

## ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНОЇ ТА СПЕРМОМОДЕЛЮЮЧОЇ ДІЇ НАНОЧАСТИНОК НА ОСНОВІ ОКСИДІВ РІДКІСНОЗЕМЕЛЬНИХ ЕЛЕМЕНТІВ\*

Карпенко Н. О.<sup>1</sup>, Коренева Є. М.<sup>1</sup>, Чистякова Е. Є.<sup>1</sup>, Смоленко Н. П.<sup>1</sup>, Белкіна І. О.<sup>1</sup>,  
Кустова С. П.<sup>1</sup>, Бойко М. О.<sup>1</sup>, Кавок Н. С.<sup>3</sup>, Медведовська Н. В.<sup>2</sup>, Клочков В. К.<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Науково-координаційне управління апарату президії НАМН України, м. Київ, Україна;

<sup>3</sup> Інститут сцинтиляційних матеріалів НАН України, м. Харків, Україна  
[reprodukt@ipep.com.ua](mailto:reprodukt@ipep.com.ua)

Серед причин погіршення відтворювальної здатності чоловіків одне з перших місць займають простатити. Найчастіше на хронічні простатити (ХП) страждають чоловіки молодого та середнього віку. Відомо, що у патогенезі ХП/синдрому хронічного тазового болю значне місце посідає окислювальний стрес. Ці стани розглядають як головні чинники ризику щодо чоловічого безпліддя через утворення надмірної кількості активних кисневих радикалів, які пошкоджують ДНК сперми, ліпіди та білки, що призводить до погіршення життєздатності та зниження рухливості сперматозоїдів [1, 2]. До того ж, при запаленні

передміхурової залози — найбільш андронезалежній акцесорній залозі статевого апарату, при ХП знижується андрогентрансформуюча здатність, що також обумовлює пригнічення сперматогенезу та розвиток патоспермій [3].

Сучасна терапія патоспермій часто базується на використанні гормональних препаратів (андрогенів, гонадотропінів), вітамінів, фітотерапевтичних засобів, біостимуляторів, хоча вони мають велику кількість протипоказань або незадовільну ефективність [3, 4]. Це ще раз підкреслює необхідність виваженого підходу до даної проблеми та обґрунтовує пошук альтерна-

\* Дослідження виконано в рамках НДР «Корекція розладів репродуктивної функції при експериментальній моделі простатиту у щурів за допомогою наночастинок на основі оксидів рідкісноземельних елементів» Досліджені зразки наночастинок було синтезовано в Інституті сцинтиляційних матеріалів НАН України на підставі Договору про наукову співпрацю між ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (м. Харків) та Інститутом сцинтиляційних матеріалів НАН України (м. Харків) від 07.02.2018 р. (відділ наноструктурних матеріалів, керівник докт. фіз.-мат. наук, проф., член-кор. НАН України Малюкін Ю. В.).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автор гарантує повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

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

Рукопис надійшов до редакції 27.11.2019.

тивних інноваційних засобів терапії безпліддя, що зумовлене простатитом. Аналіз наукової літератури свідчить, що перспективним може бути пошук біологічно активних сполук із антиокислювальними та мембранопротекторними властивостями [5]. Такими, зокрема, виявляються сполуки ванадію [6]. У гепатоцитах людини *in vitro* вони підвищують активність супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази та рівень відновленого глутатіону [7].

Біологічна активність звичайних сполук може суттєво відрізнятися від властивостей з'єднань у наноформі [8]. Однак відомо, що оксиди рідкісноземельних елементів ( $\text{ReVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  ( $\text{Re} = \text{La}, \text{Gd}, \text{Y}$ ) у наноформі, зокрема гадолінію ортованадат ( $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ ) та церію діоксид ( $\text{CeO}_2$ ), також здатні мінімізувати продукування активних форм кисню та проявлять антирадикальну активність *in vitro* [9]. Раніше нами було встановлено зниження інтенсивності хемілюмінесценції сперматозоїдів у реакції Фентона при введенні наночастинок (НЧ) веретеноподібної форми  $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  старим щурам (Karpenko N. A. та співавт., 2013). Ці дані та спроби інших дослідників застосувати НЧ, які здатні впливати на окисно-відновлювальні процеси та продукування кисневих радикалів, дозволяють припустити доцільність вивчення ефективності НЧ  $\text{ReVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  при простатиті.

У дослідях *in vivo* також показаний позитивний вплив цих НЧ на гормонопродукуючі органи — статеві залози. Зокрема, у випадку використання засобу каплаестрол спільно з НЧ  $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  та  $\text{CeO}_2$  у яєчниках тварин нормалізується антиоксидантний захист, посилюються репаративні процеси, що призводить й до підвищення їхньої репродуктивної здатності [10]. Нами також було показано, що застосування НЧ на основі оксидів рідкісноземельних елементів ефективно корегує неона-

тально індуковані порушення ендокринної та репродуктивної функції та при віковій інволюції у самців лабораторних щурів (Karpenko N. A. та співавт., 2013; Коренева Є. М. та співавт., 2016). Це дозволило припустити, що згадані сполуки у наноформі будуть мати позитивний ефект на викликані простатитом ураження сім'яників і гальмуватимуть не тільки запалення внаслідок стримування розвитку оксидативного стресу, а й відновлювати їхні гормональнозалежні функції та процеси, що ними регулюються, одним із важливіших серед яких є — сперматогенез.

Велику увагу щодо корекції запальних процесів викликають різноманітні НЧ срібла (НЧ Ag). Наносполуки срібла демонструють значний протизапальний потенціал, знижують набряк, індукований запаленням, та можуть розглядатися як складові потенційних лікарських засобів [11]. У той же час викликає занепокоєння здатність срібла до швидкого окислення при контакті з повітрям, легка агрегація у розчинах, що може призводити до зниження біологічної активності. Існує також стурбованість щодо впливу НЧ на репродуктивне здоров'я, тому це питання залишається дискусійним.

Таким чином, поява нового класу речовин у наноформі, здатних зменшити прояви простатиту, відкриває шлях до лікування порушень функціонального стану сім'яників та є підґрунтям для подальших зусиль щодо створення засобів для лікування репродуктивних розладів різної природи.

З огляду на вищенаведене, основною **метою роботи** було визначити ефективність композиції стрижнеподібних наночастинок на основі ортованадатів лантану та наночастинок срібла щодо корекції порушень генеративної функції, які виникають на тлі експериментального хронічного простатиту.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження зі щурами популяції Вістар проводились відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», що узгоджуються з положеннями «Європейської кон-

венції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» та Закону України «Про захист тварин від жорсткого поводження» [12]. Хронічний простатит

(ХП) викликали за допомогою так званої «холодової» моделі у щурів із масою тіла 220–250 г. Тваринам під гіопенатовим наркозом здійснювали кріоабляцію передньої поверхні (перешийок та вентральні частини) ПЗ протягом 5 с за допомогою аплікатора фармзасобу Wartner® (виробник Omega Pharma International, Бельгія). У хибнооперованих щурів групи Контроль проводили ті ж самі маніпуляції за винятком холодового впливу [13]. Оперованих щурів утримували у клітках поодиноці при природному освітленні на раціоні, рекомендованому для даного виду тварин, та питному режимі *ad libitum* 14 діб.

Вивчали ефективність корекції наслідків ХП за допомогою або гідрогеля НЧ  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ , або гідрогеля суміші НЧ  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  та НЧ Ag. Препаратом порівняння слугував Простатилен (0,5%) у вигляді гелю (група ХП + Простатилен) [14]. Зразки НЧ, референтний препарат та розчинник (група ХП+розчинник) з 15-ї доби після операцій протягом двох тижнів вводили ректально раз на день в об'ємі 0,4 мл за допомогою нетравматичного напівтвердого катетеру діаметром 3 мм на глибину 20–25 мм.

НЧ  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  та НЧ Ag були синтезовані у відділі наноструктурних матеріалів Інституту сцинтиляційних матеріалів НАН України. НЧ  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  синтезували за [15].

Отриманий безколірний прозорий розчин розсіює світло при боковому опромінюванні (конус Тіндалла). За даними електронної мікроскопії, що просвічує (електронний мікроскоп TEM-125K, Selmi, Україна), НЧ мають стрижнеподібну форму розміром  $6 \times 40$  нм. НЧ срібла отримували за методикою хімічного відновлення з розчинів із деякими модифікаціями. Суміш реагентів нагрівали до  $90^\circ\text{C}$ . Момент закінчення реакції контролювали за спектрами поглинання. Підігрів закінчували при максимальному значенні оптичної густини, що дорівнює одиниці у діапазоні 405–407 нм. Розмір НЧ Ag (сфери) 10–15 нм. У складі комбінованого гідрогелю концентрація НЧ  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  — 0,3 г/л, НЧ Ag — 0,018 г/л.

Тварин виводили з експерименту шляхом швидкої декапітації, на автопсії оцінювали стан та визначали масу органів (гіпофіз, тимус, селезінка, надниркові залози, статеві органи). Визначали об'єм вентральної частки ПЗ шляхом занурення органу у мірний циліндр із фізіологічним розчином та вимірювання об'єму рідини, що була витіснена.

Спермограму (суспензія епідидимальних сперматозоїдів) досліджували мікроскопом «Біолам» за загальноприйнятою методикою з використанням камери Горяєва. Рухливість гамет та відсоток аномальних форм вираховували при огляді 200 клітин, беручи до уваги форму головки, шийки, середньої та хвостової частини зрілого сперматозоїда, а також наявність цитоплазматичних крапель навколо головки та хвоста сперміїв як ознаку їхньої незрілості. Розраховували концентрацію морфологічно нормальних клітин  $C_N$  враховуючи відсоток патологічно змінених гамет.

Критеріями розвитку патології вважали лейкоцитоз, зміну коефіцієнтів маси ПЗ та вміст стабільних метаболітів циклу оксиду азоту (NOx). Концентрацію лейкоцитів визначали за загально прийнятою методикою з використанням камери Горяєва перед операцією, на 7, 14, 21 та 28 добу після неї. Концентрацію стабільних метаболітів циклу оксиду азоту (NOx) визначали за сумарним вмістом нітрит- та нітрат-аніонів [16]. Оптичну густину вимірювали при  $\lambda = 546$  нм на спектрофотометрі СФ-26.

Статистичний аналіз результатів проводили з використанням програм Excel та Statistika 6.0. Перевірку характеру розподілу даних у вибірках проводили за критерієм W Шапіро–Уїлка. Отримані дані представлені як середнє арифметичне ( $\bar{X}$ ) та його похибка ( $\pm S_{\bar{X}}$ ). Статистична обробка проводилась із застосуванням непараметричних методів: якісних показників («наявність»-«відсутність» ознаки) за допомогою критерію  $\chi^2$ ; множинні порівняння кількісних показників кількох груп — з використанням критерію Q Дана [17]. Відмінності між групами вважали статистично вірогідними при рівні статистичної значущості  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На початку експерименту середня маса тіла щурів у групах вірогідно не різнилася і знаходилась у межах 231,2–239,8 г, похибка середнього арифметичного — від 2,3% до 4,6%. Наприкінці експерименту маса тіла збільшилася в усіх групах при порівнянні з вихідними даними. У групах

Контроль (+ 14,0%), ХП + НЧ  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  (+12,6%) та ХП + Простатилен (+16,8%) це збільшення набувало статистичної значущості ( $p < 0,05$ ). Найменший приріст маси тіла відмічено у групі ХП+розчинник (+8,5%) та ХП + НЧ  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  + НЧ Ag (+10,2%).

Таблиця 1

Показники передміхурової залози самців щурів із хронічним простатитом,  $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ , n = 6

Група	Абсолютна маса вентральної простати, мг	Відносна маса вентральної простати, мг/г
Контроль	353,0 ± 43,9	1,28 ± 0,12
ХП + розчинник	385,8 ± 48,7	1,55 ± 0,21
ХП + НЧ $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$	343,5 ± 50,2	1,32 ± 0,18
ХП + НЧ $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ + НЧ Ag	446,2 ± 47,9	1,75 ± 0,22
ХП + Простатилен	419,2 ± 41,7	1,52 ± 0,14

Таблиця 2

Маса органів самців щурів із хронічним простатитом після корекції,  $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ , n = 6

Група	Сім'яники, г	Епідиди- міси, г	Сім'яні пухирці з секре- том, г	Сім'яні пухирці без сек- рету, мг	Наднир- кові залози, мг	Гіпо- фіз, мг
<i>Абсолютна маса, мг</i>						
Контроль	3,302 ± 0,061	1,050 ± 0,062	1,183 ± 0,109	451,7 ± 29,7	34,2 ± 2,8	6,2 ± 0,8
ХП + розчинник	3,376 ± 0,147	1,144 ± 0,082	1,220 ± 0,056	502,8 ± 17,8	40,3 ± 2,5	8,1 ± 0,5 <sup>1</sup>
ХП + НЧ $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$	2,882 ± 0,242	1,103 ± 0,028	1,211 ± 0,148	474,2 ± 46,1	35,5 ± 3,7	6,9 ± 0,5
ХП + НЧ $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ + НЧ Ag	3,243 ± 0,094	1,240 ± 0,050 <sup>1</sup>	1,202 ± 0,093	547,2 ± 55,3	32,0 ± 3,6	8,3 ± 0,7
ХП + Простатилен	2,832 ± 0,124 <sup>1,2</sup>	1,018 ± 0,017	1,006 ± 0,020 <sup>2</sup>	418,7 ± 31,4 <sup>2</sup>	35,7 ± 2,6	6,8 ± 1,1
<i>Відносна маса, мг/г</i>						
Контроль	12,20 ± 0,55	3,86 ± 0,21	4,33 ± 0,36	1,66 ± 0,10	0,13 ± 0,01	0,02 ± 0,00
ХП + розчинник	13,51 ± 0,65	4,56 ± 0,33	4,90,7 ± 0,30	2,03 ± 0,11 <sup>1</sup>	0,16 ± 0,01 <sup>1</sup>	0,03 ± 0,01
ХП + НЧ $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$	11,00 ± 0,79 <sup>2</sup>	4,24 ± 0,14	4,60 ± 0,46	1,82 ± 0,15	0,14 ± 0,01	0,03 ± 0,00
ХП + НЧ $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ + НЧ Ag	12,69 ± 0,93	4,85 ± 0,38	4,64 ± 0,33	2,16 ± 0,29	0,13 ± 0,02	0,03 ± 0,01
ХП + Простатилен	10,26 ± 0,44 <sup>1,2</sup>	3,69 ± 0,11 <sup>2</sup>	3,66 ± 0,16 <sup>2</sup>	1,51 ± 0,09 <sup>2</sup>	0,13 ± 0,08 <sup>2</sup>	0,02 ± 0,03

<sup>1</sup> Статистично значущі відмінності від групи Контроль,  $p < 0,05$ ;

<sup>2</sup> Статистично значущі відмінності від групи ХП розчинник,  $p < 0,05$ .

Маси ПЗ у щурів із кріотравмованою залозою статистично вірогідно не відрізнялися від даних інтактних, хоча середня маса ПЗ в інтактних тварин була найменшою серед усіх (табл. 1). Також не було змін у об'ємі залози.

Моделювання ХП у щурів призвело до зростання більш ніж на 30% абсолютної маси гіпофіза, на 22% — відносної маси СП без секрету та на 28% — відносної маси надниркових залоз у порівнянні з контрольними значеннями ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Введення Простатилену самцям із ХП суттєво знизило масу органів у порівнянні з такими щурів групи ХП + розчинник до рівня інтактних тварин (див. табл. 2). Корекція за допомогою НЧ  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  призвела до зменшення відносної маси сім'яника, а застосування суміші НЧ призвело до зростання абсолютної та відносної маси епідидимісів та відносної маси гіпофіза.

Динаміку вмісту лейкоцитів у периферичній крові спостерігали починаючи з 0 доби експерименту (рис.). Кількість лейкоцитів у тварин групи Контроль збільшилась на 7-у, 14-у та 21-у добу порівняно з вихідними даними, що може вказувати на розвиток запалення внаслідок оперативного втручання у хібно оперованих тварин.

Моделювання ХП шляхом кріотравми є прямим кріоураженням тканини ПЗ із порушенням гемодинаміки та запаленням залозистої тканини, що відповідає деяким патогенетичним аспектам розвитку простатиту у чоловіків. У наших дослідках розвиток ХП характеризувався загально-запальною реакцією, яка супроводжувалась лейкоцитозом на 7-у та 14-у добу експерименту.

Як видно з рис., кількість лейкоцитів у самців усіх груп стрімко зростала майже у 2 рази на 7-у добу після моделювання ХП. На 14-у добу спостерігалися максимальні значення в усіх групах, надалі кількість лейкоцитів у периферичній крові самців поступово знижувалась. На 28-у добу найбільшу кількість лейкоцитів у крові було зареєстровано у тварин груп ХП:  $(16,8 \pm 0,9)$  vs.  $(13,0 \pm 0,4) \cdot 10^9/\text{л}$  у тварин групи Контроль;  $p < 0,05$ ).

Корегування наслідків ХП за допомогою НЧ  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  не зменшувало виразність запального процесу. Так, кількість лейкоцитів у периферичній крові істотно не змінювалась у порівнянні з показниками нелікованих щурів групи ХП, що може вказувати на продовження запального процесу.

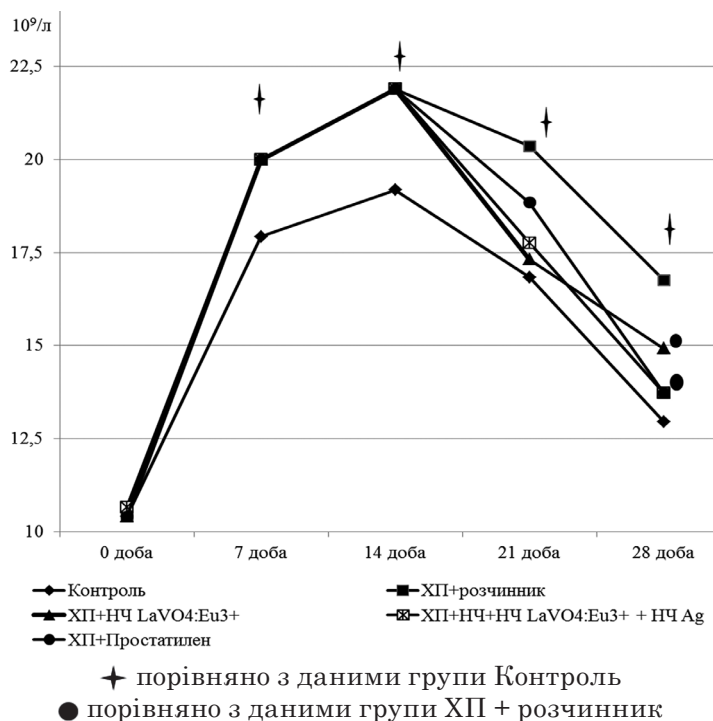


Рис. 1. Динаміка концентрації лейкоцитів у крові самців щурів із хронічним простатитом.

Ректальне введення тваринам із ХП комбінованого гелю з НЧ  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  та НЧ срібла, навпроти, призвела до зменшення виразності запальної реакції, про що свідчить зниження кількості лейкоцитів у крові у порівнянні з даними тварин групи ХП (на 18%;  $p < 0,05$ ). Отримані результати можна пояснити наявністю у гелі НЧ срібла, які, як відомо, демонструють протизапальну та антибактеріальну дію [18].

Зменшення вмісту лейкоцитів також спостерігалось у самців з ХП, які отримували референтний препарат (група ХП + Простатилен). Відомо, що препарат зменшує набряк і лейкоцитарну інфільтрацію ПЗ, має протизапальну дію, поліпшує процеси мікроциркуляції і тромбоцитарно-судинного гемостазу, тому отримані результати цілком очікувані.

Отримані дані свідчать про те, що із досліджуваних сполук тільки комбінований гель, що містить НЧ  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  та НЧ

срібла, має виразну здатність гальмувати розвиток системного запального процесу. Це узгоджується з тим, що завдяки антимікробним та протизапальним властивостям сполуки із НЧ срібла рекомендують застосовувати при лікуванні запалень і ран, які не завжди викликані екзогенним бактерійним зараженням [18].

Оксид азоту, що продукується ендотелієм простати та в її нейрональних закінченнях, є вазодилататором, приймає участь у забезпеченні гладком'язового тонузу залози та регуляції її кровопостачання. Підвищення рівня NO характеризує розвиток запальної реакції у ПЗ, що обумовлюється порушенням процесів вільно-радикального окислення: утворення активних форм кисню та перекисного окислення ліпідів й білків. Вміст оксиду азоту (за вмістом стабільних метаболітів циклу азоту, NOx) збільшувався у щурів групи ХП + розчинник на 66% у порівнянні з конт-

Таблиця 3

**Вміст метаболітів циклу азоту у сироватці крові,  
 $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ , n = 6**

Група	NOx, мкмоль/л
Контроль	5,77 ± 0,80
ХП + розчинник	9,58 ± 1,25 <sup>1</sup>
ХП + НЧ $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$	5,03 ± 0,43
ХП + НЧ $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ + НЧ Ag	7,03 ± 0,55
ХП + Простатилен	5,17 ± 0,37

<sup>1</sup> Статистично значущі відмінності від групи Контроль,  $p < 0,05$ .

Таблиця 4

**Спермограма самців щурів експериментальних груп,  
 $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ , n = 6**

Група	Загальна концентрація, млн/мл	$S_N$ , млн/мл	Рухливість, %	Патологічні форми, %
Контроль	54,2 ± 2,1	51,5 ± 1,9	82,7 ± 3,3	4,8 ± 0,3
ХП + розчинник	37,3 ± 2,9 <sup>1</sup>	35,1 ± 2,9 <sup>1</sup>	62,2 ± 3,2 <sup>1</sup>	6,2 ± 0,8
ХП + НЧ $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$	38,0 ± 3,0 <sup>1,3</sup>	34,9 ± 3,1 <sup>1,3</sup>	75,8 ± 3,1 <sup>2</sup>	8,4 ± 1,7
ХП + НЧ $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ + НЧ Ag	55,8 ± 3,3 <sup>2</sup>	53,8 ± 4,5 <sup>2</sup>	89,0 ± 3,4 <sup>2</sup>	3,8 ± 0,8
ХП + Простатилен	52,0 ± 2,8 <sup>2</sup>	49,0 ± 2,6 <sup>2</sup>	86,2 ± 2,8 <sup>2</sup>	5,7 ± 0,9

<sup>1</sup> Статистично значущі відмінності від групи Контроль ( $P < 0,05$ );

<sup>2</sup> Статистично значущі відмінності від групи ХП + розчинник ( $P < 0,05$ );

<sup>3</sup> Статистично значущі відмінності від групи ХП + НЧ  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  + Ag ( $P < 0,05$ );

$S_N$  — концентрація морфологічно нормальних сперматозоїдів.

рольними значеннями (табл. 3). Такі зміни призводять до накопичення супероксиду та підвищення утворення пероксинітриду, збільшують проникність судин, гематопростатичного та гемотестікулярного бар'єрів, порушуючи мікрогемодинаміку ПЗ і також є ще одним свідченням розвитку запалення. Двотижневе введення корегуючих речовин нормалізувало NOx у сироватці крові до рівня контролю.

Далі визначали можливість досліджуваних НЧ відновлювати стан сперматогенезу у самців щурів із ХП. Аналіз сперми залишається основним методом діагностики чоловічого безпліддя, а вплив нових речовин, і НЧ в тому числі, на репродуктивну систему є особливо важливим, через можливість трансгенераційних наслідків для наступних поколінь.

Аналіз показників спермограми групи Контроль (хибнооперовані тварини) показав, що частка рухливих сперматозоїдів була більше 80% при концентрації  $54,2 \pm 2,06$  млн/мл на відміну від подібних показників у тварин із ХП, де ці показники були нижчі ( $p < 0,05$ ) (табл. 4). При цьому патологічні форми зустрічались досить рідко, а їх частка не перевищувала 5%. Розрахунки достовірності різниці між групами показали, що у самців із ХП, яким ректально вводили розчинник, спостерігалось статистично значуще погіршення спермограми у порівнянні з хибнооперованими тваринами: зниження на третину загальної та концентрації морфологічно нормальних сперматозоїдів (на 31,8%), зменшення частки рухливих гамет (на 24,8%) (див. табл. 4). Погіршення спермограми при ХП спостерігали й інші дослідники, які вважають, що простатогенне зниження фертильності частіше за все пов'язано з порушенням функції залози [3].

Ректальне введення самцям щурів НЧ  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  запобігало зменшенню частки рухливих гамет, але не корегувало концентрацію сперматозоїдів, яка в цих щу-

рів не відрізнялася від даних групи ХП + розчинник. Такий характер змін вказує на позитивний вплив цих НЧ на процес дозрівання сперматозоїдів, під час якого вони набувають здатності рухатись.

Існують численні спостереження, які свідчать, що НЧ срібла мають протимікробну антибактеріальну, противірусну та протигрибкову дію, виразність якої залежить від розміру НЧ, характеру покриття та стану поверхні [11]. Завдяки антимікробним та протизапальним властивостям сполуки із НЧ срібла рекомендують застосовувати при лікуванні запалень і ран [18], які не завжди викликані екзогенним бактерійним зараженням. Це пояснює той факт, що в наших експериментах у тварин із модельованим ХП, яким ректально впродовж 14 днів вводили НЧ  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  + НЧ Ag додавання до досліджуваної композиції наносрібла поліпшувало стан ПЗ, що призводило до покращення спермограми до рівня контрольних величин. Введення комбінованого гелю (група ХП + НЧ  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  + НЧ Ag) нормалізувало всі показники спермограми, що були змінені внаслідок ХП. За рівнем ефект не поступався референтному препарату, позитивну дію якого при простатиті ми також відмічали у своїх дослідженнях (група ХП + Простатилен), ця позитивна реакція може бути обумовлена, тим що препарат має простатопротекторний ефект, зменшує набряк і лейкоцитарну інфільтрацію залози, поліпшує процеси мікроциркуляції та тромбоцитарно-судинного гемостазу, тому і впливає позитивно на функціональну активність сперміїв [14]. Найявністю системних ефектів наночастинок рідкоземельних елементів при ректальному введенні дозволяє припустити, що вони можуть потрапляти безпосередньо у сім'яники і саме там реалізувати свій позитивний вплив. Подальше вивчення гормонпродукуючої ПЗ функції дозволить отримати більшу інформацію стосовно механізму біологічної активності нового класу матеріалів.

## ВИСНОВКИ

1. Корегувальне ректальне застосування гелю на основі наночастинок  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$

щурам із кріоіндукованим хронічним простатитом зменшувало інтенсивність

запалення (за лейкоцитарною реакцією), нормалізувало вміст стабільних метаболітів циклу азоту в крові щурів та не позначалося на масі статевих органів та передміхурової залози.

2. У щурів із кріоіндукованим хронічним простатитом ректальне введення комплексного гелю з наночастинками  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  та наночастинками срібла покращує функціональний стан статевих залоз за параметрами спермограми, показники якої

не поступалися даним щурів, що отримували лікувальний засіб з простатопротекторним ефектом Простатилен, або хібнооперованих щурів.

3. У щурів, які ректально отримували комплексний гель із наночастинками оксидів рідкісноземельних елементів та срібла, відмічено нормалізацію приросту маси тіла, збільшення абсолютної та відносної маси епідидимісів, прискорене згасання загальної запальної реакції.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Ihsan AU, Khan FU, Khongorzul P, et al. *Biomed Pharmacother* 2018; 106: 714-723. doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.139.
- Kok ET, et al. *J Urol* 2009; 181: 710-716. doi: 10.1016/j.juro.2008.10.025.
- Bystrica RA. *Zdorov'e Muzhchiny* 2016; 2(57): 121-122.
- Minuhin AS, Bondarenko VA, Kononenko NN. *Sci J «ScienceRise: Medical Science»* 2018; 2(22): 14-18.
- Narayanan KB, Park HH. *Adv Colloid Interface Sci* 2013; 30-42. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2013.10.008.34>.
- Tripathi D, Mani V, Pal RP. *Biol Trace Element Res* 2018; 186(1): 52-67.
- Kim AD, et al. *Biol Trace Element Res* 2012; 147(1-3): 16-24. <https://doi.org/10.1007/s12011-011-9277-5>.
- Kulkarni A, Kumar GS, Kaur J, Tikoo K. *Inhalat Toxicol* 2014; 26(13): 772-788. <https://doi.org/10.3109/08958378.2014.960106>.
- Averchenko EA, Kavok NS, Klochkov VK, Malyukin YV. *J Appl Spectrosc* 2014; 81(5): 827-833. <https://doi.org/10.1007/s10812-014-0012-9>.
- Koshevyy VP, Fedorenko SJa, Naumenko SV, et al. *Veterynarna Medycyna Ukrainy* 2014; 7(221): 24-27.
- Vazhnycha OM, Bobrova NO, Gancho OV, Loban' GA. *Farmakologija ta Likars'ka Toksykologija* 2014; 2(38): 3-11.
- Dobrelja NV, Bojcova LV, Danova IV. *Farmakologija ta Likars'ka Toksykologija* 2015; 2(43): 95-100.
- Zajchenko GV, Andrijanenko OV, Soldatova SO, Gevojan SR. Novi pidhody do modeljuvannja kriotravmy peredmihurovoi' zalozy v eksperymentі: inform. lyst, *Kyiv*, 2013.
- Zhukov OB, Evdokimov VV, Bragina EE. *Andrologija i Genital'naja Hirurgija* 2017; 1: 102-108.
- Klochkov VK, Malyshenko AI, Sedyh OO, Malyukin YV. *Funct Mat* 2011; 1: 111-115.
- Patent 31600. Sposib kil'kisnogo viznachennja nitrit-anionu v biologichnij ridini.
- Glanc SA. Mediko-biologicheskaja statistika, *Moskva*, 1998: 459 p.
- Tian J, et al. *Chem Med Chem* 2007; 2: 129-136.

## ИЗУЧЕНИЕ ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНОГО И СПЕРМОМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ ОКСИДОВ РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

Карпенко Н. А.<sup>1</sup>, Коренева Е. М.<sup>1</sup>, Чистякова Э. Е.<sup>1</sup>,  
Смоленко Н. П.<sup>1</sup>, Белкина И. О.<sup>1</sup>, Кустова С. П.<sup>1</sup>, Бойко М. А.<sup>1</sup>,  
Кавок Н. С.<sup>3</sup>, Медведовская Н. В.<sup>2</sup>, Клочков В. К.<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Научно-координационное управление аппарата президиума НАМН Украины, г. Киев, Украина;

<sup>3</sup> Институт сцинтилляционных материалов НАН Украины, г. Харьков, Украина  
reprodukt@ipep.com.ua

У половозрелых самцов крыс моделировали хронический простатит методом криоабляции передней поверхности (перешеек и вентральная часть) предстательной железы. Изучали эффективность экспериментальной коррекции при помощи или гидрогеля НЧ  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ , или гидрогеля смеси НЧ  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  и НЧ серебра по сравнению с действием препарата Простатилен® и данными ложнопериоперированных самцов.

У крыс с криоиндуцированным хроническим простатитом развивалась общевоспалительная реакция — увеличение лейкоцитоза на 29,2% ( $p < 0,05$ ), на 31,2 % уменьшалась концентрация эпидидимальных сперматозоидов ( $p < 0,05$ ) и на 24,7 % — их подвижность ( $p < 0,05$ ). При этом концентрация метаболитов цикла азота увеличивалась на 66 % ( $p < 0,05$ ). У этих животных не происходило изменений массы предстательной железы и добавочных половых желез. Ректальное использование геля НЧ  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  не снижало интенсивность воспаления (по динамике лейкоцитарной реакции), однако нормализовало содержание стабильных метаболитов цикла оксида азота в крови и подвижность сперматозоидов, не влияя на концентрацию половых клеток, массу предстательной железы и половых органов. При ректальном введении комплексного геля с наночастицами  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  и наночастицами серебра самцам крыс с холодным простатитом, напротив, интенсивность воспалительной реакции снижается (концентрация лейкоцитов уменьшается на 18 %), улучшается качество спермограммы, показатели которой не уступали данным крыс, получавших лекарственное средство простатопротектор Простатилен® или ложнопериоперированных крыс. Кроме того, отмечали нормализацию прироста массы тела за время опыта, увеличение абсолютной и относительной массы эпидидимисов.

Ключевые слова: простатит, спермограмма, наночастицы на основе оксидов редкоземельных элементов, наночастицы серебра.

## THE STUDYING OF THE PROSTATEPROTECTIVE AND SPERMMODULATING EFFECTS OF THE NANOPARTICLES BASED ON RARE-EARTH ELEMENTS OXIDES

N. O. Karpenko<sup>1</sup>, Ye. M. Korenieva<sup>1</sup>, E. Ye. Chystiakova<sup>1</sup>,  
N. P. Smolienko<sup>1</sup>, I. O. Bielkina<sup>1</sup>, S. P. Kustova<sup>1</sup>, M. O. Boiko<sup>1</sup>,  
N. S. Kavok<sup>3</sup>, N. V. Medvedovska<sup>2</sup>, V. K. Klochkov<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Scientific and coordination department NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine;

<sup>3</sup> Institute for Scintillation Materials, NAS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine  
reprodukt@ipep.com.ua

The chronic prostatitis has been modeled in mature rat males using cryoablation technique of prostate gland front surface (isthmus and ventral lobe). The efficacy of the experimental correction by nanoparticles (NP)  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  hydro gel or by NP  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  with NP Ag hydro gel comparing with Prostatilen® or group of sham operated rats has been studied. In rats with cryo-induced chronic prostatitis, a general inflammatory reaction developed (increase in leukocytosis by 29.2%,  $p < 0.05$ ), the concentration of epididymal sperm cells decreased by 31.2% ( $p < 0.05$ ), and their motility was 24.7% ( $p < 0.05$ ). At the same time, the concentration of metabolites of the nitrogen cycle increased by 66% ( $p < 0.05$ ). In these animals, there was no change in the mass of the prostate and accessory glands. The rectal using of the NP  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  gel has not reduced the intensity of inflammation (according to the dynamics of the leukocyte reaction), however, it has normalized the content of stable metabolites of the nitric oxide cycle in the blood and sperm motility, without affecting the concentration of germ cells, the mass of the prostate and reproductive organs.

The rectal administration of a complex gel with  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  nanoparticles and silver nanoparticles to male rats with cryoinduced prostatitis, on the contrary, the intensity of the inflammatory reaction decreases (the leukocyte concentration decreases by 18%), the quality of the spermogram is better, the performance of which was not inferior to the data of the rats treated with the prostatoprotector Prostatilen® or the sham operated rats. Moreover, the normalization of body mass during the experiment, an increase in the absolute and relative mass of epididymis have been observed.

Key words: prostatitis, spermogram, nanoparticles based on rare-earth elements oxides, nanoparticles of silver.

**ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНОЇ  
ТА СПЕРМОМОДЕЛЮЮЧОЇ ДІЇ НАНОЧАСТИНОК  
НА ОСНОВІ ОКСИДІВ РІДКІСНОЗЕМЕЛЬНИХ ЕЛЕМЕНТІВ**

**Карпенко Н. О.<sup>1</sup>, Коренева Є. М.<sup>1</sup>, Чистякова Е. Є.<sup>1</sup>,  
Смоленко Н. П.<sup>1</sup>, Белкіна І. О.<sup>1</sup>, Кустова С. П.<sup>1</sup>, Бойко М. О.<sup>1</sup>,  
Кавок Н. С.<sup>3</sup>, Медведовська Н. В.<sup>2</sup>, Клочков В. К.<sup>3</sup>**

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

<sup>2</sup> Науково-координаційне управління апарату президії НАМН України, м. Київ, Україна;

<sup>3</sup> Інститут сцинтиляційних матеріалів НАН України, м. Харків, Україна  
reprodukt@iper.com.ua

У статевозрілих самців щурів моделювали хронічний простатит шляхом кріоабляції передньої поверхні (перешійок та вентральні частини) передміхурової залози. Вивчали ефективність експериментальної корекції за допомогою або гідрогеля НЧ  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ , або гідрогеля суміші НЧ  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  та НЧ Ag порівняно з препаратом Простатилен.

Ректальне застосування гелю НЧ  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  зменшувало інтенсивність запалення (за лейкоцитарною реакцією), нормалізувало вміст стабільних метаболітів циклу оксиду азоту в крові щурів та не позначалося на масі передміхурової залози та статевих органів. У щурів із кріоіндукованим хронічним простатитом ректальне введення комплексного гелю з наночастинками  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  та наночастинками срібла покращує якість спермограми, показники якої не поступалися даним щурів, що отримували лікувальний засіб із простатопротекторним ефектом простатилен, або хібнооперованих щурів. Крім того, відмічено нормалізацію приросту маси тіла, збільшення абсолютної та відносної маси епідидимісів, прискорене згасання загальної запальної реакції.

**Ключові слова:** простатит, спермограма, наночастки на основі оксидів рідкісноземельних елементів, наночастки срібла.