

---

---

# НАНОМЕДИЦИНА ТА НАНОТЕХНОЛОГІЇ

---

© Шаторна В. Ф., Гарець В. І., Нефьодова О. О., Кононова І. І., Чекман І. С.

УДК 611.12-034:591.33-092.9

*Шаторна В. Ф., Гарець В. І., Нефьодова О. О., Кононова І. І.,  
Чекман І. С.*

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НАНОСРІБЛА ТА АЦЕТАТУ СВИНЦЮ НА ЕМБРІОГЕНЕЗ ЩУРІВ

Державний заклад «Дніпропетровська медична  
академія МОЗ України» (м. Дніпро)

verashatornaya@yandex.ru

Дослідження виконано у рамках науково-дослідної роботи кафедри медичної біології, фармакогнозії та ботаніки Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Морфогенетичні закономірності ембріогенезу під впливом нанометалів» (№ державної реєстрації 0115U004879).

**Вступ.** Токсична дія того або іншого елемента істотним чином залежить від його поширеності в навколишньому середовищі, у тому числі і від того, чи є така сполука природною або утворилася в результаті промислової діяльності людини. Нормальне функціонування органів або тканин живого організму можливе лише для деякого інтервалу допустимих значень концентрацій будь-якого з'єднання, відхилення змісту цього з'єднання від норми викликає патологічну реакцію і є, власне, причиною токсичності. При сучасному стані екологічних проблем, коли безліч промислових відходів, хімічних, фізичних факторів впливає на організм людини, актуальним і своєчасним є дослідження впливу мікроелементів певних металів та їх наночастин на здоров'я людини взагалі та особливо репродуктивну функцію і ембріогенез [1,2,3]. Для промислово розвинених областей України проблема забруднення важкими металами особливо актуальна, а пріоритетним токсикантом є свинець та його сполуки.

Також в сьогоденні неможливо не приділяти увагу новим нанотехнологіям, що розвиваються дуже стрімко, в багатьох галузях господарства і в медицині [1,4,5]. Феномен нанорозмірного парадоксу властивостей структур з переходом від мікро- до нанорозмірів детально ще не вивчений, але вже знайшов практичне застосування: в техніці та медико-біологічних галузях, у сільському господарстві, навіть в технологіях виготовлення продуктів харчування [6,7,8]. Серед усього різноманіття існуючих наночастинок металів особливої уваги заслуговують наночастинок золота, цинку та срібла [9,10]. Такий значний інтерес викликаний перспективністю використання наночастинок в медицині та фармакології, а наносрібло вже досить давно використовується в фармації як антимікробний засіб [11,12].

Потенціал наноматеріалів швидко зростає і постійно вивчається в різних галузях науки і техніки [13,14]. Щодо впливу наночастинок металів на здоров'я людини, то сьогодні навести статистично достовірні факти виникнення хронічних хвороб неможливо. Найчастіше токсична дія нанометалів вивчається в експерименті на тваринах або на культурах клітин. Нанопатологія постає невідворотним явищем, супутнім розвитку нанотехнологій. Невивченим залишається вплив багатьох нанопродуктів на ДНК, клітину, ембріогенез, а іноді і на організм взагалі.

Інформація про безпечність та потенційний ризик наноматеріалів вкрай потрібна як для забезпечення здоров'я дорослої людини так і для організму, що розвивається. На жаль, досить активні дослідження з впливу наноматеріалів на організм майже не торкаються досліджень з виявлення ступеню ембріотоксичності і можливої тератогенності нанопродуктів.

**Мета дослідження.** Дослідити вплив цитрату наносрібла та ацетату свинцю на хід ембріогенезу дослідних тварин.

**Об'єкт і методи дослідження.** Матеріалом дослідження було обрано в якості експериментальних тварин щурів (24 білих статевозрілих самиць стандартної ваги та віку). Дослідження на тваринах проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), які узгоджуються з Європейською конвенцією про захист експериментальних тварин (Страсбург, 1985).

В експериментальних моделях використовували розчин ацетату свинцю та розчин цитрату срібла отриманого за аквананотехнологією. Цитрати біометалів безпечні, більше того, вони проявляють антиоксидантну і радіопротекторну дію, позитивно впливають на серцево-судинну і імунну системи організму, і тому ці сполуки найбільш повно відповідають вимогам, які пред'являють до інгредієнтів у складі продуктів харчування [8,9]. Сучасними українськими дослідниками розроблено методи синтезу цитратів натрію, калію, срібла, золота, цинку, заліза та інших металів.

Вибір об'єктом дослідження саме цих лабораторних тварин зумовлений низьким рівнем у них спон-

танних вад розвитку порівняно з мишами та кролями. Моделювання впливу розчинів нанометалів на організм самиці та опосередковано на ембріогенез у щурів проводили за наступним планом. Всі щури були розділені на 3 групи: 1 група – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у дозі 0,05 мг/кг; 2 група – тварини, яким вводили розчин наносрібла у дозі 2 мкг/кг; 3 група – контрольна. Усього було досліджено 217 об'єктів: 72 ембріонів – контрольної групи; 60 ембріонів – після впливу ацетату свинцю; 85 ембріони – групи впливу цитрату наносрібла.

Згідно загальноприйнятих інструкцій проведення експериментальних робіт, розчини ацетату свинцю та наносрібла вводили самицям через зонд один раз на добу, в один і той же час, з 1 по 19 день вагітності (на 20-й день вагітності проводили оперативний забій). Для отримання ембріонів з фіксованою датою розвитку у самиць визначали стадії естрального циклу шляхом вивчення вагінального мазка. Першим днем вагітності вважали день виявлення сперматозоїдів у вагінальному мазку.

Дослідних тварин виводили з експерименту способом передозування ефірного наркозу після вилучення матки з ембріонами. Щурят вилучали з матки, перевіряли на тест живі-загиблі, зважували, визначали стать, фіксували у 10% розчині формаліну для подальшого гістологічного дослідження.

Ембріотоксичну дію досліджуваних речовин оцінювали за наступними показниками:

1. *Загальна ембріональна смертність (ЗСЕ)*

$$ЗСЕ = \frac{B-A}{B} \times 100\%, \quad (1)$$

де А – кількість живих плодів

В – кількість жовтих тіл вагітності

Передімплантаційна смертність (ПІС)

$$ПІС = \frac{B-(A+B)}{B} \text{ (од.)}, \quad (2)$$

де А – кількість живих плодів

Б – кількість загиблих (резорбованих) плодів

В – кількість жовтих тіл вагітності

Постімплантаційна смертність (ПостІС)

$$ПостІС = \frac{B}{A+B} \text{ (од.)}, \quad (3)$$

де А – кількість живих плодів

Б – кількість загиблих (резорбованих) плодів

Кількість плодів на 1 самку.

Отримані дані оброблялись методом варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Порівняння результатів ембріотропної дії низьких доз свинцю з показниками контрольної групи виявило пригнічення ембріонального розвитку експериментальних тварин. Базовим показником ембріотоксичності будь-якої сполуки є середня кількість ембріонів на 1 самицю, яка в групі впливу ацетатом свинцю становила 7,5±0,53, в той час як в групі контролю даний показник знаходився на рівні 9,0±0,4, тобто спостерігається достовірне зниження кількості живих плодів на 17%. Цей самий показник

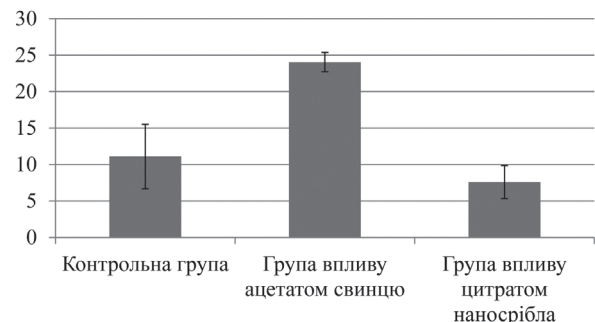
в групі впливу цитратом наносрібла був навіть вищим за показники контрольної групи і становив 10,63±0,4. Відповідно до цього показника спостерігалось і підвищення середніх показників кількості жовтих тіл вагітності в яєчниках самиць в групі впливу наносріблом: 11,5±0,8 як по відношенню до групи дії ацетату свинцю — 9,88±0,53, так і до контрольної групи 10,13±0,53.

При цьому виявлено певні відмінності у показниках передімплантаційної та постімплантаційної смертності в дослідних групах. Так встановлено, що передімплантаційна смертність в групі, що зазнавала впливу ацетатом свинцю достовірно зросла у 2,3 рази і становила 0,23±0,06. У той же час в групі впливу наносріблом рівень доімплантаційної смертності становив 0,08±0,001 і навіть був менший за контрольні показник 0,10±0,05. Постімплантаційна смертність в групі впливу наносрібла взагалі була відсутня, а вплив ацетату свинцю призводив до збільшення у 2 рази (0,02±0,02) такого показника порівняно до контролю (0,01±0,01). Вищенаведене дає можливість припустити, що регуляція чисельності приплоду в умовах тривалого впливу агенту (впродовж всього періоду вагітності) відбувається переважно в доімплантаційний період для забезпечення кращих умов для розвитку потомства.

При впливі цитрату наносрібла рівень загальної ембріональної смертності був нижчий (7,61±1,26) не тільки в порівнянні до групи впливу свинцем (24,05±1,33), але і за контрольні показники (11,11±4,43) (рис.), що свідчить про зниження ембріолетальності під впливом цитрату срібла.

Отже, при введенні наносрібла, спостерігається покращення показників ембріонального розвитку, що проявляється збільшенням кількості жовтих тіл вагітності в яєчниках самиць, кількості живих плодів на 1 самицю та зниженні ембріолетальності.

Таким чином, в другій експериментальній групі з впливу цитратом наносрібла визначалося збільшення кількості ембріонів, кількості жовтих тіл, що свідчить на користь позитивної дії цитрату наносрібла на процеси імплантації та перебіг вагітності, на репродуктивну систему та ембріогенез. Аналіз загальних показників ембріонального розвитку в групі, що отримувала наносрібло, виявив покращення порівняно з інтактною групою, що проявляється достовірним підвищенням кількості живих ембріонів на 1 самицю на 12,8% – 10,63±0,4



**Рис. Показники загальної ембріональної смертності в експериментальних групах.**

проти  $9,0 \pm 0,4$  в контролі ( $p < 0,05$ ), що обумовлено підвищенням кількості жовтих тіл вагітності яєчників до  $11,50 \pm 0,80$  проти  $11,13 \pm 0,27$  ( $p < 0,05$ ) в контролі при збільшених показниках маси ембріонів в групі впливу наносріблом.

**Висновок.** Внаслідок впливу низьких доз ацетату свинцю спостерігається погіршення ембріонального розвитку експериментальних тварин, що проявляється у збільшенні ембріональної смертності та погіршенні показників загального розвитку ембріонів. Вплив цитратом наносрібла впродовж всього періоду вагітності щурів призводить до

збільшення кількості жовтих тіл вагітності, кількості живих плодів, що обумовлене зниженням загальної та доїмплантаційної ембріональної смертності порівняно як з групою свинцевої інтоксикації, так і по відношенню до контролю.

### Перспективи подальших досліджень.

На наш погляд, перспективними виглядають дослідження впливу нанометалів на ембріогенез на гістологічному рівні та з використанням маркерів імуністохімії для визначення можливих порушень базових гістогенетичних процесів.

## Література

1. Білецька Е.М. Вплив свинцю у макроформі і у вигляді цитрату, отриманого за нанотехнологією, на перебіг вагітності та антенатальний розвиток щурів / Е.М. Білецька, Н.М. Онул // Медицина сьогодні і завтра. – 2013. – № 2 (59). – С. 5-9.
2. Динерман А.А. Накопление свинца в плаценте и эмбрионе при его введении беременным самкам / А.А. Динерман, Н.А. Рождественская, С.И. Храмова. — Свинец в окружающей среде (гигиенические аспекты). – Москва, 1978. – С. 63-65.
3. Дуденкова Н.А. Влияние ацетата свинца на структурные изменения яичников самок белых крыс в период постнатального онтогенеза / Н.А. Дуденкова, О.С. Шубина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. — № 2. — С. 542.
4. Доклад для международного совета по управлению риском. Управление риском для применений нанотехнологий в продуктах питания и косметических средствах / А.М. Сердюк, М.П. Гулич, В.Г. Каплуненко [и др.] // Сб.: Проблемы окружающей среды и природных ресурсов. Обзорная информация. — Москва, 2009. — Выпуск 5. — 2009. — С. 3-79.
5. Москаленко В.Ф. Нанотехнології, наномедицина, нанофармакологія: стан, перспективи наукових досліджень, впровадження в медичну практику / В.Ф. Москаленко, Л.Г. Розенфельд, Б.О. Мовчан, І.С. Чекман // І нац. конгр. «Человек и лекарство». — Украина». — К., 2008. — С. 167-168.
6. Наноматеріали в біології. Основи нановетеринарії / В.Б. Борисевич, В.Г. Каплуненко, М.В. Косінов [та ін.] (ред. проф. В.Б. Борисевич, проф. В.Г. Каплуненко). — К.: ВД «Авіцена», 2010. — 416 с.
7. Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний та соціальний аспекти / Б. Патон, В. Москаленко, І. Чекман, Б. Мовчан // Вісник національної академії наук України. — 2009. — № 6. — С. 18-26.
8. Нанотехнології мікронутрієнтів: проблеми, перспективи та шляхи ліквідації дефіциту макро- та мікроелементів / А.М. Сердюк, М.П. Гулич, В.Г. Каплуненко, М.В. Косінов // Журнал Академії медичних наук України. — 2010. — Том 16, № 3. — С. 467-471.
9. Сердюк А.М. Нанотехнології мікронутрієнтів: проблеми, перспективи та шляхи ліквідації дефіциту макро- та мікроелементів / А.М. Сердюк, М.П. Гулич, В.Г. Каплуненко, М.В. Косінов // Журнал АМН України. — 2010. — № 1. — С. 107-114.
10. Цитрат цинку, отриманий за аквананотехнологією: хімічна та біологічна характеристика (оцінка хімічної чистоти та біологічної доступності) / М.П. Гулич [та ін.] // Довкілля та здоров'я. — 2011. — № 2. — С. 44-49.
11. Чекман І.С. Протимікробні властивості наносрібла / І.С. Чекман, А.В. Рибачук // Укр. наук.-мед. молодіжний журнал. — 2009. — № 2. — С. 32-36.
12. Шаторна В.Ф. Дослідження впливу нанометалів на стан репродуктивної функції в ембріогенезі / В.Ф. Шаторна, В.І. Гарець, О.О. Савенкова [та ін.] // Таврический медико-биологический вестник. — Матеріали IV Національного конгресу АГЕТ України. — Сімферополь. — 2013. — № 1, Т. 16, ч. 1. — С. 246-251.
13. Caruthers S.D. Nanotechnological application in medicine / S.D. Caruthers, S.A. Wickline, G.M. Lanza // Current Opinion Biotechnology. — 2007. — Vol. 18. — P. 26-30.
14. Chen X. Nanosilver: a nanoparticle in medical application / X. Chen, H.J. Schluesener // Toxicol. Lett. — 2008. — Vol. 176, № 1. — P. 1-12.

УДК: 611.12-034:591.33-092.9

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НАНОСРІБЛА ТА АЦЕТАТУ СВИНЦЮ НА ЕМБРІОГЕНЕЗ ЩУРІВ

Шаторна В. Ф., Гарець В. І., Нефьодова О. О., Кононова І. І., Чекман І. С.

**Резюме.** Метою дослідження було визначення впливу цитрату наносрібла та ацетату свинцю на хід ембріогенезу щурів при внутрішньошлунковому введенні впродовж всього періоду вагітності. Матеріалом дослідження були білі щури, в експериментальних моделях використовували розчин ацетату свинцю та розчин цитрату срібла отриманого за аквананотехнологією. Визначали показники передімплантаційної та постімплантаційної смертності, загальної ембріональної смертності та масометричні показники ембріонів в дослідних групах.

Внаслідок впливу низьких доз ацетату свинцю спостерігається погіршення ембріонального розвитку експериментальних тварин, що проявляється у збільшенні ембріональної смертності та погіршенні показників загального розвитку ембріонів. Вплив цитратом наносрібла впродовж всього періоду вагітності щурів призводить до збільшення кількості жовтих тіл вагітності, кількості живих плодів, що обумовлене зниженням загальної та доїмплантаційної ембріональної смертності порівняно як з групою свинцевої інтоксикації, так і по відношенню до контролю.

**Ключові слова:** наносрібло, ацетат свинцю, ембріогенез, ембріональна смертність.

УДК: 611.12-034:591.33-092.9

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ НАНОСЕРЕБРА И АЦЕТАТА СВИНЦА НА ЭМБРИОГЕНЕЗ КРЫС

Шаторная В. Ф., Гарец В. И., Нефедова Е. А., Кононова И. И., Чекман И. С.

**Резюме.** Целью исследования было определение влияния цитрата наносеребра и ацетата свинца на ход эмбриогенеза крыс при внутрижелудочном введении в течение всего периода беременности. Материалом исследования стали белые крысы, в экспериментальных моделях использовали раствор ацетата свинца и раствор цитрата серебра полученного с использованием нанотехнологии. Определяли показатели предимплантационной и постимплантационной смертности, общей эмбриональной смертности и массометрические показатели эмбрионов в исследуемых группах.

Вследствие воздействия низких доз ацетата свинца наблюдается ухудшение эмбрионального развития экспериментальных животных, что проявляется в увеличении эмбриональной смертности и ухудшении показателей общего развития эмбрионов. Влияние цитратом наносеребра в течение всего периода беременности крыс приводит к увеличению количества желтых тел беременности яичников, количества живых плодов, что обусловлено снижением общей и доимплантационной эмбриональной смертности в сравнении как с группой свинцовой интоксикации, так и по отношению к контролю.

**Ключевые слова:** наносеребро, ацетат свинца, эмбриогенез, эмбриональная смертность.

UDC: 611.12-034:591.33-092.9

### EXPERIMENTAL STUDY OF INFLUENCE NANOSILVER AND LEAD ACETATE TO EMBRYOGENESIS IN RATS

Shatorna V. F., Harets V. I., Nefodova O. O., Kononova I. I., Shekman I. S.

**Abstract.** Information on safety and potential risks of nanomaterials impact badly needed for health as an adult and for the developing organism. Unfortunately, very active research on the effect of nano to organism hardly affect research to identify the extent possible teratogenicity and embryo of nanoproductions.

*The aim of the study* was to determine the effect of nanosilver citrate and lead acetate on the course of embryogenesis of rats at intragastric introduction throughout pregnancy. Research materials were white rats in the experimental models used lead acetate solution and the solution of silver citrate obtained by aqua nanotechnology.

We determined the rates preimplantation and post implantation mortality, general mortality and fetal mass-metric indicators of embryos in research groups.

Found that preimplantation mortality in the group exposed to lead acetate significantly increased by 2.3 times compared to the control and was  $0,23 \pm 0,06$ .

At the same time the group of nanosilver exposure level preimplantation mortality was  $0,08 \pm 0,001$  and was even lower than the benchmark ( $0,10 \pm 0,05$ ). Post implantation mortality in a group of nanosilver exposure in general was absent, and the effect of lead acetate resulted in increased 2 times ( $0,02 \pm 0,02$ ) of the index compared to controls ( $0,01 \pm 0,01$ ).

Under the influence of citrate nanosilver levels of general embryonic mortality was lower ( $7,61 \pm 1,26$ ) not only in comparison to the impact of lead ( $24,05 \pm 1,33$ ), but also benchmarks ( $11,11 \pm 4,43$ ), indicating a decrease embryo mortality under the influence of silver citrate.

Analysis of the general indicators of embryonic development in the experimental group of influence of citrate of nanosilver was determined to increase the number of embryos, number of corpora lutea, which testifies to the positive effect of citrate nanosilver on the processes of implantation and pregnancy, reproductive system and embryogenesis.

In the group receiving nanosilver observed improvement in embryonic development compared to the intact group, shown significant increase in the number of live embryos 1 female to 12,8% —  $10,63 \pm 0,4$  to  $9,0 \pm 0,4$  ( $p < 0,05$ ), due to the increase in the number of corpora lutea ovarian pregnancy to  $11,50 \pm 0,80$  to  $11,13 \pm 0,27$  ( $p < 0,05$ ) in control with increased rates of weight embryo group nanosilver exposure.

**Conclusion.** Due to the impact of low doses of lead acetate deterioration observed embryonic development of experimental animals, manifested in increasing embryonic mortality and deterioration of general development of embryos. Effect of citrate nanosilver throughout pregnancy in rats leads to increase in the number of corpora lutea of pregnancy, number of live fetuses, due to a decrease in general and pre implantation embryonic mortality compared with the group as lead intoxication and in relation to the control.

**Keywords:** nanosilver, lead acetate, embryogenesis, embryonic mortality.

Рецензент — проф. Кочина М. Л.

Стаття надійшла 28.11.2016 року