

Морфофункціональний стан епідидимісу щурів під дією нітрату срібла і наночастинок срібла при ожирінні

А.С. Пустовалов¹, М.Г. Матвієнко², М.Е. Держинський¹

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка;
Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини», Київ;

²Державний торговельно-економічний університет, Київ; e-mail: Matvienko.imdlab@gmail.com

Метою дослідження було порівняння впливу нітрату срібла та наночастинок срібла на морфофункціональний стан епідидимісу щурів з ожирінням. Тварини контрольної групи отримували стандартне харчування. Щури, яким моделювали ожиріння, були розділені на кілька груп, котрі отримували розчин нітрату срібла та розчин наночастинок срібла протягом 10 днів. Після закінчення досліду у тварин відбирали епідидиміс. У додатку тестикул вивчали клітини епітелію в трьох зонах: голівці, тілі та хвості. Було показано, що при ожирінні в голівці та тілі органа зростала секреторна активність разом із пригніченням синтетичної функції, а в хвостовій зоні функціональний стан клітин знижувався. Введення щурам з ожирінням нітрату срібла по-різному впливало на синтетичну та секреторну активність епітеліоцитів у різних зонах епідидимісу залежно від дози. При 0,5 мл/100 г спостерігався більш потужна дія на морфометричні показники клітин додатка тестикул, ніж 0,25 мл/100 г. Наночастинки срібла також дозозалежно впливали на морфофункціональний стан клітин епідидимісу щурів з ожирінням. У дозі 0,25 мл/100 г вони спричиняли активацію клітин у різних ділянках органа, але в дозі 0,5 мл/100 г секреторна активність епітеліоцитів здебільшого знижувалася, особливо в голівці додатка тестикул. Загалом різні зони епідидимісу неоднозначно реагують на введення препаратів срібла. Наночастинки чинять більш потужний ефект на досліджувані параметри, ніж нітрат срібла.

Ключові слова: щури; епідидиміс; епітеліоцити; наночастинки срібла; нітрат срібла; ожиріння.

ВСТУП

Ожиріння становить актуальну проблему, оскільки негативно позначається на стані здоров'я, зачіпаючи важливі фізіологічні функції [1]. Репродукція є однією з базових функцій живого організму, яка знаходиться у чіткій залежності від загального стану здоров'я. Жири відіграють важливу роль для забезпечення оптимальної репродуктивної активності. Якщо в організмі їх не вистачає, це призводить до зниження вмісту тестостерону і погіршення репродуктивної функції. Водночас надмірна кількість жиру в організмі теж негативно впливає на репродукцію [2].

Нині існують різні підходи щодо боротьби з ожирінням, яким притаманні свої пе-

реваги та недоліки [3]. В цьому напрямку значні перспективи становить нанотерапія. Загалом існує три стратегії боротьби з ожирінням, засновані на нанотехнологіях. Вони включають інгібування ангіогенезу в жировій тканині, перетворення білої в буру жирову тканину і фототермічний ліполіз. Таргетні наносистеми характеризуються значною переносимістю, зменшеними побічними ефектами та водночас високою ефективністю. Крім того, нанотерапія може не лише лікувати ожиріння, а й запобігати супутнім захворюванням, що робить цю технологію багатообіцяючою. Попри очевидні переваги нанотехнологій, не є остаточно зрозумілим їх вплив на чоловічу репродуктивну

систему. Зазначається ризик токсичного впливу застосування наночастинок [4], що також залежать від металу та дози [5].

Таким чином, зважаючи на перспективність використання наночастинок у боротьбі з ожирінням, важливими є дослідження їх впливу на чоловічу репродуктивну функцію.

Метою нашої роботи було дослідження впливу препаратів срібла на морфофункціональні показники клітин епідидимісу щурів з ожирінням.

МЕТОДИКА

Експеримент було проведено на 36 самцях білих нелінійних щурів *Rattus norvegicus* віком 6 міс, яких 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), а також Комітету з біоетики (протокол № 9 від 23.01.2025 засідання Комітету з біоетики наукових досліджень у Київському національному університеті імені Тараса Шевченка).

Протягом 7 днів усі тварини отримували стандартне харчування для гризунів. На 8-й день їх розділили на групи (по 5 тварин у кожній): контрольну та дослідні з дієтиндукованими метаболічними порушеннями (модель аліментарного ожиріння). Протягом 10 тиж щури контрольної групи продовжували отримувати стандартне харчування (3,81 ккал/г), а дослідних груп – висококалорійний раціон (5,35 ккал/г), що складався 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.

Щури з модельованим ожирінням так само були розділені на кілька груп відповідно до завдань дослідження. Тваринам 1-ї групи внутрішньоочеревинно вводили 0,9%-й ізотонічний розчин NaCl («Індар», Україна), 2-ї і 3-ї груп – розчин нітрату срібла в дозі 0,25 і 0,5 мл/100 г відповідно, а щурам 4-ї і 5-ї груп – розчин наночастинок срібла в дозі 0,25 і 0,5 мл/100 г відповідно протягом 10 днів.

Наночастинки срібла синтезували в Інституті фізичної хімії ім. Л.В. Писаржевського НАН України. Для одержання колоїдних розчинів наночастинок срібла готували окремо два розчини. Перший розчин: додавали до 4,6 мл води при перемішуванні 0,2 мл 0,1 моль/л водного розчину AgNO_3 та 0,025 мл 0,1 моль/л водного розчину поліфосфату натрію; другий – змішували 5 мл води, 0,1 мл 1 моль/л водного розчину гідроксиду натрію (NaOH) та 0,1 мл 0,1 моль/л водного розчину аскорбінової кислоти. Потім обидва розчини зливали при інтенсивному перемішуванні. При цьому утворювався колоїдний розчин срібла наночастинок з вмістом $[\text{Ag}0] = 2 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

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 були сферичної форми та розміром 8–12 нм. Розчини зберігали в темряві при кімнатній температурі.

На 10-й день експерименту через годину після останнього введення відповідних препаратів тваринам давали наркоз і виводили з досліду. Відбирали епідидиміс. Органи фіксували в рідині Буена впродовж 72 год та заливали в парафін за загальноприйнятою методикою.

На санному мікроскопі MC-2 («Медекспорт», Україна) виготовляли зрізи органів завтовшки 5-6 мкм та переносили їх на предметні скельця. Гістологічні препарати

забарвлювали гематоксиліном Бемера та еозином. 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).

На отриманих мікрофотографіях досліджували епітеліоцити трьох зон епідидимісу: голівки, тіла, хвоста. Кожна зона відповідає за різні етапи сперматогенезу. Вимірювали висоту епітеліальних клітин та площу поперечного перерізу ядер у придатках тестикул (щонайменше 100 вимірів на групу), що є інформативними показниками для оцінки функціонального стану клітин. Зокрема, висота епітеліоцитів відображає секреторну функцію, а площа перерізу ядер – синтетичну активність клітин [6].

Отримані результати аналізували методами варіаційної статистики за допомогою програми Statistica 10.0 («StatSoft», США). Спочатку перевіряли розподіли вибірок показників на нормальність за допомогою

критерію Шапіро-Уїлка. Результати тесту показали, що всі вибірки в групах розподілені за нормальним законом, тому для оцінки достовірності відмінностей між значеннями параметрів у групах використовували критерій t Стюдента. Вірогідними вважали відмінності при $P < 0,05$. Показники всіх груп тварин, які утримувалися на висококалорійній дієті, порівнювали з контрольною групою. Крім того, результати тварин, яким вводили наночастинки срібла, порівнювали з групою шурів, яким вводили нітрат срібла. Результати представляли у вигляді середнього і стандартної похибки середнього ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Епідидиміс, або придаток тестикул шурів усіх експериментальних груп має стандартну будову (рисунок, а). Він складається з каналців круглої або овальної форми, у просвіті яких спостерігається значна кількість сперматозоїдів. Стінки каналців утворені циліндричним епітелієм. Переважна більшість епітеліальних клітин містить

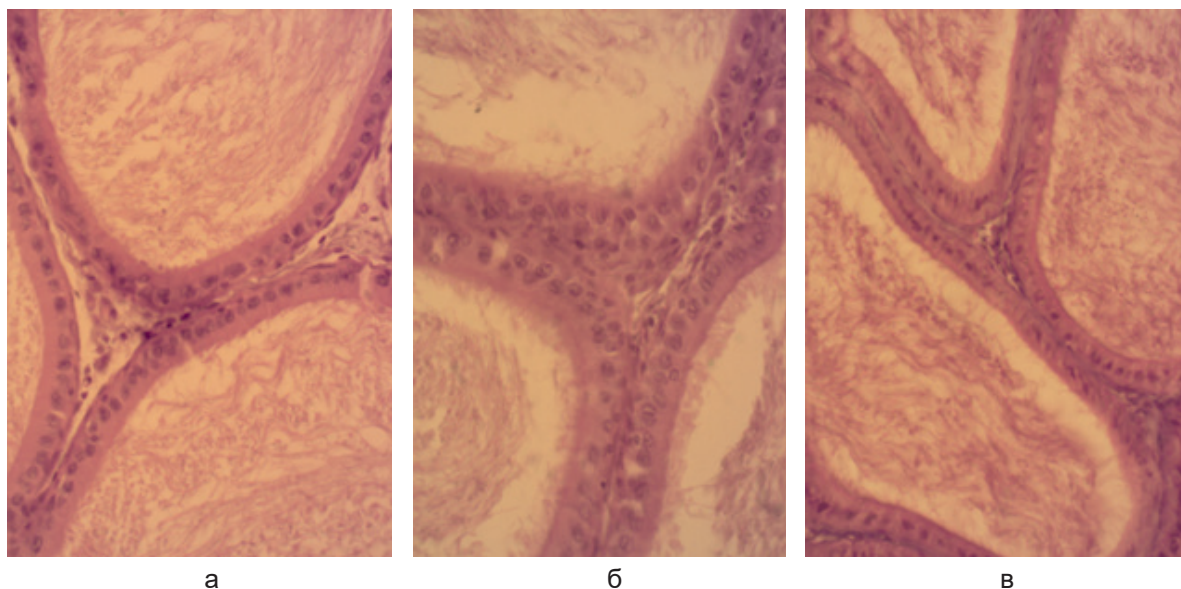


Рис. 1. Мікрофотографія зрізу епідидимісу щура. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Об. $\times 40$, ок. $\times 10$: а) контроль; б) ожиріння; в) ожиріння і введення наночастинки срібла (0,5 мл/100 г)

овальні ядра, розміщені в базальній частині клітини, має виражену оксифільність цитоплазми та цитоплазматичні відростки на апікальній поверхні. Зовні каналці обрамлені розвиненою пухкою сполучною тканиною. На зовнішній поверхні органа також є капсула з щільної сполучної тканини. Таку саму структуру епідидимісу описано і в інших дослідженнях [7, 8].

Вищезазначені особливості структури епідидимісу притаманні кожній зоні органа. Так само в епідидимісі розрізняють голівку, тіло та хвіст. Саме в цих зонах і досліджувалися морфометричні показники. Значення щурів контрольної групи приймалися за еталонні, оскільки ці тварини не зазнавали впливу експериментальних чинників, а функціональний стан їх органів відповідає нормі (див. рисунок, а).

У щурів з ожирінням висота епітеліоцитів у голівці та тілі епідидимісу збільшилися, водночас площа поперечного перерізу ядер клітин зменшилася відносно контролю (див. рисунок, б). У хвості епідидимісу обидва досліджувані показники зменшилися відносно контролю (таблиця). Такі зміни пов'язані з функціональним станом різних частин органа, які відіграють відповідну роль у сперматогенезі.

Загалом у щурів з ожирінням різні зони епідидимісу мають різний функціональний стан. Зокрема, голівці і тілу органа притаманні однонаправлені зміни функціональної активності. Незважаючи на те, що площа ядер зменшилася, а висота епітелію зросла, такі зміни взаємопов'язані. Ядра клітин після досягнення піку синтетичної активності інактивуються, водночас цитоплазма максимально наповнюється секретом, і клітини готові до секреції. Саме ці явища відбуваються в голівці та тілі епідидимісу. А в хвості обидва досліджувані показники достовірно нижчі за контрольні. Оскільки епітеліоцитам епідидимісу притаманний апокринний тип секреції, таке зниження показників у хвості порівняно з попередніми

зонами може свідчити про те, що нещодавно відбулася секреція [9]. Загалом слід визнати пригнічувальний вплив ожиріння на морфофункціональні показники придатка тестикул щурів, особливо на ділянку хвоста. Саме їй відводиться основна роль у підтримці стабільно кислого рН, що запобігає передчасній активації сперматозоїдів. Це вкрай важливо для функціональної здатності сперматозоїдів до запліднення. Належний функціональний стан епідидимісу в цілому та хвостової ділянки зокрема впливають на термінальні стадії сперматогенезу [7]. У цьому аспекті ожиріння слід розцінювати як негативний фактор для сперматогенезу.

Такі висновки не протирічать даним дослідження Ruiz-Valderrama та співавт. [10], де було показано, що надмірна маса тіла та ожиріння призводять до зниження синтетичної активності клітин епідидимісу, в результаті чого зменшується продукція білка і погіршується якість сперми. У придатках тестикул щурів з ожирінням були відмічені морфологічні відмінності, водночас у морфології тестикул особливості не зафіксовані. У зв'язку з цим епідидиміс вважається більш чутливим органом до ожиріння, ніж тестикули, адже тут відбуваються термінальні етапи сперматогенезу [11]. Також досліджувалися механізми клітинної відповіді в епідидимісі при ожирінні. В тілі та хвості органа було виявлено збільшення апоптозу, що пояснюється як механізм усунення дисфункціональних клітин, що виникають внаслідок окисного стресу при ожирінні. Крім того, в тілі органа зростає ліпофагія, що необхідно для запобігання накопиченню ліпідів і зниження проліферації клітин [12]. Певні відмінності в результатах різних досліджень можуть бути зумовлені особливостями експериментальних умов, а також строком, протягом якого організм перебуває в стані ожиріння, що варто враховувати при інтерпретації даних.

Таким чином, у різних дослідженнях ожиріння чинить неоднозначний вплив на

репродуктивну функцію, але переважно негативний. Різні ділянки епідидимісу мають відмінності у морфометричних показниках щурів з ожирінням. Зокрема, в голівці та тілі зростає секреторна активність, але зменшується синтетична, у хвості пригнічується функціональний стан.

При введенні шурам з ожирінням колоїдного розчину срібла в дозі 0,25 мл/100 г висота епітеліоцитів зростає. У хвості цей показник збільшується відносно групи з ожирінням і майже не відрізняється від контролю. Тобто введення колоїдного срібла в такій дозі дає змогу повернути функціональний стан епітеліоцитів майже до контрольного рівня. Площа ядер клітин підвищується у голівці та тілі, але суттєво знижується в хвості порівняно зі значеннями щурів з ожирінням. Площа ядер епітеліоцитів майже не відрізняється від контролю у голівці, що показує нормалізуючий ефект від введення колоїдного срібла в дозі 0,25 мл/100 г. У тілі епідидимісу спостерігається

аналогічна ситуація – колоїдне срібло в такій концентрації активує клітини щурів, у хвості цей показник зменшується (див. таблицю). Загалом колоїдне срібло в дозі 0,25 мл/100 г спричиняє зростання функціональних показників епітеліоцитів у голівці та тілі епідидимісу щурів з ожирінням. У хвості органа одночасно зменшується синтетична активність на фоні зростання секреторної функції.

При введенні шурам колоїдного срібла в дозі 0,5 мл/100 г у щурів висота епітелію в голівці епідидимісу зростає. Тобто колоїдне срібло активує епітеліоцити голівки органа. В тілі епідидимісу висота клітин збільшується відносно контролю та майже не змінюється щодо інших груп, у хвості органа вона також підвищується. Загалом колоїдне срібло в дозі 0,5 мл/100 г впливає на інтенсифікацію секреторних процесів в епітеліоцитах досліджуваних зон епідидимісу щурів з ожирінням, але не так виражено, як у меншій концентрації. Площа перерізу ядер клітин

Зміни морфологічних показників клітин епідидимісу щурів різних експериментальних груп

Показник	Контроль (n = 5)	Висококало- рійний раціон (n = 5)	Висококалорійний раціон і нітрат срібла (n = 10)		Висококалорійний раціон і наночастинки срібла (n = 10)	
			0,25 мл/100 г	0,5 мл/100 г	0,25 мл/100 г	0,5 мл/100 г
Висота епітеліальних клітин, мкм						
голівка	22,37±0,24	25,22±0,33 *	26,97±0,48 * **	24,08±0,28 * ** ***	23,58±0,32 * **	19,83±0,24 * ** ***
тіло	16,86±0,28	18,91±0,31 *	20,66±0,38 * **	19,63±0,34 * **	25,31±0,48* **	22,57±0,4 * ** ***
хвіст	16,04±0,17	13,66±0,38 *	16,54±0,23 **	16,91±0,21 **	17,48±0,18* **	15,68±0,26 ** ***
Площа поперечного перерізу ядер епітеліальних клітин, мкм ²						
голівка	26,3±0,55	22,39±0,38*	25,52±0,59 **	29,26±0,4 * ** ***	25,32±0,47 **	20,31±0,46 * ** ***
тіло	35,06±1,05	32,15±0,75 *	48,92±1,28 * **	40,9±1,08 * ** ***	36,77±0,77 **	39,85±1,01 * ** ***
хвіст	27,11±0,58	25,52±0,77 *	23,06±0,46* **	22,41±0,6* **	19,66±0,4* **	22,78±0,64 * ** ***

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

зростає в голівці та тілі органа, а в хвості зменшився. Тобто площа ядер, відображаючи синтетичну активність клітин, не має єдиної тенденції до змін у різних ділянках органа. В голівці епідидимісу введення колоїдного срібла спричиняє найбільш виражену інтенсифікацію функціональної активності епітеліоцитів (див. таблицю).

Переважно активуючий вплив колоїдного срібла на функціональний стан клітин епідидимісу щурів та відсутність патоморфологічних змін дають змогу з великою ймовірністю стверджувати про відсутність токсичного ефекту цієї сполуки, принаймні в досліджуваній концентрації. Це підтверджується даними дослідження Franco-Molina та співавт. [13], де була показана нетоксичність колоїдного срібла для клітин імунної системи та його участь в імунній відповіді через зниження проліферації клітин при стимуляції мітогенами. У зв'язку з цим колоїдне срібло можна розглядати в перспективі застосування як імуносупресивний засіб.

Також досліджувався вплив колоїдного срібла на гіпоталамо-адреналову систему щурів. При введенні тваринам розчину солі срібла в дозі 0,5 мл/100 г інтенсифікувалася нейрональна активність у паравентрикулярному ядрі гіпоталамуса щурів з ожирінням. Відмічалися зміни в трьох зонах надниркової залози: у клубочковій зоні функціональний стан клітин активувався, у пучковій – зменшувався здебільшого в ядрах клітин, у сітчастій – зростав переважно в ядрах клітин [5]. Загалом вплив колоїдного срібла на різні органи неоднозначний, разом з тим токсичні ефекти не відзначаються.

Загалом введення щурам колоїдного срібла в дозі 0,5 мл/100 г спричинило більш виразні зміни, ніж менша концентрація. Зокрема, в голівці епідидимісу відбувається активація синтетичної функції водночас із пригніченням секреторної активності. В тілі знижується синтетична функція, у хвостовій ділянці параметри не змінилися порівняно з меншою дозою препарату.

У тварин з ожирінням, що отримували розчин наносрібла в дозі 0,25 мл/100 г, зростала висота епітеліоцитів (див. таблицю). У такому разі ефект введення наночастинок срібла слід розцінювати як однозначно активуючий на клітини епітелію епідидимісу щурів, а саме на секреторні процеси. Площа перерізу ядер клітин зросла в голівці та тілі органа, у хвості, навпаки, зменшилася.

Таким чином, наночастинок срібла в дозі 0,25 мл/100 г неоднаково впливають на функціональний стан клітин у трьох зонах епідидимісу щурів з ожирінням. Зокрема, в голівці активується синтетична функція на фоні пригнічення секреторної. В тілі органа клітини активуються, а в хвості – пригнічуються.

При введенні щурам наносрібла в дозі 0,5 мл/100 г висота епітеліоцитів зменшилася в голівці та тілі епідидимісу (див. рисунок, в). У хвості органа цей показник майже не відрізняється від контролю (таблиця). Площа перерізу ядер епітеліальних клітин щурів змінилася при порівнянні з усіма групами в трьох зонах епідидимісу. Зокрема, в голівці показник зменшився, у тілі, навпаки, зріс відносно всіх порівнюваних груп. А в хвості висота епітеліоцитів зменшилася відносно контролю (див. таблицю).

Загалом при введенні щурам з ожирінням наночастинок срібла в дозі 0,5 мл/100 г спостерігаються різнонаправлені ефекти в різних ділянках епідидимісу. Так, у голівці органа знижується секреторна активність епітеліоцитів, причому інактивація функції ще більш виражена, ніж при меншій дозі препарату. В тілі додатка тестикул відбувається активація функції, проте секреторна активність дещо знижується порівняно з меншою концентрацією препарату. В хвості органа знижується синтетична активність на тлі зростання секреторної, але при порівнянні з ефектами меншої дози наносрібла ці явища не настільки виражені.

У праці Kalynovskyi та співавт. [14] також вивчали вплив наночастинок срібла на епідидиміс щурів, тільки в меншій кон-

центрації (0,1 г/100 г). Дослідження також тривало 10 діб, як і в нашому випадку. Щури були представлені двома віковими категоріями – 1 і 6 міс, що відповідає статеву незрілим і зрілим особинам. Дані показали, що у тварин після введення наносрібла в просвіті каналців епідидимісу було менше сперматозоїдів і водночас більше число сторонніх клітин, ніж у контролі. Площа перерізу ядер епітеліоцитів зменшилася, а висота епітеліоцитів не змінилася. Загалом ефект від впливу наночастинок срібла оцінюється як пригнічуючий на клітини епідидимісу, що пояснюється токсичним впливом металу. Проте у цій роботі не бралися до уваги різні зони епідидимісу, на відміну від нашого дослідження, де доведено, що різні зони епідидимісу по-різному реагують на ту ж саму концентрацію наночастинок срібла.

Olugbodi та співавт. [15] досліджували сперматогенез щурів при введенні наночастинок срібла розміром 100 нм у дозах 10 і 50 мг/кг протягом 7 і 28 днів. Наночастинки срібла викликали дегенеративні зміни клітинної архітектури тестикул щурів і їх придатків, причому при більшій концентрації ці зміни були більш вираженими. Крім того, щури, які отримували препарат срібла в дозі 50 мг/кг протягом 28 днів, суттєво втрачали масу. Цей результат може бути цікавим у контексті корекції ожиріння за допомогою наночастинок срібла. Разом з тим слід брати до увагу неоднозначну дію цієї сполуки на функціональний стан органів.

У нашому й інших перелічених дослідженнях вивчали вплив тривалого введення наночастинок срібла. Також заслуговує на увагу праця Gromadzka-Ostrowska та співавт. [16], де досліджували вплив внутрішньовенного введення однієї дози наночастинок срібла на сперматогенез щурів і морфологію тестикулярних каналців. У щурів виявлено зменшення кількості сперматозоїдів в епідидимісі залежно від розміру наночастинок (20 нм і 200 нм), дози (5 і 10 мг/кг) і часу (24 год,

7 і 28 днів). Що більші доза і тривалість, то більш токсичний ефект від введення наночастинок срібла. Більшу токсичність показали наночастинки 20 нм порівняно з 200 нм. При цьому у щурів не відбувалося змін маси тіла, розподілу жирової тканини та частоти аномальних сперматозоїдів. Таким чином, наночастинки срібла можуть чинити токсичний вплив на чоловічу репродуктивну функцію навіть при одноразовому введенні.

У цілому, ефекти від введення срібла в різних формах і різних концентраціях, неоднакові. Навіть більше, вплив одного й того самого препарату відрізняється в різних ділянках епідидимісу. Оскільки нами не було виявлено суттєвих патогістологічних змін в органі, можна припустити, що наночастинки срібла опосередковано впливають на епідидиміс. Відомо, що функціональний стан придатків тестикул тісно пов'язаний із вмістом тестостерону, тому ефекти наночастинок срібла можуть знижувати тестикулярний стероїдогенез, що відображається у відповідних морфометричних параметрах. Також, порівнюючи три зони епідидимісу, можна зазначити, що попри неоднозначність дії препаратів срібла на різні зони органа, прослідковується більша чутливість хвостової ділянки до пригнічувальних впливів. Разом з тим для пояснення додаткових можливостей застосування потрібні подальші дослідження з різними концентраціями та термінами введення наночастинок срібла.

ВИСНОВКИ

Ожиріння спричиняє різнонаправлені зміни функціональної активності епітеліальних клітин у різних ділянках епідидимісу. Зокрема, в голівці та тілі зростає секреторна активність, але зменшується синтетична. У хвості придатка тестикул знижується функціональний стан клітин епітелію. Колоїдне срібло в дозі 0,25 мл/100 г призводить до активації функціонального стану епітеліоцитів у голівці та тілі епідидимісу щурів з

ожирінням. У хвості знижується синтетична активність на фоні зростання секреторної функції. Введення щурам колоїдного срібла в дозі 0,5 мл/100 г призвело до активації синтетичної функції разом із пригніченням секреторної активності епітеліоцитів у голівці епідидимісу. В тілі придатка тестикул знижувалася синтетична функція. У хвостовій зоні параметри не змінилися порівняно з меншою дозою препарату. Наночастинки срібла в дозі 0,25 мл/100 г неоднаково впливають на функціональний стан клітин у трьох зонах епідидимісу щурів з ожирінням. Зокрема, в голівці активується синтетична функція на тлі пригнічення секреторної. В тілі відбувається активація, а в хвості – пригнічення функціонального стану епітеліоцитів. При введенні щурам з ожирінням наночастинок срібла в дозі 0,5 мл/100 г у голівці придатка тестикул знижується секреторна активність епітеліоцитів, причому інактивація функції ще більш виражена, ніж при меншій дозі препарату. В тілі органа відбувалася активація функції, проте секреторна активність дещо знижувалася порівняно з меншою концентрацією препарату, в хвості знижувалася синтетична активність разом зі зростанням секреторної, але ефекти не так виражені порівняно з меншою дозою препарату.

Автори висловлюють подяку співробітникам Інституту фізичної хімії ім. Писаржевського к.х.н. Гродзюк Г.Я. та к.х.н. Андрюшиній Н.С. за допомогу в синтезуванні та підготовку до дослідження наночастинок срібла.

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. Matvienko², M.E. Dzerzhynsky¹

MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE RAT EPIDIDYMIS UNDER THE INFLUENCE OF SILVER NITRATE AND SILVER NANOPARTICLES IN OBESITY

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

²State University of Trade and Economics, Kyiv;
e-mail: Matvienko.imdlab@gmail.com

The aim of the study was to compare the effects of silver salt and silver nanoparticles on the epididymis morphofunctional state of obese rats. Animals in the control group received a standard diet. Rats in which obesity was modeled were divided into several groups that received a silver salt solution and a silver nanoparticle solution for 10 days, respectively. After the end of the experiment, the epididymis was removed from the animals. In the epididymis, epithelial cells were studied in three zones: the head, body, and tail. It has been shown that in obesity, secretory activity increases in the head and body of the organ along with inhibition of synthetic function, and in the tail zone the functional state of cells decreases. The administration of silver nitrate to obese rats differently affects the synthetic and secretory activity of epithelial cells in different areas of the epididymis, depending on the dose. Administration of 0.5 ml/100 g has a more powerful effect on the morphometric parameters of epididymal cells than 0.25 ml/100 g. Silver nanoparticles also dose-dependently affect the morphofunctional state of epididymal cells in obese rats. At a dose of 0.25 ml/100 g, silver nanoparticles cause activation of cells in different parts of the organ, but at a dose of 0.5 ml/100 g, there is mainly a decrease in the secretory activity of epithelial cells, especially in the head of the epididymis. In general, different areas of the epididymis respond ambiguously to the administration of silver preparations. Nanoparticles have a more powerful effect on the studied parameters than silver nitrate. Additional studies are needed to establish the dose-dependent effect of silver preparations on the functional state of the epididymis.

Key words: rat; epididymis; epitheliocytes; silver nanoparticles; silver nitrate; obesity.

REFERENCES

1. Pati S, Irfan W, Jameel A, Ahmed S, Shahid RK. Obesity and cancer: a current overview of epidemiology, pathogenesis, outcomes, and management. *Cancers* (Basel). 2023;15(2):485. doi: 10.3390/cancers15020485
2. Cannarella R, Crafa A, Curto R, Condorelli R, La Vignera S, Calogero AE. Obesity and male fertility disorders. molecular aspects of medicine. *Mol Aspect Med.* 2024;97. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2024.101273>
3. Yue L, Zhao W, Wang D, Meng M, Zheng Y, Li Y, Qiu

- J, Yu J, Yan Y, Lu P, Sun Y, Fu J, Wang J, Zhang Q, Xu L, Ma X. Silver nanoparticles inhibit beige fat function and promote adiposity. *Mol Metab.* 2019;22:1-11. doi: 10.1016/j.molmet.2019.01.005
4. Klein J-P, Mery L, Boudard D, Ravel C, Cottier M, Bittounis D. Impact of nanoparticles on male fertility: What do we really know? A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(1):576. <https://doi.org/10.3390/ijms24010576>
5. Pustovalov AS, Ratushna KV, Matviienko MG, Grodzyuk GYa, Andryushina NS, Dzerzhynsky ME. Morphofunctional changes of the rat hypothalamo-adrenal system under the influence of silver nanoparticles in obesity. *Fiziol Zh.* 2022;68(2):74-83.
6. Pustovalov AS, Matviienko MG, Dzerzhynsky ME. The pineal gland and immunization in bird reproduction. In: *Hystophysiological analysis.* Saarbrücken: LAP Lambert Acad Publ; 2020:47-48.
7. James ER, Carrell DT, Aston KI, Jenkins TG, Yeste M, Salas-Huetos A. The role of the epididymis and the contribution of epididymosomes to mammalian reproduction. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5377. doi: 10.3390/ijms21155377
8. Pilutin A, Misiakiewicz-Has K, Rzeszutek S, Wiszniewska B. Morphological and morphometric changes and epithelial apoptosis are induced in the rat epididymis by long-term letrozole treatment. *Eur J Histochem.* 2021;65(3):3259. doi: 10.4081/ejh.2021.3259
9. Tarique I, Tariq M, Bai X, et al. Interaction of epididymal epithelia and their secretions with spermatozoa supports functional and morphological changes during long-term storage in the chinese soft-shelled turtle (*Pelodiscus sinensis*). *Microscop Microanalys.* 2020;26(3):542-50. doi:10.1017/S1431927620001373
10. Ruiz-Valderrama L, Posadas-Rodríguez J, Bonilla-Jaime H, Tarragó-Castellanos MDR, González-Márquez H, Arrieta-Cruz I, González-Núñez L, Salame-Méndez A, Rodríguez-Tobón A, Morales-Méndez JG, Arenas-Ríos E. Sperm dysfunction in the testes and epididymides due to overweight and obesity is not caused by oxidative stress. *Int J Endocrinol.* 2022;2022:3734572. doi: 10.1155/2022/3734572
11. Viguera-Villaseñor RM, Rojas-Castañeda JC, Chávez-Saldaña M, Gutiérrez-Pérez O, García-Cruz ME, Cuevas-Alpuche O, Reyes-Romero MM, Zambrano E. Alterations in the spermatogenic function generated by obesity in rats. *Acta Histochem.* 2011;113(2):214-20.
12. Falvo S, Latino D, Santillo A, Baccari GC, Senese R, Nuzolillo F, Di Fiore MM. Effects of a high-fat diet on rat epididymis. *JEZA.* 2023;339(6):535-544.
13. Franco-Molina MA, Mendoza-Gamboa E, Zarate-Triviño DG, Coronado-Cerda EE, Alcocer-González JM, Reséndez-Pérez D, Rodríguez-Salazar MC, Rivera-Morales LG, Tamez-Guerra R, Rodríguez-Padilla C. In vitro evaluation of colloidal silver on immune function: Antilymphoproliferative activity. *J Nanomaterial.* 2016;1-8. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4176212>
14. Kalynovskiy VY, Pustovalov AS, Grodzyuk GY, Andriushyna NS, Dzerzhynsky ME. Effect of gold and silver nanoparticles on the morphofunctional state of the epididymis and prostate gland in rats. *Regul Mech Biosyst.* 2016;7(2):106-11. <https://doi.org/10.15421/021619>
15. Olugbodi JO, David O, Oketa EN, Lawal B, Okoli BJ, Mtunzi F. Silver nanoparticles stimulates spermatogenesis impairments and hematological alterations in testis and epididymis of male rats. *Molecules.* 2020;25(5):1063. doi: 10.3390/molecules25051063.
16. Gromadzka-Ostrowska J, Dziendzikowska K, Lanckoff A, Dobrzyńska M, Instanes C, Brunborg G, Gajowik A, Radzikowska J, Wojewódzka M, Kruszewski M. Silver nanoparticles effects on epididymal sperm in rats. *Toxicol Lett.* 2012;214(3):251-8.

*Матеріал надійшов
до редакції 02.01.2025*