

УДК 611.811.018.: 546.48.:599.323.4.:612.648

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ПОРУШЕННЯ В КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ НОВОНАРОДЖЕНИХ МИШЕЙ ЗА УМОВ ПРЕНАТАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ НАНОЧАСТИНОК CdS ТА СОЛІ CdCl₂

Козицька Т. В.

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

У статті розглядається цитотоксичний вплив наночастинок CdS та солі CdCl₂ на ембріональний розвиток головного мозку новонароджених мишей. Вивчено ультраструктурні зміни головного мозку мишей, що розвиваються під впливом наночастинок CdS та солі CdCl₂. Встановлено, що наночастинок CdS здійснюють значний цитотоксичний вплив на кору головного мозку плода в різних дозах. Наночастинок CdS мають більш виражений нейротоксичний вплив порівняно з сіллю CdCl₂. Ступінь прояву цитотоксичного ефекту наночастинок CdS залежить від їхньої дози та розміру.

Ключові слова: наночастинок CdS, хлорид кадмію, поліфосфат натрію, нейротоксичність, пренатальний період

Вступ

Поступ науково-технічного прогресу зумовив виникнення та розвиток нового транснаукового феномена — нанотехнологій, активний розвиток яких призвів до кардинальних змін у багатьох сферах життя людства. Не зважаючи на вражаючі перспективи застосування нанотехнологій, унікальні властивості наночастинок, матеріали на їхній основі викликають занепокоєння щодо їхньої біологічної токсичності.

Активне використання наночастинок (НЧ) CdSe та CdS в оптоелектроніці, лазерній техніці, біомедичних дослідженнях пов'язане з їхніми оптичними властивостями. Кадмій є одним із найтоксичніших важких металів, що негативно впливає на функціонування органів та систем людини й тварин [2, 4]. Його сполуки характеризуються вираженим токсичним впливом, здатністю до накопичення й повільного виведення з організму.

Результати попередніх досліджень показують, що НЧ CdSe інгібують розвиток мезенхімальних стовбурових клітин людини, викликають пригнічення контактного орієнтування клітин та апоптоз [4]. Доведеною є здатність НЧ CdSe до індукції відкриття кальцієвих каналів плазмалемі та ендоплазматичної сітки в нейронах гіпокампа [3, 5]. НЧ CdSe можуть викликати дозозалежну загибель нейронів. Їхнє введення призводить до збільшення часу активації й уповільнення відновлення натрієвих каналів, зменшення фракції робочих потенціал-залежних натрієвих каналів [7].

Слід зазначити, що НЧ CdSe також зумовлюють внутрішньоклітинну акумуляцію ліпідів, індують вмикання системи HIF (англ. hypoxia-inducible transcription factors) у гліальних клітинах, викликають зниження життєздатності фібробластів, деполімеризацію їхнього цитоскелета, появу аномальних форм ядер, утворення вільних радикалів [6]. Таким чином, дослідження останніх років указують на певну цито- та ембріотоксичність кадмійумісних НЧ. Проте нез'ясованими залишаються важливі питання розміру, концентрацій НЧ та природи стабілізатора на їхню цитотоксичність.

Мета дослідження — вивчення впливу НЧ CdS на кору головного мозку новонароджених мишей, проведення порівняльного дослідження впливу різних доз та різних розмірів НЧ CdS, порівняння впливу НЧ CdS та солі CdCl₂ на кору великих півкуль новонароджених мишей.

Матеріали та методи дослідження

Колоїдні розчини НЧ CdS отримували у відділі фотохімії Інституту фізичної хімії імені Л. В. Писаржевського шляхом взаємодії хлориду кадмію та сульфід натрію в присутності поліфосфату натрію (ПФН), що відігравав у системі роль стабілізатора НЧ. Розмір НЧ CdS визначали методом динамічного розсіювання світла за допомогою приладу ZetaSizer Nano S (Malvern, Великобританія) у лабораторії колоїдних систем ТОВ «НаноМедТех».

Експерименти були проведені на 60 білих мишах вагою 18–22 г. Тварин, що були використані в дослідженні, утримували в стандартних умовах віварію. Експериментальні тварини були розподілені на 4 групи. Вагітним мишам першої контрольної групи вводили розчин ПФН. Другу та третю дослідні групи складали тварини, яким вводили НЧ CdS розміром 4–8 нм та 15–20 нм відповідно. До четвертої групи ввійшли тварини, яким вводили хлорид кадмію (CdCl_2). Указані речовини вводили вагітним мишам один раз на добу в двох дозах 0,9 та 3,6 мг/кг на 12–15 день передбачуваної вагітності інтраперитонеально впродовж п'яти днів. Дози були обрані відповідно до даних літератури щодо ембріотоксичності НЧ CdSe *in vitro* [3, 5].

Після народження мишей проводили евтаназію шляхом декапітації, видаляли фрагменти кори головного мозку тварин та поміщали в 2,5 % розчин глютаральдегіду. У подальшому матеріал дофіксували в 1 % розчині осмієвої кислоти на фосфатному буфері при рН 7,4 протягом 2 год при температурі +4 °С. Об'єкти зневоднювали в розчинах етанолу зростаючої концентрації, в оксипропілені та ацетоні й заливали в суміш епону 812 з аралдитом М. Ультратонкі зрізи одержували на ультратомі LKB-8800 (Голландія), потім їх контрастували в 2 % розчині уранілацетату в 70 % етанолі й азотнокислим свинцем по 30 хв [1]. Підготовлені зрізи вивчали та фотографували в електронному мікроскопі JEM 100В (Японія). При електронномікроскопічному дослідженні вивчали ультраструктурні зміни в клітинах кори великого мозку, оцінювали ступінь цитотоксичної дії НЧ.

Результати дослідження та їх обговорення

Електронномікроскопічне дослідження сенсомоторної ділянки кори великих півкуль новонароджених мишей за умов введення вагітним самкам ПФН (0,9 та 3,6 мг/кг) показало, що ультраструктурна організація досліджуваних ділянок мозку не характеризується ознаками розвитку гострого патологічного процесу. У кори мозку реєструється значна кількість нейронів та їхніх відростків, поодинокі гліальні клітини та судини. Ядра нейронів локалізовані в центральній частині клітин (без ознак ектопії), у них присутні одне, рідше кілька ядерць. В ядрі переважає еухроматин. Нуклеолема має нор-

мальну організацію, без ознак набряку та розшарування мембран. У цитоплазмі нейронів зустрічається значна кількість мітохондрій, з кристами, що розташовані стопками. Зустрічаються лише поодинокі ушкоджені мітохондрії, у яких кристи фрагментовані на везикули (рис. 1 а). При цьому цілісність органел не порушена, що не є ознаками необоротних змін цих органел.

У неокортексі, окрім нейронів та їхніх відростків, зустрічаються гліальні клітини. Ультраструктурна організація оліодендроцитів – без ознак розвитку патологічного процесу. Гліальні клітини щільно контактують з іншими клітинами та нейритами. Ядра клітин – без ознак пікнозу або набрякання. У цитоплазмі присутній класичний набір органел. Зустрічаються лише поодинокі ушкоджені мітохондрії із фрагментованими кристами. Ознак деструкції органел не спостерігали.

Водночас слід відзначити, що в неокортексі новонароджених мишей за умов уведення ПФН (3,6 мг/кг) реєструються окремі ушкоджені дендрити. Ультраструктурні зміни характеризуються ознаками набряку цитоплазми дендритів та порушенням організації мікротрубочок. У дендритах зустрічаються ділянки, в яких присутні лише поодинокі елементи цитоскелета. Також відзначено розвиток порушень у мітохондріях, характерними ознаками яких є набряк органел та деструкція крист. Окремі ушкоджені мітохондрії мали вигляд порожніх везикул (рис. 2 а).

При ультраструктурному дослідженні впливу НЧ CdS (4–8 нм) встановлено розвиток значних порушень в організації нервових клітин. Патологічні зміни відмічаються в різних клітин та їхніх відростках та мають поліморфний характер.

За умов введення вагітним мишам НЧ CdS (4–8 нм) у дозі 0,9 мг/кг у корі великих півкуль головного мозку новонароджених мишей реєструється розвиток гострого набряку нейронів та їхніх нейритів (рис. 1 б). Ядра більшості нейронів мають округлу форму, займають центральне положення, проте відмічається деформація окремих ядер та їхня ектопія. В ядрі реєструється хроматин без ознак хроматолізу, додатково візуалізується одне або декілька ядерць. Ядерця займають ексцентричне розташування в ядрі. В окремих ділянках ядерної мембрани зустрічається локальне розшарування мембрани (блебінг), інколи спостерігали випадки утворення випинань зовнішньої мембрани. При цьому цілісність ядерних мембран

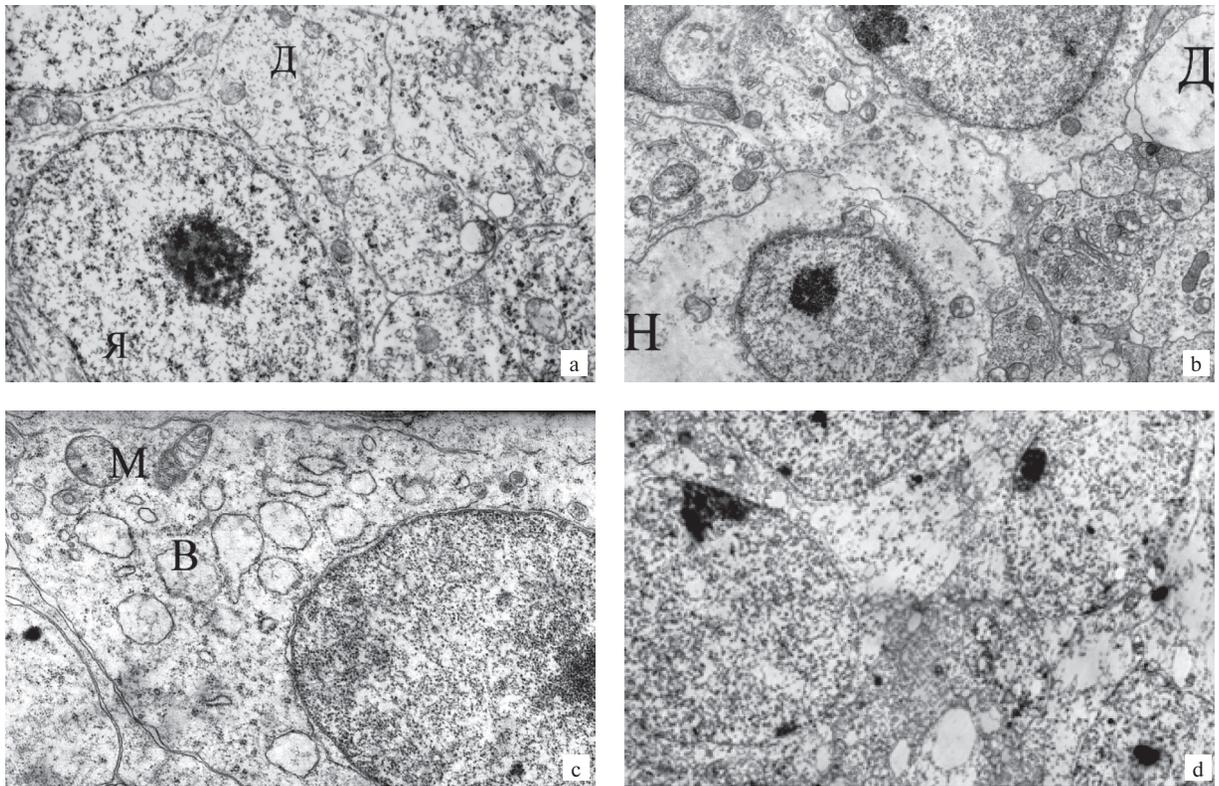


Рис. 1. Сенсомоторна ділянка кори великих півкуль за умов уведення цитотоксичних агентів (доза 0,9 мг/кг).

Умовні позначення

a – група тварин, що отримували ПФН; неушкоджені нейрон та група дендритів, дендрити (Д) щільно контактують між собою та тілом нейрона, у цитоплазмі неушкоджене ядро (Я), мікротрубочки, рибосоми, окремі везикули та uszkodжені мітохондрії. *b* – група тварин, що отримували НЧ CdS (4–8 нм); деструктивно змінені нейрони та uszkodжені дендрити. Дезорганізація цитоплазми клітин та дендритів (Д), набряк (Н) цитоплазми. *c* – група тварин, що отримували НЧ CdS (15–20 нм); деструктивно змінені нейрони, набряк цитоплазми клітин із утворенням вакуолей (В), набряклі мітохондрії (М). *d* – група тварин, що отримували CdCl₂; незначні ознаки набряку. Електроннограми. ×25000.

не порушується. Присутні нейрони з деформованим ядром. Ядра таких клітин утворюють випинання, які відділяються від ядра, що свідчить про їхню фрагментацію. У цитоплазмі клітин також установлено розвиток порушень, які в більшості випадків характеризуються гідропічним набряканням. У цитоплазмі таких клітин відбувається локальна або тотальна дезорганізація цитологічних структур. Зустрічаються окремі групи мікротрубочок, що дифузно розташовані в клітинах. Зміни, що реєструються в мітохондріях мають поліморфний характер. Спостерігається зменшення кількості крист, або повна їхня деструкція (кристоліз). При цьому цілісність мітохондрій не порушена. Зустрічаються лише окремі вакуолізовані мітохондрії з повною руйнацією внутрішньої мембрани. В uszkodжених клітинах елементи ендоплазматичної сітки та апарату Гольджі характеризуються розпа-

дом та вакуолізацією структурних елементів. В окремих клітинах присутні везикули значних розмірів з електроннопрозорим умістом, що ймовірно утворилися в результаті злиття елементів ендоплазматичного ретикулу. У цитоплазмі клітин зустрічаються окремі рибосоми та їхні групи, їхня кількість візуально є значно меншою, ніж у тварин, яким вводили ПФН (3,6 мг/кг).

В окремих ділянках неокортексу спостерігається загибель нервових клітин. Морфологічно це виражається в деструкції плазматичної мембрани гідропічно змінених (набряклих) клітин. У тих місцях, де декілька клітин контактували між собою, відбувається злиття протоплазми з утворенням суцільного гіпергідратаційного простору. Такі клітини характеризуються тотальною деструкцією протоплазми, у них зустрічалися лише окремі патологічно змінені органели.

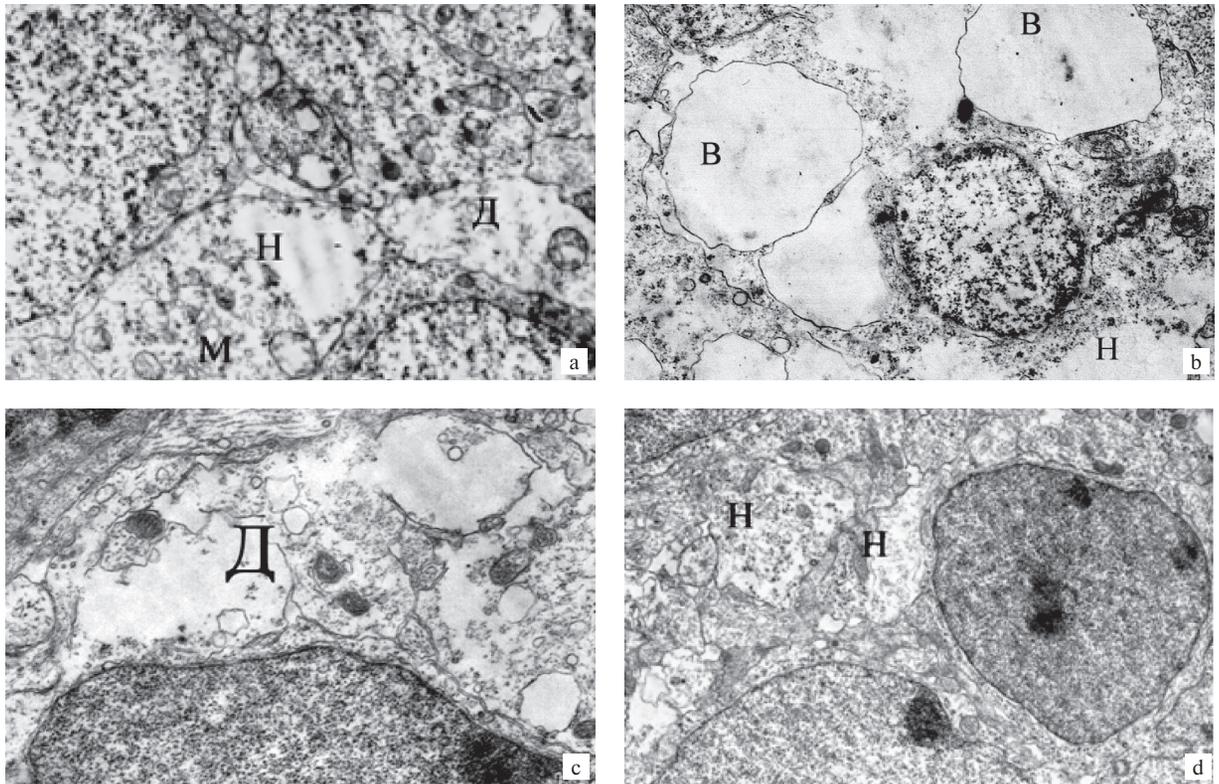


Рис. 2. Сенсомоторна ділянка кори великих півкуль за умов введення цитотоксичних агентів (доза 3,6 мг/кг).

Умовні позначення

a – група тварин, що отримували ПФН; локальний набряк (Н) дендритів (Д) і мітохондрій (М). *b* – група тварин, що отримували НЧ CdS (4–8 нм); деструктивний набряк (Н) цитоплазми нейронів з утворенням вакуолей (В) великих розмірів. *c* – група тварин, що отримували НЧ CdS (15–20 нм); деструктивно змінені нейрони, набряк цитоплазми дендритів (Д) і тіл нейронів. *d* – група тварин, що отримували CdCl₂; незначні ознаки набряку (Н).
Електроннограми. $\times 25000$.

Відростки нейронів також характеризуються розвитком патологічного процесу. Більшість дендритів та аксонів на поперечних зрізах кори мозку мають збережені ультраструктурні елементи. Проте зустрічається значна кількість ушкоджених нейритів. Реєструється набрякання відростків, порушення їхнього цитоскелета та окремих органел. У гідропічно змінених дендритах відбувається розпад мікротрубочок та мікрофіламентів, зустрічаються лише окремі групи елементів цитоскелета. У таких відростках зустрічаються гігантські вакуолі та набряклі мітохондрії. Одночасно із цим, у неушкоджених дендритах елементи гранулярної ЕПС не мали ознак розвитку патологічних порушень. Вони нормальної форми, без вакуолізації та набряку, на їхній поверхні присутні групи рибосом.

Дослідження нервових клітин при введенні НЧ CdS (4–8 нм) 3,6 мг/кг показали, що зміни в

нервових клітинах мали більш виражений характер, ніж після введення малих доз інтоксикантів. У неокортексі спостерігали різні форми патологічних змін клітин. Більшість нейронів мали світлу (електроннопрозору) цитоплазму з великим округлим ядром та різко диспергованим хроматином. У деяких нейронах спостерігали виражену фрагментацію ядер у вигляді відбруньковування (від'єднання) фрагментів ядра із хроматином (рис. 2 b). У більшості нейронів та гліальних клітин відмічали зменшення гранулярного компонента в ядрі, що свідчить про розвиток процесу хроматолізу. Слід відзначити, що процес хроматолізу мав тотальний характер, а не місцевий, як спостерігали в попередньої дослідної групи тварин. Ядерця нейронів часто мали ексцентричне розташування. Більшість мітохондрій були ушкодженими, що проявлялося у вигляді набряку органел та повної деструкції вну-

трішньої мембрани (крист). В інших випадках відмічено зменшення кількості крист, без ознак гострого набряку мітохондрій, що може свідчити про динаміку розвитку патологічних змін у різних клітинах цереброкортексу.

Зустрічалася значна кількість клітин, інтоксикаційні зміни в яких полягали в повній деструкції протоплазми клітин. У них спостерігали значний блеббінг мембрани ядра, вакуолізацію цитоплазми, деструкцію цитоплазматичних органел, а в деяких випадках деструкцію плазмалемі. У нейронах реєструється набряк цитоплазми та елементів ендоплазматичної сітки. Відбувається дегрануляція ретикулуму та наступна його фрагментація. Вакуолізація цистерн ретикулуму та утворення конгломератів призводить до формування гігантських вакуолей, що майже повністю заповнюють об'єм клітин. У таких клітинах відбувається тотальна деструкція протоплазми та органел, зустрічаються лише поодинокі мітохондрії різного ступеня ураження.

В окремих ділянках зустрічаються випадки гострої гіпергідратації клітин та їхніх відростків, що візуально подібно розвитку процесів некрозу. Деструкція та втрата цілісності плазматичної мембрани між нейронами супроводжується злиттях їхньої протоплазми.

Порушення, що розвиваються у відростках нейронів (дендритах та аксонах), також мають поліморфний характер ураження. Зустрічається значна кількість уражених гідропічно змінених нейритів. У них відбувається зменшення або тотальний розпад мікротрубочок, утворення вакуолей різної форми та розмірів. Одночасно із цим, у неокортексі присутня значна кількість нейритів, які не характеризуються значними деструктивними змінами. Їхня цитоплазма заповнена чітко орієнтованими мікротрубочками, окремими вакуолями та групами мітохондрій із частково ушкодженими кристами.

При дослідженні впливу **НЧ CdS (15-20 нм) 0,9 мг/кг** реєструються ознаки ультраструктурних порушень нервових клітин (рис. 1 с). Процеси ураження, як і в попередніх дослідних групах тварин, спостерігаються в різних клітинах та їхніх відростках і мають різний ступінь прояву. У сенсомоторній ділянці кори великих півкуль спостерігаються групи нейронів, гліальних клітин та кластери аксонів і дендритів.

Ультраструктурна організація олігодендроцитів не характеризується розвитком значного патоло-

гічного процесу, проте певні зміни в цих клітинах також спостерігалися. Клітини щільно контактують із нейритами нейронів, ознак набряку міжклітинного простору не відмічали. Олігодендроцити мають протоплазму нормальної щільності, у них присутні мікротрубочки, структури ендоплазматичної сітки та мітохондрії. Зустрічаються лише окремі ушкоджені мітохондрії зі зменшеною кількістю крист та набряк поодиноких елементів ретикулуму. Ядра займають майже весь об'єм протоплазми. Ознак хроматолізу в олігодендроцитах не спостерігали. Великі ядерця локалізуються в центральній частині ядра, без ознак деструкції та ектопії. Спостерігали незначне збільшення перинуклеарного простору по всій площі ядра.

Відростки нейронів (аксони та дендрити), що локалізовані поблизу олігодендроцитів та безпосередньо контактують із ними, характеризуються окремими порушеннями їхньої організації. Реєструється дезорганізація мікротрубочок окремих нейритів, що в більшій мірі спостерігали в дендритах, ніж в аксонах. Зустрічаються поодинокі мітохондрії з ознаками кристолізу. Окремі дендрити – у стані гідропічного набрякання. У цілому, слід зазначити, що нейрити щільно розташовані в корі мозку новонароджених мишей у вигляді крупних кластерів, без ознак деструкції та значного набряку.

Дослідженням особливостей ультраструктурної організації нейронів за введення вагітним мишам НЧ CdS (15–20 нм) у дозі 0,9 мг/кг встановлено більш виражені ознаки інтоксикаційного ушкодження, ніж окремих гліальних клітин. Ядра більшості нейронів мали округлу форму й займали центральне положення в клітинах. Більшість нейронів мали ядра без ознак фрагментації та хроматолізу. Проте ядерця в цих клітинах часто мали ексцентричне положення в ядрі. Відмічається збільшення перинуклеарного простору по всій площі ядерної мембрани. При цьому порушення цілісності ядерної мембрани не відмічали. Одночасно із цим у клітинах спостерігали дезорганізацію протоплазми. Зменшується осміофілія цитоплазми та кількість вільних рибосом. Відбувається розширення елементів ендоплазматичної сітки, в окремих клітинах їхня вакуолізація. При цьому зменшується кількість зв'язаних рибосом на їх поверхні. Зустрічаються окремі групи мікротрубочок, що дифузно розташовані в клітинах. Зміни в мітохондріях характеризуються

частковим кристалізом, без ознак набряку та деструкції органели.

Виявлені зміни в клітинах, а саме набрякання мітохондрій, цистерн вакуолярної системи й цитоплазми з появою великої кількості вакуолей, вказують на внутрішньоклітинну гіпергідратацію. Часто такі клітини мали розриви плазмалеми, що супроводжувалося злиттям протоплазми таких клітин та відростків.

Дослідження нервових клітин при введенні **НЧ CdS (15–20 нм) у дозі 3,6 мг/кг** показали, що зміни в нервових клітинах мали виражений та поліморфний характер. Характерною особливістю ультраструктурних порушень нейроцитів була вакуолізація клітин та їхніх нейритів, головним чином, за рахунок набрякання цитоплазми та вакуолізації цистерн ендоплазматичної сітки. Збільшувався набряк та кристалізм мітохондрій. Одночасно з розвитком гідропічних порушень протоплазми клітин відбувалося набрякання їхніх відростків, проте збільшення міжклітинного простору при цьому не відбувалося (рис. 2 с). Гіпергідратації нейроцитів супроводжувалися деструкцією плазмалеми та об'єднанням (злиттям) протоплазми окремих клітин в єдиний електропрозорий простір. Більшість нейронів мали велике округле ядро з ознаками хроматолізу. У деяких випадках спостерігали деформацію ядер зі збільшенням перинуклеарного простору. Ядерця клітин мали ектопічне розташування. Більшість мітохондрій у таких клітинах були ушкодженими, проте зустрічалися поодинокі неушкоджені органели.

Одночасно із цим у корі великих півкуль присутні нейроцити з відносно неушкодженою протоплазмою. У них спостерігали розширені цистерни ендоплазматичної сітки, але утворення гігантських везикул ретикулярного походження були відмічені лише в окремих клітинах.

Одночасно з набряканням та деструкцією нейритів, локалізованих поблизу клітин, у неокортексі присутні окремі ділянки з неушкодженими кластерами аксонів та дендритів. У них відбувається зменшення кількості мікротрубочок та набрякання цитоплазми. Значна кількість нейритів — без ознак розвитку патологічного процесу. Їхня цитоплазма заповнена чітко орієнтованими мікротрубочками, окремими мітохондріями із кристами. При цьому набряк міжклітинного простору не відмічали.

Ультраструктурна організація кори великих півкуль головного мозку новонароджених мишей за умов введення вагітним тваринам CdCl_2 характеризувалася наступними ультраструктурними змінами.

Більшість нейронів кори мозку при експозиції **CdCl_2 в дозі 0,9 мг/кг** характеризувалися ознаками набряку. Ядра нейронів мали округлу форму й займали центральне положення в клітинах. Більшість нейронів мали ядра без ознак фрагментації та хроматолізу. Ознак деформації ядер також не встановлено. Ядерця нейронів мали ексцентричне розташування. Відмічено хроматоліз. В окремих клітинах спостерігали збільшення перинуклеарного простору, проте вираженого розшарування нуклеолеми не спостерігали (рис. 1 d). Зменшувалася осміофілія цитоплазми та кількість рибосом. Зустрічали окремі групи мікротрубочок, що дифузно розташовані в клітинах. Спостерігали мітохондрії, що ушкоджені деструкцією крист. В окремих ділянках кори головного мозку зустрічали нейрони з тотальним (гострий тип інтоксикації) розпадом ультраструктурних утворень цитоплазми. Для них характерно суттєвих набряк цитоплазми, а в окремих клітин і ядер. Ядра таких клітин часто деформовані. Відростки нейронів (аксони та дендрити) також характеризуються ультраструктурними порушеннями. Відмічено дезорганізацію мікротрубочок окремих нейритів. Мітохондрії мали ушкоджені кристи. Зустрічали кластери неушкоджених нейритів.

При дослідженні нервових клітин за введення **CdCl_2 у дозі 3,6 мг/кг** встановлено значні порушення в тканині мозку та клітинах. Характерними особливостями порушень були набряк цитоплазми клітин та нейритів. Гіпергідратації нейроцитів супроводжувалися деструкцією цитоскелета. Проте зустрічали групи відносно неушкоджених клітин та відростків, без ознак гідропічного набрякання. Більшість нейронів мали велике округле ядро, в окремих клітинах було відмічено хроматоліз. Ознак деформації та гострого блебінга ядер не встановлено. Ядерця більшості нейронів займали ектопічне розташування. Частина мітохондрій в ушкоджених клітинах була порушеною, з ознаками кристалізму, зустрічали поодинокі неушкоджені органели. Відмічено зменшення кількості елементів ендоплазматичної сітки, але формування гіпервакуолей, що зустрічали при введенні наночастинок, не встановлено (рис. 2 d).

У неокортексі візуалізувалася значна кількість нейритів (аксонів, дендритів), більшість з яким характеризувалися гідропічним набряканням та деструкцією мікротрубочок. Одночасно із цим у неокортексі були присутні окремі ділянки відносно неушкоджених кластерів аксонів та дендритів. У них спостерігали меншу кількість мікротрубочок і присутність неушкоджених мітохондрій. При цьому набряк міжклітинного простору не відмічали.

Таким чином, ультраструктурні порушення в корі великих півкуль новонароджених мишей за умов введення вагітним тваринам CdCl_2 не супроводжуються різкими патологічними порушеннями в нервових клітинах і мають дифузний характер, а за умов введення CdCl_2 у дозі 3,6 мг/кг порушення набувають глобального характеру і супроводжуються значним набряком тканини мозку, особливо периваскулярних астроцитів.

При експозиції НЧ CdS (4–8 нм) у корі великих півкуль новонароджених мишей розвиваються суттєві деструктивні зміни, що характеризуються різким набряком цитоплазми клітин, особливо відростків нейронів (дендритів та аксонів). Елементи ендоплазматичної сітки й апарату Гольджі в результаті набряку перетворюються у великі вакуолі, що при високій дозі НЧ CdS (3,6 мг/кг) це призводить до повної деструкції.

При експозиції НЧ CdS (15–20 нм) уже на малих дозах (0,9 мг/кг) відбувається розвиток набряку тотального характеру. Це супроводжується

збільшенням гіпергідратації тіл клітин та їхніх відростків, вираженою нейродегенерацією. При високих дозах, тобто 3,6 мг/кг розвиток цих порушень, одночасно з деструкцією плазматичних мембран, викликає загибель нервових клітин кори головного мозку новонароджених мишей.

Висновки

1. Наночастинки CdS та сіль CdCl_2 проявляють схожий цитотоксичний ефект на ультраструктурному рівні.
2. Для досягнення подібного ступеня прояву цитотоксичного ефекту потрібна менша доза наночастинок CdS (0,9 мг/кг) та вища доза солі CdCl_2 (3,6 мг/кг), що вказує на більш виражену пошкоджувальну дію наночастинок.
3. Установлено, що НЧ CdS 15–20 нм проявляють найбільший цитотоксичний ефект *in vivo* відносно нервових клітин головного мозку новонароджених тварин порівняно з іншими токсичними агентами.
4. Більш виражена пошкоджувальна дія наночастинок більшого розміру може бути зумовлена їхньою затримкою в організмі в зв'язку з ускладненням або неможливістю їхнього проходження через певні бар'єри. Дане питання потребує подальших досліджень.
5. Ступінь вираженості цитотоксичного ефекту наночастинок CdS залежить від їхньої дози та розміру.

Література

1. Горальський Л. П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології / Горальський Л. П., Хомич В. Т., Кононський О. І. – Житомир : Полісся, 2005. – 288 с.

2. Лихацький П. Г. Поєднаний вплив солей кадмію, кобальту та радіаційне опромінення на захисні системи тварин та шляхи корекції виявлених порушень / П. Г. Лихацький // Авт. дис. ...канд. біол. наук: 03.00.04. – Львів, 2007. – 22 с.

3. Chan W. H. CdSe quantum dots induce apoptosis in human neuroblastoma cells via mitochondrial-dependent pathways and inhibition of survival signals / W. H. Chan, N. H. Shiao, P. Z. Lu // *Toxicol Lett.* – 2006. – V. 167. – № 3. – P. 191–200.

4. Hsieh M. S. Cytotoxic Effects of CdSe Quantum Dots on Maturation of Mouse Oocytes, Fertilization, and Fetal

Development / M. S. Hsieh, N. H. Shiao, W. H. Chan // *Int J Mol Sci.* – 2009. – V. 10. – № 5. – P. 2122–2135.

5. Mechanisms of unmodified CdSe quantum dot-induced elevation of cytoplasmic calcium levels in primary cultures of rat hippocampal neurons / M. Tang, M. Wang, T. Xing [et al.] // *Biomaterials.* – 2008. – V. 29. – № 33. – P. 4383–4391.

6. Nanoparticles can induce changes in the intracellular metabolism of lipids without compromising cellular viability / E. Przybytkowski, M. Behrendt, D. Dubois [et al.] // *FEBS J.* – 2009. – V. 276. – № 21. – P. 6204–6217.

7. Unmodified CdSe quantum dots induce elevation of cytoplasmic calcium levels and impairment of functional properties of sodium channels in rat primary cultured hippocampal neurons / M. Tang, T. Xing, J. Zeng [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2008. – V. 116. – № 7. – P. 915–922.

Козишкая Т. В.

**УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ НАРУШЕНИЯ В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА
НОВОРОЖДЕННЫХ МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ПРЕНАТАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ
НАНОЧАСТИЦ CdS И СОЛИ CdCl₂**

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев

В статье рассматривается цитотоксическое воздействие наночастиц CdS и соли CdCl₂ на эмбриональное развитие головного мозга новорожденных мышей. Изучены ультраструктурные изменения головного мозга мышей, которые развиваются под влиянием наночастиц CdS и соли CdCl₂. Установлено, что наночастицы CdS имеют значительное цитотоксическое воздействие на кору головного мозга плода в разных дозах. Наночастицы CdS осуществляют более выраженное нейротоксическое воздействие по сравнению с солью CdCl₂. Степень выраженности цитотоксического эффекта наночастиц CdS зависит от их дозы и размера.

Ключевые слова: наночастицы CdS, хлорид кадмия, полифосфат натрия, нейротоксичность, пренатальный период

Kozytska T. V.

**ULTRASTRUCTURAL DISORDERS IN THE CEREBRAL CORTEX OF NEWBORN MICE
UNDER CdS NANOPARTICLES AND CdCl₂ PRENATAL ADMINISTRATION**

Bogomolets National Medical University, Kiev

The cytotoxic effect of CdS nanoparticles and cadmium chloride on encephalon embryonic development in newborn mice is presented in the article. The ultrastructural changes of cerebrum in new-born mice, developed under the exposure to CdS nanoparticles and cadmium chloride, were studied. It is found that CdS nanoparticles express a cytotoxic effect on the brain cortex of fetus in different doses and have a more expressed neurotoxic effect as compared with CdCl₂. The degree of manifestation of the cytotoxic effect of CdS nanoparticles depends on their doses and size.

Key words: CdS nanoparticles, cadmium chloride, sodium polyphosphate, neurotoxicity, prenatal period

Надійшла: 28.09.2012 р.

Контактна особа: Козицька Т. В., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, просп. Перемоги, 34, м. Київ, 03057. Тел.: (44) 270 43 64.