

Вплив наночастинок золота на морфофункціональний стан гіпоталамуса та кори надниркових залоз щурів при ожирінні

А.С. Пустовалов¹, М.Г. Матвієнко², Г.Я. Гродзюк³, Н.С. Андрюшина³,
М.Е. Держинський¹

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка, ННЦ «Інститут біології та медицини»;

²Державна екологічна академія післядипломної освіти та управління Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України, Київ;

³Інститут фізичної хімії ім. Л.В. Писаржевського НАН України, Київ;
e-mail: matvienko.imdlab@gmail.com

Метою нашого дослідження було порівняння впливу солі золота (тетрахлороаурату натрію) та колоїдного розчину наночастинок золота на морфофункціональний стан гіпоталамуса та надниркових залоз 6-місячних самців щурів з ожирінням, яке викликали за допомогою дієтичної моделі метаболічних порушень. Щурів з модельованим ожирінням розділили на кілька груп, які отримували розчин NaCl, розчин солі золота (тетрахлороаурату натрію) та колоїдний розчин наночастинок золота протягом 10 днів відповідно. Щури контрольної групи отримували стандартне харчування. Після закінчення дослідження у тварин відбирали гіпоталамічні ядра і надниркові залози, які готували за відповідними гістологічними методиками. У паравентрикулярному ядрі гіпоталамуса досліджували дрібноклітинну ділянку нейронів. У надниркових залозах щурів вивчали клітини трьох зон кори: клубочкової, пучкової та сітчастої. Результати дослідження показали, що ожиріння спричинило зростання функціональної активності в ядрах нейронів дрібноклітинної ділянки паравентрикулярного ядра гіпоталамуса щурів. У клітинах клубочкової зони кори надниркових залоз максимально зростала функціональна активність, пучкової зони – помірно зростала, а в сітчастій зоні не було зафіксовано суттєвих змін. Показано, що розчин солі золота спричинив зниження функціональної активності нейронів паравентрикулярного ядра гіпоталамуса щурів з ожирінням. У клубочковій зоні кори надниркових залоз суттєво знизилася функціональна активність клітин, у пучковій – змінилися більшою мірою параметри ядер клітин, у сітчастій – майже без змін. Введення колоїдного розчину наночастинок золота спричинило підвищення функціональної активності клітин паравентрикулярного ядра гіпоталамуса щурів з ожирінням. У клубочковій зоні кори надниркових залоз змінилися показники клітин, у пучковій – змінилися параметри цитоплазми, а параметри ядер не змінилися, в сітчастій зоні збільшилися вимірювані величини ядер і параметри цитоплазми залишилися без змін. Загалом введення колоїдного розчину наночастинок золота спричинило більш виражені ефекти, ніж сіль золота, на клітини паравентрикулярного ядра гіпоталамуса та кори надниркових залоз у щурів з ожирінням.

Ключові слова: щури; паравентрикулярне ядро гіпоталамуса; надниркові залози; наночастинок золота; тетрахлороаурат натрію; ожиріння.

ВСТУП

Ожиріння вважається хронічним неінфекційним захворюванням, що характеризується надлишком жиру в організмі. За останні роки поширеність ожиріння значно зросла

по всьому світу [1]. Це багатofакторна патологія, яка супроводжується дисфункцією жирової тканини [2].

Традиційні препарати проти ожиріння мають обмеження через низьку ефективність,

неспецифічність і токсичність. Тому необхідні нові рішення для боротьби з цим захворюваннями і асоційованими з ним. Таргетна нанотерапія – це революційна технологія, що пропонує вирішення цієї проблеми завдяки використанню нанотехнологій у поєднанні з цільовою доставкою ліків [3, 4].

Наносистеми краще підходять пацієнтам з ожирінням, оскільки мають менше побічних ефектів порівняно з традиційними препаратами. Серед переваг варто відзначити регульовані властивості поверхні та розміру наночастинок, контрольоване та цілеспрямоване вивільнення та універсальність шляху введення. Недоліки пов'язані з агрегаційним потенціалом, який призводить до погіршення наноформуляції, і залежністю навантажувальної здатності ліків від розміру [5].

Оскільки використання наночастинок у складі препаратів для корекції ожиріння знаходиться на стадії розробки, наукових даних щодо їх впливу на жирову тканину вкрай мало. Як засоби лікування ожиріння тестуються ефекти наночастинок різних металів, у тому числі благородних металів – срібла й золота.

Наночастинки золота виділяються серед наноматеріалів, оскільки вони демонструють протизапальні властивості. Перспективним є їх використання для лікування ожиріння. Оскільки воно пов'язано з системним запаленням, а наночастинки золота діють як протизапальний засіб на периферичному та центральному рівнях [6].

В іншому дослідженні [7] на щурах вивчалася специфічність зв'язування та цільова здатність наночастинок золота, функціоналізованих жировим хомінг-пептидом (АНР-GNP). Поглинання наночастинок золота було виявлено в клітинах, оброблених АНР-GNP, а не в тих, які отримували лише наночастинок. Зв'язування жирового хомінг-пептиду з клітинами залежало як від температури, так і від концентрації.

Порівняно з щурами, які отримували тільки наночастинок золота, лікування щурів із ожирінням АНР-GNP призвело до успішної цілеспрямованої доставки наночастинок золота до білої жирової тканини. Крім того, наночастинок золота розглядаються як терапевтична стратегія лікування раку, оскільки жирова тканина та мікрооточення пухлини з ожирінням можуть змінити активність нанотерапевтичних засобів [8].

Метою нашої роботи було дослідження впливу розчину солі золота та колоїдного розчину наночастинок золота на морфофункціональні показники клітин гіпоталамуса та надниркових залоз щурів з ожирінням.

МЕТОДИКА

Експеримент було проведено на 24 самцях білих нелінійних щурах роду *Rattus norvegicus* віком 6 міс. Тварин утримували в стандартних умовах віварію за умов природного освітлення з вільним доступом до води та корму. Всі маніпуляції з тваринами були виконані відповідно до вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в дослідних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986) [9].

Протягом 7 днів усі тварини отримували стандартне харчування для гризунів. На 8-й день їх розділили на групи: контрольну та дослідні з дієтиндукованими метаболічними порушеннями (модель аліментарного ожиріння). Щури контрольної групи упродовж 10 тиж продовжували отримувати стандартне харчування (3,81 ккал/г), а щурів інших груп утримували на висококалорійній дієті (5,35 ккал/г), що складалася зі стандартного раціону (60%), сала (10%), яєць (10%), цукру (9%), арахісу (5%), сухого молока (5%) та рослинної олії (1%). Тварини мали необмежений доступ до їжі та води. Для підтвердження розвитку ожиріння їх зважували раз на тиждень до моменту досягнення середнього приросту маси тіла не менше ніж на 30% порівняно з контролем.

Щурів з модельованим ожирінням, в свою чергу, розділили на кілька груп відповідно до задач дослідження. Тваринам різних груп внутрішньоочеревинно вводили 0,9%-й ізотонічний розчин NaCl («Індар», Україна), розчин солі золота (тетрахлороаурату натрію), а також колоїдний розчин наночастинок золота протягом 10 днів у дозі 0,5 мл/100 г (табл. 1).

Наночастинки золота синтезували в Інституті фізичної хімії ім. Л.В. Писаржевського НАН України відновленням розчину тетрахлоаурату натрію аскорбіновою кислотою в лужному середовищі з натрію поліфосфатом (ПФН) як стабілізатор. Для цього у водний розчин NaAuCl_4 додавали при інтенсивному перемішуванні водні розчини аскорбінової кислоти, гідроксиду натрію та ПФН до кінцевої концентрації 1, 0,1 та 0,25 ммоль/л відповідно. Всі робочі розчини готували на бідистильованій воді. Перемішування продовжували не менше ніж 10 хв.

Фізико-хімічні властивості отриманих суспензій (колоїдних розчинів) контролювали за допомогою растрової електронної мікроскопії (LMU Mira3 Tescan, «Tescan a.s.», Чехія) та енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії (Oxford X-MAX 80 мм², «Oxford Instruments», США). Наночастинки мали сферичну форму та діаметр 8–12 нм. Розчини зберігали в темряві при кімнатній температурі.

На 10-й день експерименту через годину після останнього введення відповідних препаратів тварин декапітували і відбирали ділянки гіпоталамуса з паравентрикулярним

ядром (ПВЯ) і надниркові залози. Матеріал фіксували в рідині Буена впродовж 72 год та заливали в парафін за загальноприйнятою методикою.

На санному мікроскопі МС-2 («Медекс-порт», Україна) виготовляли зрізи органів завтовшки 5-6 мкм та переносили їх на предметні скельця. Надниркові залози забарвлювали гематоксиліном Бемера та еозином, а гіпоталамус – за Нісслем. З гістологічних препаратів робили знімки за допомогою мікроскопа Olympus BX51 (Японія) і системи аналізу зображень Olympus DP-Soft 3.2 (Японія). Потрібні морфометричні параметри вимірювали на цих фотознімках за допомогою програмного забезпечення для аналізу й обробки зображень Image J 1.42q (National Institutes of Health, США) [10].

У ПВЯ гіпоталамуса досліджували дрібноклітинну ділянку. Нейрони цієї ділянки синтезують кортиколіберин, який, у свою чергу, активує синтез адренкортикотропного гормону (АКТГ) гіпофізом, модулюючи гіпоталамус і надниркові залози [11]. У нейронів ПВЯ вимірювали площу поперечного перерізу ядер, яка є інформативним показником для оцінки функціонального стану клітин [12].

У надниркових залозах щурів досліджували зони кори: клубочкову, пучкову та сітчасту. В кожній зоні синтезуються різні стероїдні гормони: в клубочковій зоні – мінералокортикоїди, у пучковій – глюкокортикоїди, у сітчастій – андрогени [13]. Вимірювали площу поперечного перерізу ядер та площу поперечного перерізу клітин (не менш як 100 вимірів на групу). Вищезазначені

Таблиця 1. Характеристика дослідних груп тварин

Назва групи	Режим харчування	Назва речовини
Контроль	Стандартний раціон	0,9%-й NaCl
Висококалорійний раціон	Висококалорійний раціон	0,9%-й NaCl
Висококалорійний раціон і сіль золота	Висококалорійний раціон	0,2 г/л розчину тетрахлоаурату натрію
Висококалорійний раціон і наночастинки золота	Висококалорійний раціон	0,2 г/л колоїдного розчину наночастинок золота

параметри є інформативними для оцінки функціональної активності клітин [14].

Отримані результати аналізували методами варіаційної статистики у програмі Statistica 10.0 («StatSoft», США). Спочатку перевіряли розподіли вибірок показників на нормальність за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Результати тесту показали, що всі вибірки в порівнюваних групах розподілені за нормальним законом, тому для оцінки достовірності відмінностей між значеннями параметрів у групах використовували критерій *t* Стьюдента. Вірогідними вважали відмінності при $P < 0,05$. Показники всіх груп тварин, яких утримували на висококалорійній дієті, порівнювали з контрольною групою. Крім того, результати тварин, яким вводили наночастинки золота, порівнювали з групою щурів, які отримували сіль золота. Результати представляли у вигляді середнього і стандартної похибки середнього ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

ПВЯ знаходиться в стінці III шлуночка мозку вище від дорсомедіального ядра. Це ядро містить крупно- та дрібноклітинні популяції нейронів [15]. У нашому дослідженні вивчалася саме дрібноклітинна зона ПВЯ (рис. 1).

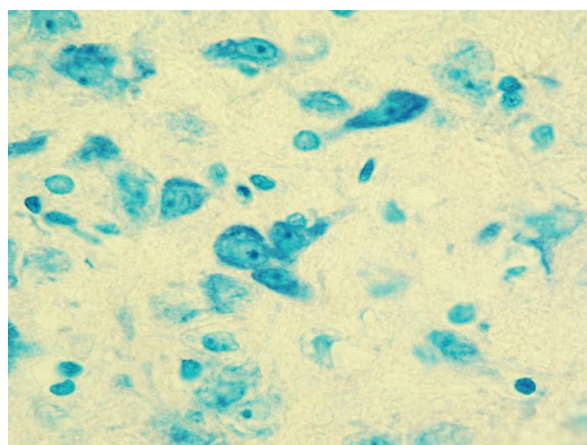


Рис. 1. Мікрофотографія зрізу паравентрикулярного ядра гіпоталамуса щура після введення розчину наночастинок золота. Забарвлення за Ніслем. Об. $\times 90$, ок. $\times 10$. Стан помірної функціональної активності (контрольна група)

В усіх експериментальних групах щурів ПВЯ гіпоталамуса має однакову морфологію.

У щурів, яких утримували в умовах висококалорійної дієти, площа поперечного перерізу ядер нейронів ПВЯ достовірно перевищувала значення контрольної групи (табл. 2). Таким чином, ожиріння спричинило зростання функціональної активності в ядрах нейронів дрібноклітинної ділянки ПВЯ гіпоталамуса щурів. Тварини з ожирінням, яким вводили розчин солі золота, мали вірогідно більшу площу поперечного перерізу ядер нейронів ПВЯ порівняно з контролем та меншу відносно значень групи з висококалорійним раціоном (табл. 2). Загалом введення солі золота призвело до інактивації функції ядер нейронів ПВЯ щурів при ожирінні, але не відновлювало показники до контрольних значень.

Площа поперечного перерізу ядер нейронів ПВЯ щурів з ожирінням, яким вводили колоїдний розчин наночастинок золота, достовірно більша порівняно з контролем, а також порівняно зі значеннями у тварин інших експериментальних груп (див. табл. 2). Таким чином, введення колоїдного розчину наночастинок золота спричинило виражену активацію ядер нейронів ПВЯ гіпоталамуса щурів з ожирінням.

Надниркові залози щурів усіх експериментальних груп мають подібну морфологію. Цей орган зовні оточений фіброзною капсулою з великою кількістю зрілих фіброblastів. Надниркова залоза складається з мозкової та кіркової речовини [13].

У групі щурів з ожирінням площа поперечного перерізу ядер та клітин клубочкової зони достовірно вище, ніж у контролі (рис. 2а; див. табл. 2). Загалом у щурів при ожирінні зростає функціональна активність клітин клубочкової зони надниркових залоз.

У пучковій зоні кори надниркових залоз тварин з ожирінням клітини мають площу поперечного перерізу дещо менше, але ці зміни недостовірні. А площа поперечного перерізу клітин достовірно переважає конт-

Таблиця 2. Зміни морфологічних показників паравентрикулярного ядра гіпоталамуса та надниркових залоз щурів різних експериментальних груп

Показник	Контроль	Висококало- рійний раціон	Висококалорійний раціон і сіль золота	Висококалорійний раціон і колоїдний розчин наночастинок золота
Площа поперечного перерізу ядер клітин, мкм ²				
Паравентрикулярне ядро гіпоталамуса	15,4 ± 0,5	24,0 ± 0,7*	18,0 ± 0,4* **	31,8 ± 0,9* ** ***
Клубочкова зона	22,9 ± 0,9	36,0 ± 1,3*	33,0 ± 1,1*	28,2 ± 1,1* **
Пучкова зона	30,5 ± 1,0	27,9 ± 1,1	26,9 ± 1,1*	27,6 ± 0,8*
Сітчаста зона	27,3 ± 0,9	25,1 ± 0,4*	25,9 ± 0,6	27,3 ± 0,7** ***
Площа поперечного перерізу клітин, мкм ²				
Клубочкова зона	98,4 ± 4,9	184,4 ± 11,3*	134,2 ± 11,63* **	106,1 ± 5,7** ***
Пучкова зона	120,8 ± 7,4	170,4 ± 9,6*	140,1 ± 9,9**	91,9 ± 5,4* ** ***
Сітчаста зона	92,2 ± 3,8	91,9 ± 4,1	92,2 ± 4,5	93,8 ± 3,2

*порівняно з контрольною групою; ** порівняно з групою тварин, які перебували на висококалорійному раціоні; *** порівняно з групою тварин, які отримували розчин солі золота. $P < 0,05$.

рольні значення (рис. 2; див. табл. 2). Таким чином, у щурів з ожирінням ядра клітин у пучковій зоні кори надниркових залоз мають виражене зростання морфофункціональних параметрів цитоплазми, але не ядер.

Клітини сітчастої зони кори надниркових залоз щурів з ожирінням мають вірогідно меншу площу поперечного перерізу за контр-

ольні значення. Площа поперечного перерізу клітин не відрізняється від контролю (див. табл. 2). Загалом у сітчастій зоні кори надниркових залоз щурів з ожирінням спостерігається зменшення морфофункціональних параметрів ядер клітин.

При введенні тваринам з ожирінням розчину солі золота площа поперечного перерізу

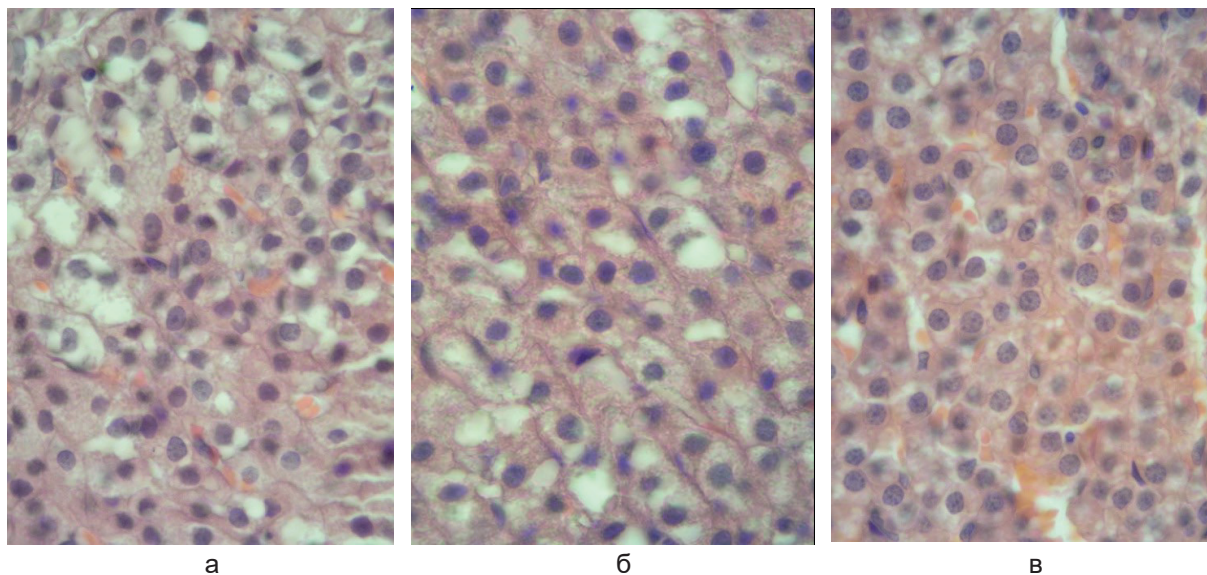


Рис. 2. Мікрофотографія зрізу надниркової залози щура. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Об. $\times 90$, ок. $\times 10$: а – клубочкова зона; б – пучкова зона; в – сітчаста зона

ядер клітин клубочкової зони надниркових залоз, а також клітин стала вищою, ніж у контролі ($P < 0,05$; див. табл. 2). При порівнянні цих показників з групою тварин, які перебували на висококалорійному раціоні, достовірних змін не зафіксовано, але була тенденція до зменшення. У тварин з ожирінням, які отримували розчин солі золота, відмічалось збільшення функціональної активності клітин клубочкової зони надниркових залоз відносно контролю та відносно значень тварин, які не отримували цього препарату. Таким чином, у клубочковій зоні введення солі золота спричинило збільшення морфологічних показників ядер і клітин відносно контролю і водночас – зменшення параметрів відносно тварин з ожирінням.

У тварин з ожирінням, які отримували розчин солі золота, була вірогідно меншою площа поперечного перерізу ядер клітин пучкової зони надниркових залоз, ніж у контролі. Статистично значущих відмінностей за цим показником при порівнянні зі значеннями у щурів, які перебували на висококалорійному раціоні, не відмічено, але також була тенденція до зменшення. Площа поперечного перерізу клітин більша, ніж у контролі, але ці зміни недостовірні, водночас вона нижча, ніж у групі висококалорійним раціоном (див. табл. 2). Загалом при введенні розчину солі золота щурам з ожирінням ядра клітин пучкової зони надниркових залоз зменшуються, а параметри цитоплазми зростають відносно контролю і зменшуються відносно значень у групі щурів, які не отримували препарату солі золота в формі розчину солі.

У сітчастій зоні кори надниркових залоз тварин, які отримували розчин солі золота, не відмічено достовірних змін у площі поперечного перерізу ядер і клітин як відносно контролю, так і щодо значень тварин, які перебували на висококалорійному раціоні (див. табл. 2). Таким чином, введення щурам препарату солі золота не спричинило змін у функціональній активності клітин сітчастої зони.

У тварин з ожирінням, які отримували колоїдний розчин наночастинок золота, в клубочковій зоні надниркових залоз площа поперечного перерізу ядер клітин достовірно вища, ніж у контрольній групі. При порівнянні з тваринами, які перебували на висококалорійному раціоні показник достовірно зменшується, а при порівнянні з висококалорійним раціоном і додаванням солі золота достовірних змін не відмічено, хоча спостерігалась тенденція до зменшення. Площа поперечного перерізу клітин також недостовірно перевищувала контрольні значення. Але цей показник зменшувався порівняно з тваринами, які перебували на висококалорійному раціоні та висококалорійному раціоні і котрі отримували солі золота (див. табл. 2). Загалом при введенні наночастинок золота щурам з ожирінням клітини клубочкової зони надниркових залоз мали збільшені морфологічні параметри відносно контролю, але ці параметри менші відносно тих груп щурів з ожирінням та тих, які отримували препарати солі золота. Причому зміни при введенні наночастинок золота більш виражені, хоча і не повертаються до контрольних рівнів.

У пучковій зоні кори надниркових залоз тварин з ожирінням, яким вводили колоїдний розчин наночастинок золота, площа поперечного перерізу ядер клітин менша, ніж у контролі. При порівнянні з тваринами, які перебували на висококалорійному раціоні і висококалорійному раціоні із введенням солі золота не спостерігалось статистично значущих змін. Площа поперечного перерізу клітин також менша, ніж у контролі та у групах з висококалорійним раціоном та висококалорійним раціоном і введенням солі золота. Морфометричні показники ядер і клітин у цій групі тварин нижчі за контрольні (див. табл. 2). Клітини та ядра пучкової зони кори надниркових залоз щурів з ожирінням, які отримували колоїдний розчин наночастинок золота, достовірно зменшилися як відносно контролю, так і відносно значень інших груп щурів.

Клітини сітчастої зони кори надниркових залоз щурів з ожирінням, яким вводили колоїдний розчин наночастинок золота, залишилися без змін відносно контролю. При порівнянні з групами тварин з ожирінням та тими, які отримували сіль золота, параметри достовірно зросли. Площа поперечного перерізу клітин не достовірно змінюється відносно контролю та інших груп (див. рис. 2в; табл. 2). При введенні щурам з ожирінням колоїдного розчину наночастинок золота спостерігається повернення показників ядер клітин до контрольних значень та виражене зростання відносно інших груп тварин. Площа ядер клітин залишилася без змін.

В усіх експериментальних групах тварин клітинам і ПВЯ, і надниркових залоз притаманна нормальна морфологія. В інших дослідженнях також зазначається відсутність порушень у морфології клітин надниркових залоз щурів при введенні наночастинок срібла [16, 17] та магнетиту [18]. Але у разі введення наночастинок оксиду марганцю, було показано, що вони навіть у низьких концентраціях здатні викликати морфофункціональні порушення в клітинах нервової системи, дихальних шляхів, серці, надниркових залозах тощо [19–22].

Загалом у щурів на фоні висококалорійної дієти розвинулося ожиріння, яке знайшло відображення у відповідних морфофункціональних показниках клітин ПВЯ гіпоталамуса і кори надниркових залоз. При цьому у нейронів ПВЯ та клітин клубочкової зони надниркових залоз показники збільшилися, а в інших зонах кори надниркових залоз зміни не завжди були односпрямовані. Так, у пучковій зоні зросли лише параметри клітини, а в сітчастій зоні зменшилися параметри ядер. Різна реакція клітин трьох зон надниркових залоз на ожиріння спричинена їхньою різною роллю: у клубочковій зоні виробляється альдостерон, у пучковій зоні – кортикостерон, а в сітчастій зоні – андрогени [23]. При введенні препаратів золота показники клітин змінюються, на основі чого можна судити

про коригуючий вплив розчину солі золота та колоїдного розчину наночастинок золота [24]. У щурів з ожирінням, які отримували сіль золота знижувався функціональний стан ядер нейронів ПВЯ і клітин клубочкової зони надниркових залоз, але значення не поверталися до контрольних рівнів. Такі самі зміни були показані в наших попередніх дослідженнях при введенні тваринам з ожирінням солі срібла [17]. В пучковій зоні сіль золота не змінює параметри ядер клітин, але сприяє зменшенню параметрів цитоплазми (навіть нижче від контролю). В іншому дослідженні [17] сіль срібла схожим чином вплинула на клітини цієї зони надниркової залози щурів. У сітчастій зоні параметри клітин залишилися без змін після введення солі золота. А в дослідженні впливу солі срібла в сітчастій зоні у клітин зросли параметри зросли параметри функціональної активності, особливо ядра [17].

Введення колоїдного розчину наночастинок золота позначилося на суттєвій активації ядер нейронів ПВЯ гіпоталамуса щурів з ожирінням. У надниркових залозах зміни були неоднакові. Зокрема, в клубочковій зоні параметри ядер і цитоплазми клітин щурів зменшилися після введення колоїдного розчину наночастинок золота. В іншому нашому дослідженні [17], де щурам з ожирінням вводили колоїдний розчин наночастинок срібла, в ПВЯ гіпоталамуса і клубочковій зоні кори надниркових залоз параметри клітин також зменшилися. При введенні колоїдного розчину наночастинок золота у пучковій зоні параметри ядер клітин майже не змінилися, а цитоплазми суттєво зменшилися навіть відносно контролю. У дослідженні ефектів колоїдного розчину наночастинок срібла в цій зоні надниркових залоз показники функціонального стану клітин суттєво зменшилися, тобто спостерігалися схожі зміни. І, нарешті, при введенні колоїдного розчину наночастинок золота в сітчастій зоні параметри ядер клітин збільшилися відносно значень показників тварин з ожи-

рінням, але при цьому залишаються на контрольному рівні, а показники цитоплазми залишилися без змін (майже однакові в усіх експериментальних групах). Вплив колоїдного розчину наночастинок срібла на цю зону надниркової залози був аналогічним [17].

Підсумовуючи отримані результати, можна зазначити, що золото в формі колоїдного розчину наночастинок чинило більш виражену дію на клітини щурів з ожирінням, ніж препарат на основі солі золота (тетрахлороаурату натрію). Водночас, порівнюючи ефекти впливу колоїдного розчину наночастинок золота з даними інших досліджень, можна помітити, що вони неоднакові. Відмінності можуть бути зумовлені різницею в матеріалі, розмірі та інших характеристиках наночастинок. Навіть у нашому дослідженні, де наночастинки мали однакові базові характеристики, спостерігався різний вплив препаратів золота на клітини ПВЯ і надниркових залоз щурів з ожирінням. Колоїдний розчин наночастинок золота не завжди міг повернути параметри клітин до контрольних рівнів, тобто скоригувати вплив ожиріння. В іншому дослідженні [17] було показано, що внутрішньоочеревинна ін'єкція колоїдного розчину наночастинок золота мишам зменшує масу тіла тварин та непереносимість глюкози, викликану дією з високим вмістом жиру, пригніченням запальних реакцій як у жировій, так і в печінковій тканинах. Загалом зазначається безперечна користь введення колоїдного розчину наночастинок золота мишам із уже наявним ожирінням [25].

Ще в одному дослідженні зазначається, що колоїдний розчин наночастинок золота повністю запобіг та скасував ожиріння в щурів, спричинене впливом оланзапіному, і покращив профіль метаболізму глюкози [26]. Наночастинки золота розглядаються як перспективний препарат для лікування ожиріння, спричиненого антипсихотичними засобами. Оскільки наночастинки можуть мати побічні ефекти, наразі ведуться дослідження щодо їх мінімізації. Лі і співавт. [27] досліджували

ефекти наночастинок золота, синтезованих на основі водного екстракту кокосу. Було показано, що вони мають антиоксидантні, протизапальні, протипухлинні, імуномодуючі ефекти. Крім того, була підтверджена ефективність наночастинок золота проти метаболічних розладів, спричинених ожирінням, на щурах із ожирінням, спричиненим дією стрептозотоцину.

Як видно з результатів власних досліджень та даних інших учених, наночастинки золота мають низку корисних ефектів, у тому числі при лікуванні ожиріння. Але є багато нюансів, пов'язаних як з моделями дослідження, так і характеристиками самих наночастинок. Оскільки наразі немає однозначних даних щодо ефективності конкретної дози препарату на основі наночастинок золота, необхідні подальші дослідження в цьому напрямку.

ВИСНОВКИ

1. У щурів при ожирінні зростає функціональна активність у ядрах нейронів дрібноклітинної ділянки ПВЯ гіпоталамуса і в клітинах клубочкової зони надниркових залоз, а в пучковій зоні зростають морфофункціональні параметри цитоплазми, але не ядер, в сітчастій зоні зменшуються морфофункціональні параметри ядер клітин.

2. Введення щурам з ожирінням солі золота (тетрахлороаурату натрію) призвело до інактивації функції ядер нейронів ПВЯ гіпоталамуса. В клубочковій зоні кори надниркових залоз збільшувалися морфофункціональні показники ядер і клітин відносно контролю і зменшувалися параметри відносно значень у тварин з ожирінням. У пучковій зоні ядра клітин зменшувалися, а параметри цитоплазми зростали відносно контролю і зменшувалися відносно групи щурів, які не отримували препарати золота в формі розчину солі. У сітчастій зоні кори надниркових залоз функціональна активність клітин не змінювалась.

3. У щурів з ожирінням введення колоїдного розчину наночастинок золота спричинило виражену активацію ядер нейронів ПВЯ гіпоталамуса. Клітини клубочкової зони надниркових залоз мали збільшені морфофункціональні параметри щодо контролю, але менші відносно значень у щурів з ожирінням та тварин, які отримували препарати солі золота (тетрахлороаурату натрію). Параметри цитоплазми та ядер клітини пучкової зони зменшилися як відносно контролю, так і відносно значень інших груп щурів. У сітчастій зоні кори надниркових залоз спостерігалось повернення показників ядер клітин до контрольних рівнів та виражене зростання параметрів відносно інших груп тварин. При цьому площа ядер клітин залишилася без змін.

4. Золото в формі колоїдного розчину наночастинок чинило більш виражений вплив на клітини щурів з ожирінням, ніж препарат на основі солі золота (тетрахлороаурату натрію).

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

A.S. Pustovalov¹, M.G. Matviienko²,
G.Ya. Grodzyuk³, N.S. Andryushina³,
M.E. Dzerzhynsky¹

GOLD NANOPARTICLES EFFECTS ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE HYPOTHALAMUS AND ADRENAL CORTEX OF RATS WITH OBESITY

¹Taras Shevchenko National University of Kyiv, Educational and Scientific Centre "Institute of Biology and Medicine";

²State Ecological Academy of Postgraduate Education and Management of the Ministry of Environmental Protection and Natural Resources of Ukraine, Kyiv;

³L.V. Pisarzhevskii Institute of Physical Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv; e-mail: matvienko.imdlab@gmail.com

The aim of our study was to compare the effects of a gold salt (sodium tetrachloroaurate) and gold nanoparticles colloidal solution on the morphofunctional state of the hypothalamus

and adrenal glands of 6-month-old male rats with obesity, which was induced using a diet-induced model of metabolic disorders. The rats, modeled for obesity, were divided into three groups that received a NaCl solution, gold salt solution and colloidal solution of gold nanoparticles for 10 days. Rats of the control group received a standard diet. After the end of the experiment, the hypothalamic nuclei and adrenal glands, prepared according to the appropriate histological methods, were collected from the animals. In the paraventricular nucleus of the hypothalamus, a small-cell area of neurons was examined. In the adrenal glands, cells of three zones of the cortex were examined: glomerular, fascicular, and reticular. The results of the study showed that obesity led to the increase of functional activity in the nuclei of neurons in the small-cell region of the paraventricular nucleus of the rat hypothalamus. Functional activity increased maximally in the cells of the glomerular zone of the adrenal cortex, moderately increased in the fascicular zone, and no significant changes were recorded in the reticular zone. It was shown that the gold salt caused a decrease in the functional activity of neurons of the paraventricular nucleus of the hypothalamus in obese rats. In the glomerular zone of the adrenal cortex, the functional activity of cells significantly decreased; in the fascicular zone, the parameters of cell nuclei decreased to a greater extent; in the reticular zone, there were almost no changes. The introduction of gold nanoparticles colloidal solution caused the intensification of functional activity of the paraventricular hypothalamic nucleus cells in obese rats. In the glomerular zone of the adrenal cortex, cell parameters decreased; in the fascicular zone, cytoplasmic parameters decreased, but nuclear parameters did not change; in the reticular zone, measured values of nuclei increased and cytoplasmic parameters remained unchanged. In general, the administration of gold nanoparticles colloidal solution produced more pronounced effects than gold salt solution on cells of the paraventricular nucleus of the hypothalamus and the adrenal cortex in obese rats.

Key words: rat; paraventricular hypothalamic nucleus; adrenal gland; gold nanoparticles; sodium tetrachloroaurate; obesity.

REFERENCES

1. Zatonska K, Psikus P, Basiak-Rasała A, et al. Obesity and chosen non-communicable diseases in PURE Poland cohort study. *Int J Environ Res Publ Health*. 2021;8(5):2701.
2. Sandoval-Vargas D, Concha-Rubio ND, Navarrete P, et al. Short communication: obesity intervention resulting in significant changes in the human gut viral composition. *Appl Sci*. 2021;11:10039.
3. Sibuyi NRS, Moabelo KL, Meyer M, et al. Nanotechnology advances towards development of targeted-treatment for obesity. *J Nanobiotechnol*. 2019;17(122):1-21.
4. Trandafir LM, Dodi G, Frasinariu O, et al. Tackling dyslipidemia in obesity from a nanotechnology perspective. *Nutrients*. 2022;14: 3774.
5. Kebede MAI, Imae T. Chapter 1.1—low-dimensional nano-

- materials. In *Micro and Nano Technologies, Advanced Supramolecular Nanoarchitectonics*; Ariga K, Aono M, Eds.; William Andrew Publishing: Norwich, NY, USA, 2019;3-16.
6. Abel J, da Silva M, Costa AB, et al. Therapeutic effects of the gold nanoparticle on obesity-triggered neuroinflammation: a review. *J Drug Target*. 2022; 31(2):134-41.
 7. Thovhogi N, Sibuyi N, Meyer M, et al. Targeted delivery using peptide-functionalised gold nanoparticles to white adipose tissues of obese rats. *J Nanopart Res*. 2015;17:12.
 8. Essa N, O'Connell F, Prina-Mello A, O'Sullivan J, Marccone S. Gold nanoparticles and obese adipose tissue microenvironment in cancer treatment. *Cancer Lett*. 2022 Jan 28;525:1-8.
 9. Goncharov M, Coman C. General Principles Concerning the Harmonization of Romanian Legislation with the European Union in the Field of Protection of Animals Used for Scientific Scope. *Agriculture Agricult Sci Procedia*. 2015;6:336-41.
 10. Collins TJ. Image J for microscopy. *Biotechniques*. 2007;43(1):25-30.
 11. Jiang Z, Rajamanickam S, Justice NJ. Local corticotropin-releasing factor signaling in the hypothalamic paraventricular nucleus. *J Neurosci*. 2018;38(8):1874-90.
 12. Hancheva OV, Danukalo MV, Melnikova OV. Morphometric and densitometric of the brainstem *locus coeruleus* neurons nuclei in rats with experimental arterial hypertension. *Pathology*. 2019;16(45):4-8.
 13. Nicolaidis NC, Chrousos GP. Hormonal signaling in biology and medicine. *Comprehensive modern endocrinology*. Acad Press. 2020:619-33.
 14. Pustovalov AS, Matviienko MG, Dzerzynsky ME. The pineal gland and immunization in bird reproduction. *Hystophysiological analysis*. Mauritius: LAP Lambert Acad Publ. 2020:47-8.
 15. Cheng Q, Jiaheng L, Ke T. The Paraventricular nucleus of the hypothalamus: development, function, and human diseases. *Endocrinology*. 2018;159(9):3458-72.
 16. Nefodov A, Nefodova E, Chatornaya V. Features impact nanosilver colloidal solution on the morphological and biochemical parameters in rats. *Modern Sci*. 2017;3:140-7.
 17. Pustovalov AS, Ratushna KV, Matviienko MG, et al. Morphofunctional changes of the rat hypothalamo-adrenal system under the influence of silver nanoparticles in obesity. *Fiziol Zh*. 2022;68(2-3):74-83.
 18. Rosenfeld D, Senko AW, Moon J, et al. Transgene-free remote magnetothermal regulation of adrenal hormones. *Sci Advanc*. 2020;6(15). eaaz3734.
 19. Elder A, Gelein R, Silva V. Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environ Health Perspect*. 2006;114:1172-8.
 20. Horvath E, Mate Z, Takacs S, Pusztai P. General and electrophysiological toxic effects of manganese in rats following subacute administration in dissolved and nanoparticle form. *Sci World J*. 2012.
 21. Zaitseva NV, Zemlyanova MA, Akafiev TI. Negative effects of manganese oxide nanoparticles when inhaled into the body. *Human Ecol*. 2013;11:25-9.
 22. Sarkozi L, Horvath E, Konya Z, Kiricsi I. Subacute intratracheal exposure of rats to manganese nanoparticles: behavioral, electrophysiological, and general toxicological effects. *US Natl Library Med*. 2009.
 23. Mitani F. Functional zonation of the rat adrenal cortex: the development and maintenance. *Proceedings of the Japan Academy, Ser B, Phys Biol Sci*. 2014;90(5):163-83.
 24. Kalynovskyi VY, Pustovalov AS, Grodzjuk GY, et al. Effects of gold and silver nanoparticles on kisspeptin-mediated regulation of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis. *Neurophysiology*. 2017;49:194-9.
 25. Chen H, Ng JPM, Bishop DP, et al. Gold nanoparticles as cell regulators: beneficial effects of gold nanoparticles on the metabolic profile of mice with pre-existing obesity. *J Nanobiotechnol*. 2018;16, 88.
 26. He M, Yao J, Zhang Z, et al. Gold nanoclusters eliminate obesity induced by antipsychotics. *Sci Rep*. 2022;12: 5502.
 27. Li W, Hong W, Yan S, et al. Gold nanoparticles synthesized with *Poria cocos* modulates the anti-obesity parameters in high-fat diet and streptozotocin induced obese diabetes rat model. *Arab J Chem*. 2020 July;13, Issue 7:5966-77.

Матеріал надійшов
до редакції 23.12.2022