

УДК 591.463:[57.044:546(57+59)]

## Морфологічний стан передміхурової залози та придатків сім'яників за дії наночастинок золота та срібла

В.Є. Калиновський<sup>1</sup>, А.С. Пустовалов<sup>1</sup>, Г.Я. Гродзюк<sup>2</sup>, Н.С. Андришина<sup>2</sup>, М.Є. Держинський<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

<sup>2</sup>ТОВ «Наномедтех», Київ, Україна

Установлено особливості впливу наночастинок золота та срібла на функціональну активність простати та епідидимісів щурів різного віку. Під час інтраперитонеального уведення частинок золота розміром 10–15 нм упродовж 10 діб не спостерігається розвитку гістопатологічних змін як у молодих, так і у дорослих тварин. У молодих тварин виявили морфометричні ознаки зниження активності епітелію придатків сім'яників, а у дорослих – і придатків, і передміхурової залози. Уведення наночастинок срібла викликало подібні зміни. У придатках сім'яників одномісячних тварин спостерігали морфологічні ознаки зниження інтенсивності сперматогенезу та збільшення кількості позаепідидиміальних клітин у просвіті каналців. У дорослих тварин подібні зміни не спостерігали. Морфометрично виявили пригнічувальний вплив наносрібла на функціональну активність обох досліджених органів. Оскільки морфо-функціональні зміни не супроводжувались змінами гістоархітектури, найімовірніше існує вплив наночастинок металів на інші частини статевих систем, наприклад, на ендокринну частину сім'яників. Хоча точні механізми дії наноструктур на статеву систему самців потребують подальших досліджень, наші результати можуть бути використані у практичному застосуванні наноматеріалів.

*Ключові слова:* наносрібло; нанозолото; статеві системи; нанотоксичність

## Effect of gold and silver nanoparticles on the morpho-functional state of the epididymis and prostate gland in rats

V.Y. Kalynovsky<sup>1</sup>, A.S. Pustovalov<sup>1</sup>, G.Y. Grodzyuk<sup>2</sup>, N.S. Andriushyna<sup>2</sup>, M.E. Dzerzhynsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Nanomedtech-LLC, Kyiv, Ukraine

Metals are widely used in modern medicine: iron, copper, zinc, vanadium, titanium – all of them are vital for treatment of different diseases. Recently a new field of medical technology has emerged, which focuses on the biomedical application of metallic nanoparticles, with a particular interest in a gold and silver-based materials. These structures are already used for photothermal anticancer therapy, drug delivery, bioimaging, radiosensitizers and as drugs themselves. Despite the wide usage of nanoparticles, we still don't know much about the toxicity of nanomaterials. Nanotoxicological studies are mainly carried out *in vitro*, but *in vivo* effects are still elusive. Hence, we focused on the reproductive toxicity of gold and silver nanosized particles. Spherical 10–15 nm gold and silver nanoparticles were synthesized through the reduction of sodium tetrachloroaurate (III) and silver nitrate respectively with ascorbic acid in the presence of sodium polyphosphate as a coating and stabilizing agent. Next, these particles were administered intraperitoneally to the young and adult animals (1- and 6-months old respectively) at 1 mg/kg dose for 10 days. As quantitative markers of functional activity, we used the diameter of epididymal tubules, height and the nuclear cross-section of epididymal epitheliocytes and relative volume of the prostatic epithelium. We showed that intraperitoneal administrations of nanogold to young animals caused no significant histological changes, although we found a decrease in the nuclear cross-sectional area of epididymal epitheliocytes. At the same time, nanogold caused more morphometric changes in adult animals. Similar results

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, ННЦ «Інститут біології», вул. Володимирська, 64/13, Київ, 01601, Україна  
Taras Shevchenko National University of Kyiv, ESC "Institute of Biology", Volodymyrska Str., 64/13, Kyiv, 01601, Ukraine  
Tel.: +38-066-307-77-72. E-mail: squilchuw@gmail.com

ТОВ «Наномедтех», вул. Антоновича, 68, Київ, 03680, Україна  
NanoMedTech-LLC, Antonovycha Str., 68, Kyiv, 03680, Ukraine  
Tel.: +38-044-200-82-51. E-mail: administration@nanomedtech.com.ua

were obtained from the nanosilver groups. Silver nanoparticles caused an observable decrease of sperm quantity in the lumen of epididymal tubules with a simultaneous increase in the number of extraepididymal cells in young animals. Morphometric parameters of the epididymis and prostate also decreased. Administration of nanosilver to adult animals also downregulated the morpho-functional state of both organs, although no histological changes were found. We showed that both nanogold and nanosilver can cause adverse effects on the functional activity of the epididymis and prostate of rats. It is worth mentioning that silver nanoparticles were generally more toxic than the gold ones, which correlates with their known mechanism of cellular action. Although the exact mechanisms of gold and silver action require further study, our results are useful for practical usage of nanomaterials in biomedical and clinical practice.

**Keywords:** nanosilver; nanogold; reproductive system; nanotoxicity

## Вступ

Метали здавна використовуються у медичній практиці: солями ртуті лікували сифіліс (Carocci et al., 2014); міді – опіки (Pecanac et al., 2013), а заліза – анемії та запальні ураження шкіри (Sheftel et al., 2012). Але особливого поширення набуло використання золота та срібла. Золоту, завдяки його особливим властивостям (висока хімічна інертність, висока пластичність, яскравий колір), приписували містичні якості, а тому в різних культурах його намагались застосовувати як лікарський засіб (Biswas et al., 2004). Із розвитком офіційної медицини солі золота почали використовувати для терапії аутоімунних захворювань, у першу чергу ревматоїдного артриту (Madeira et al., 2012). Здатність срібла пригнічувати розвиток інфекцій також відмітили досить давно, і до винайдення антибіотиків цей метал залишався одним з основних засобів лікування опіків та ран (Pollitano et al., 2013). У подальшому препарати на основі срібла застосовували для лікування бактеріальних інфекцій верхніх дихальних шляхів, а також як антисептичний засіб (Varillo and Marx, 2014).

Одним із головних напрямів розвитку науки ХХ століття стало впровадження нанотехнологій у різні сфери діяльності, у тому числі медицину. Наноструктури (об'єкти, лінійні розміри яких хоча б в одному вимірі не перевищують 100 нм) володіють специфічними властивостями, які можуть не спостерігатися для звичайних матеріалів: висока реакційна здатність, здатність ефективно поглинати та розсіювати енергію, а також особливі оптичні властивості (Arvizo et al., 2012; Parchi et al., 2016; Pietro et al., 2016). У біомедичних дослідженнях активно застосовуються наночастинки на основі заліза (Kim et al., 2012), вуглецю (Seeta et al., 2015; Bogdanovic et al., 2016) та кадмію (Reyes-Esparza et al., 2015). Водночас особливого поширення, особливо в онкології, набули золоті та срібні наночастинки. Ці матеріали застосовуються для адресної доставки лікарських речовин, фототермальної терапії, сенсibiлізації клітин до дії іонізуючого опромінювання, а також безпосередньо як терапевтичні агенти (Dreaden et al., 2011; Arizo et al., 2012; Bhattacharyya et al., 2012).

Незважаючи на широке впровадження наночастинок золота (НЧЗ) та срібла (НЧС) у лабораторну та клінічну практику, токсикологічні особливості цих матеріалів з'ясовані недостатньо (Lu et al., 2013). Більшість досліджень у цьому напрямку спрямовані на з'ясування цитотоксичних ефектів *in vitro*, а також особливостей фармакокінетики наноматеріалів (Balasubramanian et al., 2010; Klein et al., 2013; Barkalina et al., 2014). Водночас особливості впливу частинок на тканини *in vivo* остаточно не встановлені. Враховуючи, що наноматеріали різної природи можуть проходити крізь біологічні

бар'єри та порушувати їх проникність, особливої уваги заслуговують дослідження репродуктивної токсичності наночастинок (Huppertz 2011; Melnik et al., 2013; Pietroiusti et al., 2013). Відомо, що НЧЗ мають безпосередній генотоксичний вплив на сперматозоїди, а також токсичні для інтерстиціальних клітин сім'яників (Komatsu et al., 2008; Zakhidov et al., 2012; Thakur et al., 2014). За парентерального уведення НЧЗ можуть діяти як «ендокринні роз'єднувачі», порушуючи регуляторні взаємодії (Li et al., 2013). НЧС, за тривалого уведення, здатні спричиняти появу патогістологічних змін у сім'яниках, хоча короткотермінові ефекти цих частинок невідомі (Asare et al., 2012; Lee et al., 2013).

Дослідження токсичного впливу різноманітних сполук на статеву систему, як правило, фокусуються на структурно-функціональних змінах у головних статевих органах – яєчниках, матці, сім'яниках (Shädlich et al., 2012; Zhao et al., 2013; Thakur et al., 2014). Враховуючи вищезазначене, а також те, що сприйнятливості різних частин статевої системи до дії токсикантів змінюється в онтогенезі, мета даної статті – з'ясувати особливості впливу наночастинок золота та срібла на морфофункціональний стан передміхурової залози та придатків сім'яників щурів різного віку.

## Матеріал і методи досліджень

Сферичні наночастинки золота та срібла розміром 10–15 нм синтезували шляхом відновлення відповідних солей аскорбіновою кислотою за присутності поліфосфату натрію як стабілізатора за раніше описаною методикою (Kalynovskyi et al., 2016a; Kalynovskyi et al., 2016b). Як джерело золота та срібла використовували тетрахлораурат (III) натрію та нітраг срібла відповідно. Фізичні властивості отриманих розчинів аналізували за допомогою растрової електронної мікроскопії (Tescan (Tescan a.s., Чеська Республіка)) та лазерної фотокореляційної спектроскопії (Zeta Sizer Nano S (Malvern, Великобританія)). Готові розчини зберігали у темряві за кімнатної температури. Кінцева концентрація металів у розчинах становила 200 мг/л.

Експеримент проводили на самцях білих лабораторних щурів *Rattus norvegicus* віком один та шість місяців (вагою 150–170 та 250–300 г відповідно), по 24 тварини в групі. Тварин утримували в умовах виварію на стандартному раціоні. Роботи з тваринами проводили відповідно до «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986 р.).

Тварин кожної вікової групи поділяли на чотири підгрупи (n = 6). Щурам I групи (контроль) проводили ін'єкції 0,9% ізотонічного розчину хлориду натрію; II групи (ПФН) – 0,25мМ розчин поліфосфату натрію;

III (НЧЗ) та IV (НЧС) груп – розчини наночастинок золота та срібла відповідно. Наночастинки вводили з розрахунку 0,1 мг металу на 100 г маси тіла, тварини контрольних груп отримували ін'єкції відповідних об'ємів фізіологічного розчину або розчину поліфосфату натрію. Всі речовини вводили інтраперитонеально, о 10-й ранку упродовж 10 діб.

На останній день експерименту (через одну годину після ін'єкції) тварин декапітували та відбирали лівий придаток сім'яника та вентральну простату для подальших гістологічних досліджень. Органи фіксували в суміші Буена упродовж 72 годин, надалі дегідратували в етанолі різної концентрації та ущільнювали в парафін за загальноприйнятою методикою. Для гістологічних досліджень на мікромомі MC-2 (СРСР) виготовляли зрізи товщиною 5–6 мкм і забарвлювали їх гематоксиліном Бюмера та еозином. Мікропрепарати аналізували за допомогою мікроскопа Olympus BX51 (Olympus, Японія), обладнаного цифровою фотокамерою Camedia C-5050 Zoom (Olympus, Японія). На препаратах аналізували морфологію тканин, а також за допомогою програми ImageJ (НИН, США) проводили морфометричні дослідження. Для кількісної оцінки морфологічного стану придатків сім'яників вимірювали діаметр каналців, висоту тубулярного епітелію, а також площу поперечного перерізу ядер епітеліальних клітин. Стан передміхурової залози оцінювали за показником відносного об'єму епітелію.

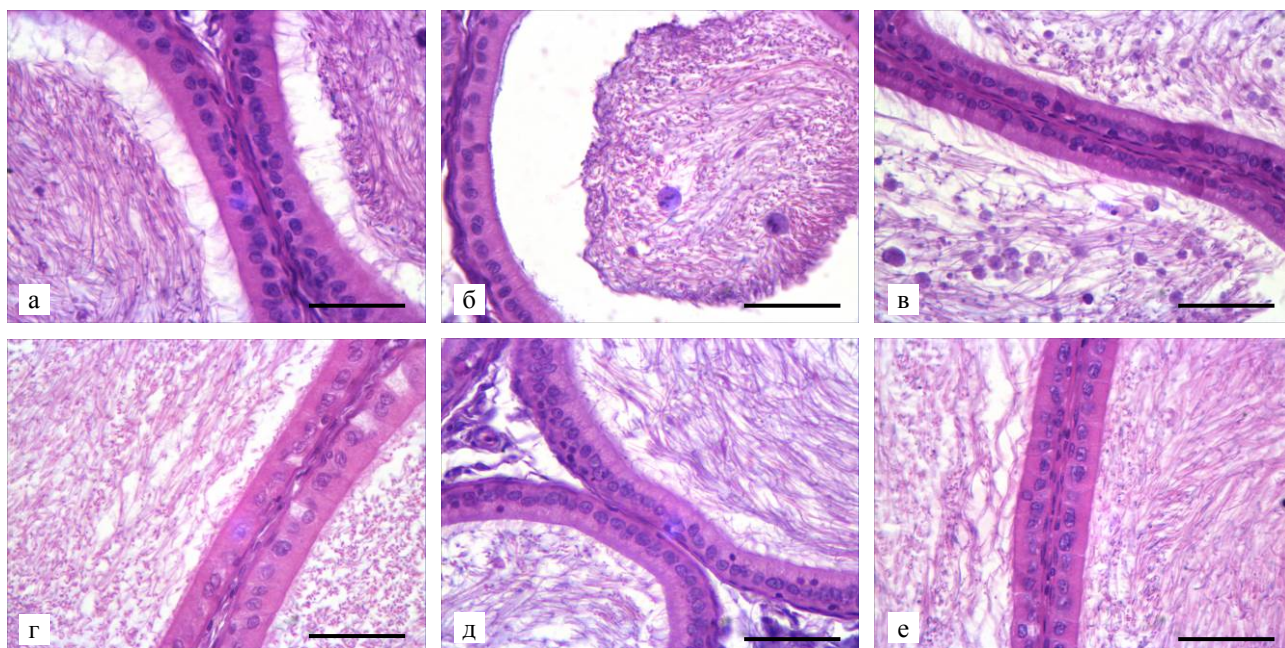
Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми Statistica 6.0. Характер розподілу

вибіркових даних оцінювали за допомогою тесту Шапіро – Уїлка. Оскільки вибіркові дані були розподілені нормально, вибіркові середні порівнювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Дані представляли як середнє  $\pm$  стандартна похибка ( $m \pm SE$ ). Відмінності вважали достовірними за  $P < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

Гістологічна будова придатків сім'яників і передміхурової залози тварин контрольної групи одномісячного віку була типовою. В той же час кількість сперматозоїдів у каналцях придатка була порівняно низькою, а у просвіті багатьох каналців виявляли сторонні клітини (рис. 1а). У передміхуровій залозі в ацинусах виявляли невелику кількість секрету, деякі ацинуси були порожніми (рис. 2а). Форма клітин варіювала від високої призматичної до плоскої (рис. 2г). Ці ознаки свідчать про статеву незрілість тварин.

Канальці придатків сім'яників тварин 6-місячного віку були заповнені великою кількістю сперматозоїдів, а в деяких каналцях спостерігали поодинокі лейкоцити (рис. 1г). Епітелій передміхурової залози – високий призматичний, із базофільною цитоплазмою, світлою зоною апарату Гольджі. Просвіт ацинусів заповнений еозинофільним секретом. Усі ці морфологічні ознаки свідчать про високий рівень функціональної активності тварин цієї вікової групи.



**Рис. 1.** Мікрофотографії придатків сім'яників щурів різного віку: а–в – місячні тварини, г–е – шестимісячні; а, г – контроль, б, д – НЧЗ, в, е – НЧС; забарвлення гематоксиліном Бюмера та еозином; масштабна лінійка – 50 мкм

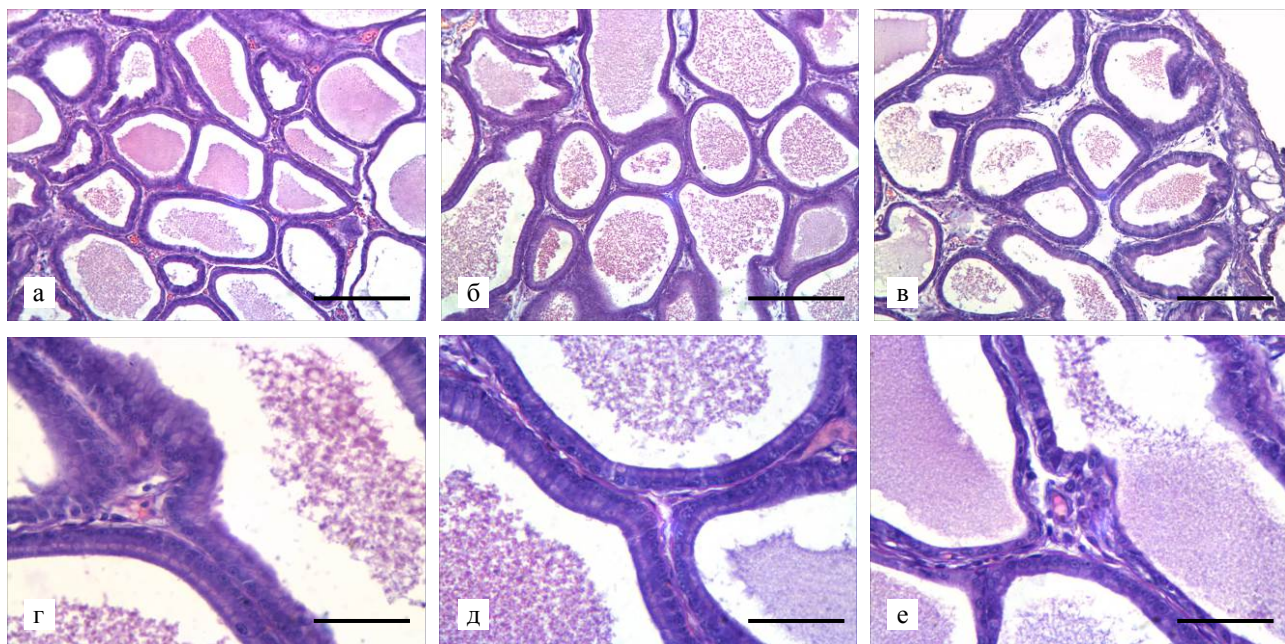
Уведення розчину ПФН тваринам обох вікових груп не призвело до достовірних патогістологічних та морфометричних змін, що свідчить про можливість використання цієї речовини як стабілізатора наночастинок (табл. 1, 2).

Уведення НЧЗ тваринам одно- та шестимісячного віку не викликало появи достовірних патогістологічних змін у досліджуваних органах (рис. 1б, д, 2б, д). У моло-

дих тварин спостерігали достовірне зменшення площі поперечного переізу ядер епідидимальних епітеліоцитів, у той час як інші виміряні нами морфометричні параметри не змінились (табл. 1). Аналогічні ін'єкції статево-зрілим щурам спричинили достовірне зменшення всіх виміряних морфометричних показників, окрім висоти епітеліальної вистилки каналців придатка сім'яника (табл. 2). Отримані дані свідчать, що НЧЗ пригнічують

функціональну активність обох досліджених нами органів. Інші дослідники отримали подібні результати. НЧЗ, стабілізовані полівінілпіролідом (5 мг/кг маси тіла), можуть ініціювати запальні процеси у тканині вендраль-

ної простати (Salivonyk et al., 2015). Виявлені нами відмінності впливу НЧЗ на тварин різних вікових груп можуть бути пояснені нижчим рівнем функціональної активності статевих органів молодих тварин.



**Рис. 2.** Мікрофотографії передміхурової залози щурів місячного віку: *a, c* – контроль, *б, d* – НЧЗ, *в, e* – НЧС; забарвлення гематоксилином Бьюмера та еозином; масштабна лінійка: *a–в* – 200 мкм, *c–e* – 50 мкм

Таблиця 1

#### Морфометричні параметри щурів місячного віку

Назва групи	Діаметр каналців придатка сім'яника, мкм	Площа поперечного перерізу ядер епітеліоцитів каналців придатка сім'яника, мкм <sup>2</sup>	Висота епітеліоцитів каналців придатка сім'яника, мкм	Відносний об'єм епітелію передміхурової залози, %
Контроль	196,27 ± 2,43	28,85 ± 0,37	17,56 ± 0,41	35,17 ± 0,73
ПФН	198,11 ± 2,72	29,05 ± 0,32	17,65 ± 0,45	35,31 ± 0,84
НЧЗ	196,03 ± 2,37	26,74 ± 0,30*	17,48 ± 0,48	35,24 ± 0,90
НЧС	194,43 ± 2,61	26,30 ± 0,34*	17,19 ± 0,40	33,67 ± 0,82*

Примітка: \* – відмінності від контрольної групи достовірні за  $P < 0,05$ .

Таблиця 2

#### Морфометричні параметри щурів 6-місячного віку

Назва групи	Діаметр каналців придатка сім'яника, мкм	Площа поперечного перерізу ядер епітеліоцитів каналців придатка сім'яника, мкм <sup>2</sup>	Висота епітеліоцитів каналців придатка сім'яника, мкм	Відносний об'єм епітелію передміхурової залози, %
Контроль	239,72 ± 3,05	32,69 ± 0,48	16,53 ± 0,29	32,54 ± 0,75
ПФН	238,61 ± 2,98	33,69 ± 4,51	16,94 ± 0,27	32,21 ± 0,91
НЧЗ	232,43 ± 3,17*	29,89 ± 0,41*	16,87 ± 0,23	30,88 ± 0,87*
НЧС	230,22 ± 3,24*	29,47 ± 0,43*	16,25 ± 0,22	28,00 ± 0,95*

Примітка: \* – див. табл. 1.

У просвіті каналців придатка сім'яника тварин місячного віку, яким вводили НЧС, виявляли нижчу, ніж в інших групах, кількість сперматозоїдів з одночасним підвищенням вмісту сторонніх клітин (рис. 1в). Морфометрично спостерігали достовірне зменшення площі перерізу ядер епітеліоцитів за незмінності інших параметрів придатка (табл. 1). У передміхуровій залозі виявили зменшення вмісту секрету в ацинусах, а також збільшення кількості плоского епітелію (рис. 2в, е). Відносний об'єм епітелію передміхурової залози достовірно менший за відповідний параметр контрольної групи.

Гістологічна будова досліджених органів тварин 6-місячного віку не зазнала патологічних змін після введення НЧС (рис. 1е). Водночас спостерігали достовірне зменшення всіх морфометричних параметрів, окрім висоти епітелію каналців. Слід зазначити, що амплітуда змін морфометричних параметрів вища, ніж за дії НЧЗ. Подібні ефекти можуть бути пояснені різним механізмом токсичної дії наночастинок: ефекти НЧЗ пов'язані з безпосереднім впливом наноструктур на клітинні мішені, у той час як НЧС додатково вивільняють іони срібла з поверхні частинок (Rai et al., 2014; Wang and Chen, 2016).

Ураховуючи, що ми не виявили значних патогістологічних змін за дії НЧЗ і НЧС, можна припустити, що вплив цих структур на досліджені нами органи опосередкований, він може бути пов'язаний із безпосереднім пригніченням тестикулярного стероїдогенезу (Baki et al., 2014; Kalynovskyi et al., 2016b).

## Висновки

Наночастинки золота і срібла пригнічують функціональну активність придатків сам'яників і передміхурової залози тварин різного віку. У досліджених органах не виявлено значних патогістологічних змін. Такі результати свідчать, що встановлені нами морфофункціональні зміни можуть бути результатом опосередкованого впливу наноструктур через інші компоненти статевої системи, наприклад, клітини Лейдига сам'яників. Незважаючи на те, що з'ясування особливостей депонування та механізму біологічного впливу наночастинок потребує подальших досліджень, наші результати мають бути враховані під час біомедичного застосування наноструктур.

## Бібліографічні посилання

- Arvizo, R., Bhattacharyya, S., Kudgus, R., Giri, K., Bhattacharya, R., Mukherjee, P., 2012. Intrinsic therapeutic applications of noble metal nanoparticles: Past, present and future. *Chem. Soc. Rev.* 41(7), 2943–2970.
- Asare, N., Instanes, C., Sandberg, W., Refsnes, M., Schwarze, P., Kruszewski, M., Brunborg, G., 2012. Cytotoxic and genotoxic effects of silver nanoparticles in testicular cells. *Toxicology* 291, 65–72.
- Balasubramanian, S., Jittiwat, J., Manikandan, J., Ong, C.-N., Yu, L., Ong, W.-Y., 2010. Biodistribution of gold nanoparticles and gene expression changes in the liver and spleen after intravenous administration in rats. *Biomaterials* 31(8), 2034–2042.
- Barillo, D., Marx, D., 2014. Silver in medicine: A brief history BC 335 to present. *Burns* 40(Suppl. 1), S3–8.
- Barkalina, N., Jones, C., Kashir, J., Coote, S., Huang, X., Morrison, R., Townley, H., Coward, K., 2014. Effects of mesoporous silica nanoparticles upon the function of mammalian sperm *in vitro*. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 10(4), 859–870.
- Bhattacharyya, K., Goldschmidt, B., Hannink, M., Alexander, S., Jurkevic, A., Viator, J., 2012. Gold nanoparticle-mediated detection of circulating cancer cells. *Clinics in Laboratory Medicine* 32(1), 89–101.
- Biswas, N., Chattopadhyay, A., Sarkar, M., 2004. Effects of gold on testicular steroidogenic and gametogenic functions in immature male albino rats. *Life Sciences* 76(6), 629–636.
- Bogdanovic, G., Djordjevic, A., 2016. Carbon nanomaterials: Biologically active fullerene derivatives. *Srp. Arh. Celok. Lek.* 144(3–4), 222–231.
- Carocci, A., Rovito, N., Sinicropi, M., Genchi, G., 2014. Mercury toxicity and neurodegenerative effects. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 229, 1–18.
- Dreaden, E., Alkilany, A., Huang, X., Murphy, C., El-Sayed, M., 2011. The golden age: Gold nanoparticles for biomedicine. *Chem. Soc. Rev.* 41(7), 2740–2779.
- Huppertz, B., 2011. Nanoparticles: Barrier thickness matters. *Nat. Nanotechnol.* 6(12), 758–759.
- Kalynovskyi, V., Pustovalov, A., Grodzyuk, G., Andriushyna, N., Dzerzhynsky, M., 2016a. Vplyv nanochastynok ta ioniv zlota na morfo-funkcionalnyi stan sim'janykiv statevone-zrylyh shchuriv [Testicular morpho-functional state of immature rats under the effect of gold nanoparticles and ions]. *Bull. T. Shevchenko Nat. Univ. Kyiv Ser. Biol.* 71(1), 23–26 (in Ukrainian).
- Kalynovskyi, V., Pustovalov, A., Grodzyuk, G., Andriushyna, N., Dzerzhynsky, M., 2016b. Vplyv nanochastynok sribla na kisspeptyn-oposeredkovany regulatsiiu morfo-funkcionalnogo stanu sim'janykiv shchuriv [Kisspeptin-mediated regulation of the morpho-functional state of the rat testicles under the effect of silver nanoparticles]. *Bull. T. Shevchenko Nat. Univ. Kyiv Ser. Probl. Physiol. Funct. Regul.* 20(1), 8–11 (in Ukrainian).
- Kim, J.-E., Shin, J.-Y., Cho, M.-H., 2012. Magnetic nanoparticles: An update of application for drug delivery and possible toxic effects. *Arch. Toxicol.* 86(5), 685–700.
- Klein, J., Boudard, D., Cadusseau, J., Palle, S., Forest, V., Pourchez, J., Cottier, M., 2013. Testicular biodistribution of 450 nm fluorescent latex particles after intramuscular injection in mice. *Biomed. Microdevices* 15(3), 427–436.
- Komatsu, T., Tabata, M., Kubo-Irie, M., Shimizu, T., Suzuki, K., Nihei, Y., Takeda, K., 2008. The effects of nanoparticles on mouse testis Leydig cells *in vitro*. *Toxicology in vitro* 22(8), 1825–1831.
- Lee, J., Kim, Y., Song, K., Ryu, H., Sung, J., Park, J., Park, H., Song, N., Shin, B., Marshak, D., Ahn, K., Lee, J., Yu, I., 2013. Biopersistence of silver nanoparticles in tissues from Sprague-Dawley rats. *Particle and Fibre Toxicology* 10(1), 36.
- Li, W., Wang, F., Liu, Z., Wang, Y., Wang, J., Sun, F., 2013. Gold nanoparticles elevate plasma testosterone levels in male mice without affecting fertility. *Small* 9, 1708–1714.
- Lu, X., Liu, Y., Kong, X., Lobie, P., Chen, C., Zhu, T., 2013. Nanotoxicity: A growing need for study in the endocrine system. *Small* 9, 1654–1671.
- Madeira, J., Gibson, D., Kean, W., Klegeris, A., 2012. The biological activity of auranofin: Implications for novel treatment of diseases. *Inflammopharmacology* 20(6), 297–306.
- Melnik, E., Buzulukov, Y., Demin, V., Demin, V., Gmshinski, I., Tyshko, N., Tutelyan, V., 2013. Transfer of silver nanoparticles through the placenta and breast milk during *in vivo* experiments on rats. *Acta Naturae* 5(3), 107–115.
- Parchi, P., Vittorio, O., Andreani, L., Battistini, P., Piolanti, N., Marchetti, S., Poggetti, A., Lisanti, M., 2016. Nanoparticles for tendon healing and regeneration: Literature review. *Front. Aging Neurosci.* 22(8), 202.
- Pećanac, M., Janjić, Z., Komarcević, A., Pajić, M., Dobanovacki, D., Misković, S., 2013. Burns treatment in ancient times. *Med. Pregl.* 66(5–6), 263–267.
- Pietro, P., Strano, G., Zuccarello, L., Satriano, C., 2016. Gold and silver nanoparticles for applications in theranostics. *Curr. Top. Med. Chem.* 16(27), 3069–3102.
- Pietrojusti, A., Campagnolo, L., Fadeel, B., 2013. Interactions of engineered nanoparticles with organs protected by internal biological barriers. *Small* 9, 1557–1572.
- Politano, A., Campbell, K., Rosenberger, L., Sawyer, R., 2013. Use of silver in the prevention and treatment of infections: Silver review. *Surg. Infect. (Larchmt)* 14(1), 8–20.
- Rai, M., Kon, K., Ingle, A., Duran, N., Galdiero, S., Galdiero, M., 2014. Broad-spectrum bioactivities of silver nanoparticles: The emerging trends and future prospects. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 98, 1951–1961.
- Reyes-Esparza, J., Martínez-Mena, A., Gutiérrez-Sancha, I., Rodríguez-Fragoso, P., de la Cruz, G.G., Mondragón, R., Rodríguez-Fragoso, L., 2015. Synthesis, characterization and biocompatibility of cadmium sulfide nanoparticles capped with dextrin for *in vivo* and *in vitro* imaging application. *J. Nanobiotechnol.* 13, 83.
- Salivonyk, O., Sachynska, O., Polyakova, L., Chaikovska, L., 2015. Vplyv nanochastynok zlota na organy reproduktyvnoi systemy samciv shchuriv [Effect of gold nanoparticles

- on reproductive organs of male rats]. *Clin. Exp. Pathol.* 14(2), 176–179.
- Schädlich, A., Hoffmann, S., Mueller, T., Caysa, H., Rose, C., Göpferich, A., Li, J., Kuntsche, J., Mäder, K., 2012. Accumulation of nanocarriers in the ovary: A neglected toxicity risk? *Journal of Controlled Release* 160(1), 105–112.
- Seeta, R., Benton, L., Pavitra, E., Yu, J., 2015. Multifunctional nanoparticles: Recent progress in cancer therapeutics. *Chem. Commun. (Camb.)* 51(68), 13248–13259.
- Sheftel, A., Mason, A., Ponka, P., 2012. The long history of iron in the Universe and in health and disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 1820(3), 161–187.
- Thakur, M., Gupta, H., Singh, D., Mohanty, I., Maheswari, U., Vanage, G., Joshi, D., 2014. Histopathological and ultrastructural effects of nanoparticles on rat testis following 90 days (chronic study) of repeated oral administration. *J. Nanobiotech.* 12(1), 42.
- Wang, L. Chen, C., 2016. Pathophysiologic mechanisms of biomedical nanomaterials. *Toxicol. Appl. Pharm.* 299, 30–40.
- Zakhidov, S., Pavliuchenkova, S., Marshak, T., Rudoi, V., Dement'eva, O., Zelenina, I., Skuridin, S., Makarov, A., Khokhlov, A., Evdokimov, I., 2012. Effect of gold nanoparticles on mouse spermatogenesis. *Izvestiia Akademii nauk. Serii biologicheskaiia* 39(3), 279–287.
- Zhao, X., Ze, Y., Gao, G., Sang, X., Li, B., Gui, S., Sheng, L., Sun, Q., Cheng, J., Cheng, Z., Hu, R., Wang, L., Hong, F., 2013. Nanosized TiO<sub>2</sub>-induced reproductive system dysfunction and its mechanism in female mice. *PLoS ONE* 8(4), e59378.

*Надійшла до редколегії 29.09.2016*