2. Мікрофотографії сім'яників старіючих щурів, які отримували НЧ GdVO<sub>4</sub>.

а, б — у сім'яних канальцях подано повний пул статевих клітин: а — сперматогонії, сперматоцити I-го порядку, пізні сперматиди; б — сперматогонії, сперматоцити I-го порядку, ранні сперматиди, сперматозоїди; в — різні фігури поділу у сперматоцитах I-го та II -го порядку; г — нормальний стан клітин Лейдїгу; д — одиничний сім'яний каналець з виразною редукцією сперматогенного епітелію (видно лише сперматогонії); е — вогнищева проліферація сперматогоній. Гематоксилін-еозин; а — *times* 250, б, в — *times* 200, г — *times* 400; е — *times* 250, д — *times* 100.

На підставі отриманих результатів можна зробити висновок про те, що у більшості 20–21-місячних контрольних самців щурів морфофункціональний стан ячок відповідає такому у більш молодих тварин. У ча-

стини щурів на тлі проявів інволюційних вікових процесів, які супроводжуються певною перебудовою ендокринного апарату ячок, зменшується кількість функціонально активних гландулоцитів, збільшується час-

**Кількісна характеристика сперматогенезу щурів,  
що отримували гадоліній ортованадату у наноформі**

Показник	Контрольна група, $n = 7$	Введення НЧ GdVO <sub>4</sub> , $n = 7$	$p_1$ (за критерієм Мана-Вітні)	$p_2$ (за критерієм $t$ Ст'юдента)
Кількість нормальних сперматогоніїв у каналці, $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	61,04 $\pm$ 0,51	62,25 $\pm$ 0,10*	—	0,0014
Індекс сперматогенезу, бали, $Me (LQ; UQ)$	3,31 (3,25; 3,37)	3,35 (3,32; 3,37)*	0,0035	—
Відсотковий вміст каналців з 12-ю стадією мейозу, %, $Me (LQ; UQ)$	4,0 (4,0; 5,0)	7,0 (6,0; 7,0)*	0,0023	—
Відсотковий вміст каналців зі злущеним епітелієм, %, $Me (LQ; UQ)$	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,8357	—

П р и м і т к а. \* — статистично достовірні відмінності при порівнянні з інтактним контролем ( $p < 0,05$ ).

тка клітин з ознаками інволюції, вогнищевонаявні проліферати гландулоцитів (можливо, як компенсація якості кількості). Це відповідає даним літератури про те, що сім'яники свавців при старінні зостаються інтенсивно проліферуючим органом, у яких продовжується як стероїдогенез, так і утворення чоловічих статевих клітин [7].

У дослідних тварин, які отримували НЧ GdVO<sub>4</sub>, не тільки зменшуються ознаки вікових змін тестикулярної тканини, а й мають місце візуальні ознаки поживлення стану сперматогенного епітелію. Це підтверджується тим, що виявлена активація процесу сперматогенезу проявлялося збільшенням на 31 % кількості статевих клітин в 1 мл суспензії епидидимальних сперматозоїдів [4]. До того ж, у цих тварин підвищувався на 56,3 % рівень сироваточного тестостерону. Гістологічні та морфометричні дослідження сім'яників, що наведені у даній роботі, відзеркалюють та пояснюють дані спермограми щурів, отримані при вивченні епидидимальних спермій щурів [13]. Цікаво, що аналогічний активуючий вплив на сім'яники старіючих самців спостерігали при 10-ти добовому застосуванні НЧ діоксиду церію [14].

Автори вважають, що причиною цього є також стимуляція секреції тестостерону клітинами Лейдїгу.

Таким чином, отримані дані свідчать, що застосування НЧ GdVO<sub>4</sub> сприяє поліпшенню морфоструктури сім'яника щурів із віковими змінами статевих залоз. На підставі вищенаведеного можна зробити такі

Щодо перспективи подальших досліджень: згідно до наукових прогнозів постаріння населення у довгостроковій перспективі триватиме і надалі, посилюючи негативні економічні та соціальні наслідки, в зв'язку з чим дії вчених мають бути націлені на пошук нових превентивних засобів, що затримують вікову інволюцію, в тому числі й в статевих залозах, які відіграють важливу роль у функціонуванні практично всіх систем організму [15, 16]. Виходячи з цього у подальшому існує нагальна необхідність дослідити, як призначення НЧ гадоліній ортованадату, нового класу біологічно активних речовин, впливає на вуглеводний та білковий обмін; чи відображається призначення НЧ на гонадотропні функції гіпофізу, поліпшення якої можливо очікувати за таких умов.

## ВИСНОВКИ

1. У більшості 20–21 місячних контрольних самців щурів морфофункціональний стан яєчок відповідає такому більш молодих щурів репродуктивно-

го віку. Приблизно у 30 % тварин спостерігаються вікові інволюційні ознаки, які проявляються перебудовою ендокринного апарату яєчок — зменшен-



- ням кількості функціонально активних гландулоцитів, збільшенням частки клітин з ознаками інволюції, появою вогнищ проліферації гландулоцитів.
2. Застосування НЧ GdVO<sub>4</sub> не справляє гонадотоксичної дії: у сім'яних каналцях тварин, що отримували досліджувану речовину, присутній повний пул статевих клітин: сперматогонії, сперматоцити, сперматиди, сперматозоїди.
  3. Морфометричні показники гістологічної будови залози свідчать про акти-

вацію сперматогенезу, що може бути наслідком підвищення синтезу тестостерону у тварин після хронічного застосування НЧ GdVO<sub>4</sub>.

4. Отримані дані про вплив НЧ GdVO<sub>4</sub> на морфологічну будову сім'яників щурів на спадному етапі онтогенезу можуть бути підґрунтям для пошуку патогенетично обумовлених засобів антивікової корекції функціональних та патоморфологічних змін у чоловічих статевих залозах.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Matsugo S, et al. *J Inorganic Biochem* 2015; 147:93-98.
2. Korbecki, J, Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Chlubek D. *Acta Biochim Polonica* 2012; 59(2):195-200.
3. Fedorova EV, et al. *Biomed Himija* 2014; 60(4):416-429.
4. Karpenko NA, Malukin YuV, Koreneva EM, et al. *Proc. Int. Conference Nanomaterials: Applications and Properties. 3-rd Int. Conference, Alushta*, 2013; 2(4):04NABM28-1-04NABM28-4.
5. Smirnov A. *Prognosis* 2004; 1:185-198.
6. Kotvickaja AA, Pastuhova AA. *Nauchnye vedomosti BelGU serii «Medicina. Farmacija», available at: <http://dspace.ukrfa.kharkov.ua/bitstream>.*
7. Zakuckij AN. *Vlijanie aminokislot na organotipicheskiju kul'turu semennikov molodyh i staryh kryс, Sankt-Peterburg*, 2008: 18.
8. Pustovojt GL. *Aktual'ni problemy suchasnoi' medycyny: visnyk ukrai'ns'koi' medychnoi' stomatologichnoi' akademii'* 2015; 15(3):332-337.
9. Gorpinchenko II. *Zdorov'e Muzhchiny* 2012; 4:15-18.
10. Vertkin AL, Pushkar' DJu. *Vozrastnoj androgen-nij deficit i jerektil'naja disfunkcija, Moskva*, 2009: 176 p.
11. Stefanova OV. *Doklinichni doslidzhennja likars'kyh zasobiv: metodychni rekomendacii', Kyi'v*, 2001: 528 p.
12. Bhasin S, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(6):2536-2559.
13. *Patent 105874 UA. Zasib dlja korekcii' vikovyh zmin cholovicho'i' endokrynnoi' systemy.*
14. Nosenko ND, et al. *Fiziol Zhurn* 2014; 60(1):11-17.
15. Kourkouta L, Papathanasiou VI, Koukourikos K, et al. *J Pharm Pharmacol* 2015; 3:591-595.
16. Pliadis C, Monios A, Frantzana A, et al. *J Pharm Pharmacol* 2015; 3(2):58-62.



## КОРЕКЦІЯ ВІКОВИХ ЗМІН СІМ'ЯНИКІВ ЩУРІВ ЗА ДОПОМОГОЮ ҐАДОЛІНІЙ ОРТОВАНАДАТУ У НАНОФОРМІ

Коренева Є. М.<sup>1</sup>, Карпенко Н. О.<sup>1</sup>, Ларьяновська Ю. Б.<sup>1</sup>, Белкіна І. О.<sup>1</sup>, Клочков В. К.<sup>2</sup>,  
Ефімова С. В.<sup>2</sup>, Караченцев Ю. І.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків;

<sup>2</sup>Інститут сцинтиляційних матеріалів НАН України, м. Харків  
reprodukt@ukr.net

Натепер найбільша кількість наноматеріалів отримана на основі перехідних рідкісноземельних металів, деякі з яких мають значну біологічну активність. Зокрема, сполуки ванадію мають виразний інсуліноміметичний ефект, а гадоліній ортованадат ( $GdVO_4$ ) у наноформі здатний у старіючих лабораторних щурів за нашими даними гальмувати розвиток вікових змін, а саме: поступове вікове зростання (у фізіологічних межах) рівня глюкози, маси тіла, зниження реакцій нервової системи, а також підвищувати концентрацію сперматозоїдів. Враховуючи актуальність розробки ліків з антивіковою спрямованістю, виявлений позитивний ефект на сперматогенез та відсутність відомостей стосовно ефекту даної сполуки щодо функціонального стану гонад, досліджено морфологічний стан та інкреторну функцію сім'яників у старіючих (18–18,5 міс) самців щурів за умов тривалого (70 діб) застосування наночастинок (НЧ) на основі  $GdVO_4$  у дозі 0,33 мг/кг маси тіла, перорально. Встановлено позитивну дію НЧ  $GdVO_4$  на гормональну функцію сім'яників, про що свідчить зростання рівню сироваткового тестостерону (на 56,3% на 60 добу введення порівняно з 20-ю добою). Не виявлений гонадотоксичний вплив НЧ  $GdVO_4$ , так як у сім'яних каналцях тварин основної групи присутній повний пул статевих клітин сперматогенезу. Морфометричні показники гістологічної будови залози свідчать про активацію сперматогенезу, що може бути наслідком підвищення гормонпродуруючої активності сім'яників тварин після хронічного застосування НЧ  $GdVO_4$ .

**Ключові слова:** наночастинки гадоліній ортованадату, старіння, самці щурів, сім'яники, морфометрія, тестостерон.

## КОРЕКЦИЯ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕМЕННИКОВ КРЫС С ПОМОЩЬЮ ГАДОЛИНИЙ ОРТОВАНАДАТА В НАНОФОРМЕ

Коренева Е. М.<sup>1</sup>, Карпенко Н. А.<sup>1</sup>, Ларьяновская Ю. Б.<sup>1</sup>, Белкина И. О.<sup>1</sup>, Клочков В. К.<sup>2</sup>,  
Ефимова С. Л.<sup>2</sup>, Караченцев Ю. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,  
г. Харьков;

<sup>2</sup>Институт сцинтилляционных материалов НАН Украины, г. Харьков  
reprodukt@ukr.net

В данный период наибольшее количество наноматериалов получено на основе переходных редкоземельных металлов, некоторые из которых обладают значительной биологической активностью. В частности, соединения ванадия обладают выразительным инсулиномиметическим действием, а гадолиний ортованадат ( $GdVO_4$ ) в наноформе способен у стареющих лабораторных животных тормозить развитие возрастных изменений, а именно: постепенное увеличение (в физиологических пределах) с возрастом уровня глюкозы, массы тела, снижение реакций нервной системы, а также повышать концентрацию сперматозоидов. Учитывая актуальность разработки лекарственных средств антивозрастной направленности, обнаруженный позитивный эффект на сперматогенез и отсутствие сведений о влиянии данного соединения на функциональное состояние гонад, исследовано морфологическое состояние и инкреторную функцию семенников у стареющих (18–18,5 мес) самцов крыс в условиях длительного (70 сут) использования наночастиц (НЧ) на основе  $GdVO_4$  в дозе 0,33 мг/кг массы тела, перорально. Установлено позитивное действие НЧ  $GdVO_4$  на гормональную функцию семенников, о чем свидетельствует увеличение уровня сывороточного тестостерона (на 56,3% на 60-й день опыта по сравнению с 20-м днем). Не обнаружено гонадотоксического влияния НЧ  $GdVO_4$ , т. к. в семенных каналцах животных основной группы присутствует полный пул половых клеток сперматогенеза. Морфометрические показатели гистологического строения железы свидетельствуют об активации сперматогенеза, что может быть следствием повышения гормонпродуцирующей активности семенников животных после хронического применения НЧ  $GdVO_4$ .

**Ключевые слова:** наночастицы гадолиний ортованадата, старение, самцы крыс, семенники, морфометрия, тестостерон.

## CORRECTION OF TESTES AGE CHANGES RATS THROUGH GADOLINIUM ORTOVANADAT IN NANOFORM

E. M. Koreneva<sup>1</sup>, N. A. Karpenko<sup>1</sup>, Yu. B. Laryanovskaya<sup>1</sup>, I. O. Belkina<sup>1</sup>, V. K. Klochkov<sup>2</sup>,  
S. L. Yefimova<sup>2</sup>, Yu. I. Karachentsev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv;

<sup>2</sup>Institute for Scintillation Materials of the NAS of Ukraine, Kharkiv  
reprodukt@ukr.net

During this period, the greatest amount of obtained nanomaterials based on transition of rare earth metals, some of which have significant biological activity. In particular, vanadium compounds have expressive insulin-mimetic action and gadolinium orthovanadate (GdVO<sub>4</sub>) in nanoform capable in aging laboratory animals inhibit the development of age-related changes, namely a gradual increase (in the physiological range) age glucose level, body weight, reduction of the nervous system reactions and increases the sperm concentration. Given the urgency of anti-aging drug development focus, found a positive effect on spermatogenesis and the lack of information on the effect of this compound on the functional state of the gonads, studied morphofunctional status and endocrine function of the testes in older (18–18.5 months) male rats in long-term (70 days) using nanoparticles (NP) based on GdVO<sub>4</sub> dose of 0.33 mg/kg body weight. It was establish the positive effect on bass GdVO<sub>4</sub> testicular hormonal function, as evidenced by an increase in serum testosterone (56.3% at 60 days compared to the injection on the 20<sup>th</sup> day). It was not found gonadotoxic impact bass GdVO<sub>4</sub>, as in the seminiferous tubules of the main animals present full pool of germ cells spermatogenesis. Morphometric parameters of glands histological structure indicate the activation of spermatogenesis, which may be due to increasing activity of hormone-producing testes of animals after chronic use NPs GdVO<sub>4</sub>.

**Key words:** nanoparticles of gadolinium orthovanadate, aging, male rats, testes, morphometry, testosterone.