

DOI: 10.26693/jmbs03.04.188

УДК 618.2:618.11-092.9:576.31:611.018:546.81:616-099

Колосова І. І., Майор В. В.,

Шаторна В. Ф., Гарець В. І.

ОСОБЛИВОСТІ КОРЕЛЯЦІЇ ПОКАЗНИКІВ ЕМБРІОТОКСИЧНОСТІ З МОРФОМЕТРИЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ПЛАЦЕНТИ ТА ЯЄЧНИКІВ ЩУРІВ ЗА УМОВ ПОЄДНАНОГО ВВЕДЕННЯ АЦЕТАТУ СВИНЦЮ З ЦИТРАТОМ СРІБЛА

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна

irakolosova0405@gmail.com

Дослідження присвячено встановленню взаємозв'язків між показниками ембріотоксичності досліджуваних речовин та показниками морфологічних змін репродуктивних органів (яєчників та плаценти) в експериментальних умовах.

Виявлено ембріотоксичність ацетату свинцю у дозі 0,05 мг / кг, яка проявлялась у збільшенні показників ембріональної смертності щурів, зменшенні кількості жовтих тіл в яєчниках самок та затримки розвитку масо-метричних показників плодів на досліджуваних термінах гестації. При сумісному введенні ацетату свинцю й цитрату срібла відзначено зменшення токсичної дії ацетату свинцю, а саме: збільшення кількості плодів в посліді та кількості жовтих тіл вагітності в яєчниках самок, зниження ембріолетальності, що свідчить про позитивну дію цитрату срібла на ембріогенез щурів за умови впливу низьких доз ацетату свинцю. Виявлені кореляційні зв'язки морфометричних показників плаценти з показниками ембріотоксичності та морфометричних показників яєчників з рівнем смертності плодів, що підтверджує негативний вплив розчину ацетату свинцю на репродуктивну систему та фето-плацентарний комплекс.

Ключові слова: ембріональний розвиток, цитрат срібла, ацетат свинцю, плацента щурів, яєчники щурів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є фрагментом міжкафедральної планової наукової теми «Біологічні основи морфогенезу органів та тканин під впливом нанометалів в експерименті» (№ державної реєстрації 0115U004879), що виконувалась у Державному закладі «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Вступ. З розвитком промисловості питання безпеки впливу свинцю та його сполук набуло

надзвичайної актуальності, що пов'язано з їх значною токсичністю і здатністю накопичуватися в організмі. Вплив цього екоотоксиканту на населення промислових регіонів супроводжується розладами всіх систем органів, викликає анемію, гіпертензію, ниркову недостатність, імунний токсикоз і є фактором ризику розвитку безпліддя та інших порушень функціонування органів статевих систем [4, 7, 9]. Погіршення демографічної ситуації в Україні та зростання частоти вроджених вад плода зумовлює пошук причин цього, серед яких чимало роль відіграє погіршення екологічної ситуації, що й обумовлює актуальність вивчення впливу важких металів на репродуктивне здоров'я [1]. Зниження токсичності свинцю є важливим питанням та може бути досягнуто шляхом пошуку мікроелементів, які володіють антагоністичними властивостями щодо його сполук [5]. Серед таких сполук увагу науковців привертає наносрібло, яке завдяки своїм антибактеріальним властивостям [8] застосовується як у різних галузях медицини (стоматології, гнійній хірургії, травматології, дерматології, при лікуванні хворих на остеомієліт, в комплексному лікуванні бактеріальних вагінозів та гострих респіраторних захворювань) [6], так і у ветеринарії (лікування шлунково-кишкових інфекцій різноманітної етіології у тварин, профілактики дисбактеріозних станів у домашніх птахів, при ураженні вим'я корів і лікування ні грипозних станів у телят) [2].

На жаль, токсичний вплив чинників малої інтенсивності на репродуктивну систему з урахуванням їх біологічного антагонізму з мікроелементами як у природних, так і в експериментальних дослідженнях вивчений недостатньо, що зумовило напрямок нашої роботи.

Мета дослідження. Визначення ембріотоксичності ацетату свинцю при ізольованому введенні самкам щурів та за умов його поєднання з цитратом

срібла і виявлення взаємозв'язків між показниками ембріотоксичності досліджуваних речовин та показниками морфологічних змін репродуктивних органів (яєчників та плаценти) в експериментальних умовах.

Об'єкт і методи дослідження. Експериментальні дослідження проведені на 72 білих статевозрілих щурах-самках лінії Wistar. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Самок зі стійким ритмом естрального циклу на стадіях проеструс й еструс парували з інтактними самцями за схемою 2 : 1. Перший день вагітності визначали за наявністю сперматозоїдів у вагінальних мазках.

Усі щури були розділені на 3 групи по 24 тварини в кожній: дослідна група № 1 (Д № 1) – щури, яким ізольовано вводили розчин ацетату свинцю в дозі 0,05 мг/кг; дослідна група № 2 (Д № 2) – щури, яким вводили розчин ацетату свинцю в дозі 0,05 мг/кг в комбінації з розчином цитрату срібла в дозі 2 мкг/кг та контрольна група – щури, яким вводили дистильовану воду. В кожній групі вагітні самки були поділені на 3 підгрупи по 8 самок в кожній в залежності від терміну вагітності: 12-та, 16-та і 20-та доба. Розчини ацетату свинцю з цитратом срібла вводили в шлунок самкам через зонд один раз на добу, в один і той же час, з першого дня вагітності та впродовж усієї вагітності. В експериментальних моделях використовували розчин ацетату свинцю (виробник – ЗАТ «Науково-дослідний центр фармакотерапії»), а також розчин цитрату срібла, отриманого із застосуванням аквананотехнології. Розчин цитрату наносрібла отримували в Науково-дослідному інституті нанобіотехнологій та ресурсозбереження України (м. Київ) згідно до Договору про наукову співпрацю.

Результати впливу досліджуваних чинників на ембріогенез та репродуктивну систему самок оцінювали на 12-ту, 16-ту і 20-ту доби вагітності, тварин виводили з експерименту способом передозування ефірного наркозу, вилучали плоди, плаценти та яєчники. Після відбору в досліджуваних органах визначали органометричні показники, підраховували кількість жовтих тіл вагітності в яєчниках. Усього досліджено 623 плоди (контрольна група – 218, дослідна № 1 – 168, дослідна № 2 – 237); 144 яєчники (в кожній групі по 48); та 426 плаценти

(контрольна група – 147, дослідна № 1 – 116, дослідна № 2 – 163).

Плоди разом з плацентою оглядали, фотографували, зважували і фіксували відібраний матеріал у нейтральному 10% розчині формаліну. Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики за допомогою програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA). Для оцінки достовірності різниці середніх кількісних ознак з нормальним розподілом застосовували критерій Ст'юдента (t). Використовувалося 3 рівні статистичної значимості відмінностей результатів досліджень – $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$. Проводився кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів лінійної кореляції Пірсона (r). Силу зв'язку оцінювали за 4-ма ступенями: сильний $r = 0,7 - 0,9$; значний $r = 0,5 - 0,7$; помірний $r = 0,3 - 0,5$; слабкий $r < 0,3$.

Показники ембріотоксичності (доімплантаційну, постімплантаційну та загальну ембріональну смертність) розраховували за стандартними формулами.

Результати досліджень та їх обговорення.

При оцінці ембріонального матеріалу контрольної та дослідних груп щурів зовнішніх аномалій розвитку плодів не спостерігали. Вони мали рожевий колір шкіри і виявляли нормальні ознаки життя. На підставі результатів оперативного розтину щурів були визначені показники кількості жовтих тіл, місць імплантації, живих і мертвих плодів, а також передімплантаційна і постімплантаційна смертність плодів (табл.).

Обчислення отриманих експериментальних даних показало, що індекс плодючості самиць у дослідних та контрольній групах становить 0,80 – 1,00, що відповідає середньостатистичним показникам для тварин даного виду [3].

Результати проведених досліджень показали, що в дослідній групі № 1 на всіх термінах вагітності кількість живих плодів знижувалася: на 27,0% ($p < 0,01$) на 12-й добі вагітності, на 25,5% ($p < 0,01$) – на 16-й добі та на 16,7% ($p < 0,05$) – на 20-й добі вагітності відносно групи контролю (табл.), що супроводжувалось зменшенням вагових показників плодів: на 12-й добі ембріогенезу (- 16,7% ($p < 0,001$)), 16-й добі (- 19,9% ($p < 0,001$)) та 20-й добі ембріогенезу (- 7,3% ($p > 0,05$)) (табл.). Зменшення маси тіла плодів щурів, на нашу думку, пов'язано зі зниженням рівня енергетичних запасів, які необхідні молодому організму для росту і розвитку, але витрачаються на виведення свинцю з організму. Крім того, відставання в рості може бути результатом порушення ряду обмінних, транспортних та інших функцій, надзвичайно важливих для забезпечення нормального розвитку.

Отримані нами дані не суперечать відомим дослідженням, які виявили зменшення маси тіла та кількості плодів щурів поряд зі збільшенням ембріональності [3, 9].

В дослідній групі № 2 комбінованого введення ацетату свинцю та цитрату срібла спостерігалась тенденція до збільшення кількості живих плодів на одну самку порівняно з групою, яка впродовж вагітності отримувала ацетат свинцю (табл.): на 12-ту добу на 43,1% ($p < 0,01$), на 16-ту – на 47,1% ($p < 0,01$) і на 20-й на 34,7% ($p < 0,01$). Водночас, збільшувалася не лише загальна кількість плодів, але і їх маса, яка на 12-ту добу перевищувала да-

ний показник групи ізольованого введення ацетату свинцю на 20,0% ($p < 0,01$); на 16-ту добу вагітності – на 31,8% ($p < 0,001$), а на 20-ту суттєвих відмінностей між групами не відзначалось. Відносно групи контролю показник маси тіла плодів дослідної групи комбінації ацетату свинцю з цитратом срібла на всіх стадіях гестації не мав статистичних відмінностей і був наближений до контрольних значень.

Кількість жовтих тіл в яєчниках самок групи сумісного впливу ацетату свинцю з цитратом срібла була вищою на всіх досліджуваних термінах гестації відносно групи ізольованого введення ацетату свинцю: на 12 добу на 12,9%, на 16 добу на

21,0% та на 20 добу на 13,3% (табл.). Завдяки аналізу з використанням критерію Пірсона встановлено прямий сильний зв'язок у дослідній групі № 2 між показниками кількості жовтих тіл та кількістю плодів у посліді ($r = 0,81$, $p < 0,001$), між кількістю жовтих тіл і кількістю примордіальних фолікулів ($r = 0,8$, $p = 0,01$) та з показником об'єму яєчника ($r = 0,75$, $p = 0,003$), між показниками товщини епітеліальної оболонки яєчників та показниками площі жовтих тіл ($r = 0,72$, $p = 0,04$) та з показниками товщини білкової оболонки ($r = 0,91$, $p = 0,001$). Водночас, у групі введення ацетату свинцю встановлено наступні зв'язки: помірний зворотній між показниками кількості жовтих тіл і кількістю примордіальних фолікулів ($r = -0,4$, $p = 0,04$), між показниками площі жовтих тіл і показником товщини епітелію ($r = -0,5$, $p = 0,01$) та з показником абсолютної маси яєчників ($r = -0,5$, $p = 0,02$), а також між показником об'єму яєчника та показниками кількості атретичних фолікулів ($r = -0,5$, $p = 0,03$).

В результаті аналізу морфометричних показників розвитку плаценти встановлено, що середня її маса на 16 добі вагітності у дослідній

Таблиця – Показники ембріонального розвитку щурів контрольної та дослідних груп, ($M \pm m$)

Показники	Доба вагітності	Групи		
		контрольна	дослідні	
			№ 1	№ 2
Індекс плодючості, од	12	1	0,80	0,90
	16	1	0,80	0,88
	20	0,80	0,90	0,80
Кількість живих плодів, од	12	71	52	74
	16	75	56	82
	20	72	60	81
Кількість живих плодів на 1 самку, од	12	8,9 ± 0,63	6,5 ± 0,42**	9,3 ± 0,67 ##
	16	9,4 ± 0,53	7,0 ± 0,46**	10,3 ± 0,55##
	20	9,0 ± 0,40	7,5 ± 0,53*	10,1 ± 0,32 *##
Кількість жовтих тіл вагітності на 1 самку	12	10,3 ± 0,61	9,3 ± 0,37	10,5 ± 0,56
	16	10,8 ± 0,45	9,5 ± 0,33*	11,5 ± 0,56##
	20	10,1 ± 0,44	9,8 ± 0,31	11,1 ± 0,44#
Маса тіла 1 плода, г	12	0,012 ± 0,0004	0,010 ± 0,0002***	0,012 ± 0,0002###
	16	0,361 ± 0,0053	0,289 ± 0,0070***	0,381 ± 0,0041###
	20	2,380 ± 0,0770	2,206 ± 0,1638	2,251 ± 0,0901
Маса плаценти, г	12	–	–	–
	16	0,311 ± 0,0084	0,282 ± 0,0041**	0,307 ± 0,0069
	20	0,592 ± 0,0201	0,572 ± 0,0203	0,543 ± 0,0102
Плодово-плацентарний коефіцієнт, од	12	–	–	–
	16	0,87 ± 0,023	0,98 ± 0,029***	0,80 ± 0,020###
	20	0,24 ± 0,021	0,25 ± 0,022	0,25 ± 0,021
Загальна ембріональна смертність, %	12	12,99 ± 4,22	29,86 ± 6,70*	12,33 ± 2,40#
	16	12,57 ± 3,82	26,17 ± 4,63*	10,69 ± 2,84#
	20	11,11 ± 4,43	24,05 ± 1,33*	8,99 ± 4,46##
Передімплантаційна смертність, од	12	0,12 ± 0,04	0,27 ± 0,05*	0,11 ± 0,02#
	16	0,11 ± 0,03	0,23 ± 0,06	0,10 ± 0,02
	20	0,10 ± 0,05	0,23 ± 0,06	0,09 ± 0,04
Постімплантаційна смертність, од	12	–	0,03 ± 0,03	0,01 ± 0,01
	16	0,01 ± 0,01	0,02 ± 0,02	–
	20	0,01 ± 0,01	0,02 ± 0,02	–

Примітки 1: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ щодо групи контролю.

Примітки 2: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ щодо групи експозиції ацетату свинцю.

групи № 2 збільшувалася щодо показників дослідної групи № 1 на 8,9% ($p < 0,05$). Водночас, показники плодово-плацентарного коефіцієнту на даному терміні дослідження знижувалися порівняно з дослідною групою № 1 на 18,4% ($p < 0,001$), що свідчить про зменшення ембріотоксичності ацетату свинцю при комбінованому введенні з цитратом срібла, отриманого за нанотехнологією та демонструє компенсаторну дію цитрату срібла на ембріотоксичність ацетату свинцю. На 20-й добі гестації показники маси плаценти та плодово-плацентарного коефіцієнту дослідних груп не мали достовірних відмінностей від контролю.

Рівень загальної ембріональної, перед- та постімплантаційної смертностей у групі ізольованого введення ацетату свинцю перевищував показники групи контролю (**табл.**), що свідчить про його ембріотоксичність та підтверджується результатами інших досліджень [3, 9] і пояснюється існуванням механізму регуляції чисельності плодів самкою на фоні впливу дестабілізуючого фактору, який діє протягом всього періоду вагітності, а особливо в початковий період. В дослідній групі комбінованого введення ацетату свинцю та цитрату срібла спостерігали поліпшення показників загальної ембріональної, перед- та постімплантаційної смертностей відносно групи ізольованого введення ацетату свинцю (**табл.**). Зниження показника загальної ембріональної смертності на всіх стадіях гестації у дослідній групі № 2 свідчить про зменшення цитратом срібла негативного впливу ацетату свинцю за умов їх комбінованого введення. Порівняння отриманих результатів з даними наукової літератури неможливо, у зв'язку з їх відсутністю у цьому напрямку.

Кореляційний аналіз більш ґрунтовно окреслив вплив ацетату свинцю та його комбінації з цитратом срібла на показники розвитку плодів щурів та виявив кореляційні зв'язки з показниками морфометричних характеристик плаценти та яєчників щурів.

Завдяки аналізу з використанням критерію Пірсона виявлено наявність кореляційних зв'язків між показниками загальної смертності та деякими морфометричними параметрами плаценти: 1) з товщиною децидуальної оболонки плаценти – прямі значні у групі контролю 20-ї доби вагітності ($r =$

$0,57$, $p = 0,03$) та у групі ацетату свинцю, 20-та доба ($r = 0,56$, $p = 0,03$); 2) з товщиною спонгіотрофобласту – зворотній значний зв'язок у групі введення ацетату свинцю 20-ї доби вагітності ($r = 0,53$, $p = 0,03$), зворотній помірний у групі введення ацетату свинцю та цитрату срібла, 20-ї доби ($r = -0,44$, $p = 0,04$); 3) з загальною товщиною плаценти – зворотній значний зв'язок у групі введення ацетату свинцю, 20-та доба ($r = -0,5$, $p = 0,04$); 4) з вагою плацент – прямий значний зв'язок у групі ацетату свинцю та цитрату срібла 16-ї доби вагітності ($r = 0,72$, $p = 0,02$). Виходячи з отриманих результатів кореляційного аналізу, можна припустити, що рівень загальної смертності плодів залежить від товщини плаценти та окремих її шарів.

Висновки. Введення ацетату свинцю самкам щурів у дозі 0,05 мг / кг впродовж всієї вагітності призводить до збільшення перед-, постімплантаційної та загальної ембріональної смертності, зменшення кількості жовтих тіл в яєчниках та плодів у посліді, затримки розвитку масо-метричних показників на всіх термінах гестації, що свідчить про ембріотоксичний вплив низьких доз ацетату свинцю.

При сумісному введенні ацетату свинцю й цитрату срібла відзначено зменшення токсичної дії ацетату свинцю, а саме: збільшення кількості плодів та кількості жовтих тіл вагітності в яєчниках самок, зниження ембріолетальності, що свідчить про позитивну дію цитрату срібла на ембріогенез щурів за умов впливу низьких доз ацетату свинцю.

Виявлені кореляційні зв'язки морфометричних показників плаценти з показниками ембріотоксичності та морфометричних показників яєчників з рівнем смертності плодів підтверджує негативний вплив розчину ацетату свинцю на репродуктивну систему та фето-плацентарний комплекс, проте ще потребує подальшого поглибленого вивчення, оскільки може бути викликано широким спектром факторів, які призводять до перинатальної смертності.

Перспективи подальших досліджень. Необхідно продовжити вивчення морфологічних змін, зокрема імуногістохімічних характеристик яєчників і плаценти та визначити кореляційні зв'язки між морфометричними показниками структурних елементів досліджуваних органів.

References

1. Biletska EM, Onul NM, Kukina HO. Suchasnyi stan zakhvoryuvanosti sehostatevoi systemy zhinochoho naselennya promyslovoho rehionu. *Medychni perspektyvy*. 2011; XVI (4): 130-6. [Ukrainian].
2. Borysevych VB, Kaplunenko VH, redaktory. *Nanomateryaly y nanotekhnolohiyi v veterynarnoy praktyke*. Kyiv: Avit-sena; 2012. 512 s. [Ukrainian].
3. Dynerman AA. *Rol zahryaznyteley okruzhayushchey sredy v narusheniyi embryonalnoho razvytyaya*. M: Medytsyna; 1980. 191 s. [Russian].
4. Trakhtenberh IM, Dmytrukha NM, Luhovskiy SP, Chekman IS, Kupriy VO, Doroshenko AM. Svynets – nebezpechniy polyutant. *Problema stara i nova. Suchasni problemy toksykolohiyi*. 2015; 3: 14-24. [Ukrainian].

5. Trakhtenberh IM, Chekman IS, Lynnyk VO, Kaplunenko VH, Hulich MP, Biletska EM, ta in. Vzayemodiya mikroelementiv: biolohichnyi, medychnyi i sotsialnyi aspekty. *Visnyk natsionalnoi akademiyi nauk Ukrainy*. 2013 Berez 16; 6: 11-21. [Ukrainian].
6. Chekman IS. Farmakolohichni vlastyvosti nanometaliv (sribla, midi, zaliza). *Nauka ta innovatsiyi*. 2015; 1: 72-7. [Ukrainian].
7. Agrawal A. Toxicity and fate of heavy metals with particular reference to developing foetus. *Advances in Life Sciences*. 2012; 2: 29-38. <https://doi.org/10.5923/j.als.20120202.06>.
8. Rahisuddin, Al-Thabati SA, Khan Z, Manzoor N. Biosynthesis of silver nanoparticles and its antibacterial and antifungal activities towards Gram-positive, Gram-negative bacterial strains and different species of *Candida* fungus. *Bioprocess Biosyst. Eng.* 2015; 38 (9): 1773-81.
9. Xie X, Ding G, Cui C, Chen L, Gao Y, Zhou Y, Shi R, Tian Y. The effects of low-level prenatal lead exposure on birth outcomes. *Environmental Pollution*. 2013; 175: 30-4. PMID: 23321271. DOI: 10.1016/j.envpol.2012.12.013.

УДК 618.2:618.11-092.9:576.31:611.018:546.81:616-099

ОСОБЕННОСТИ КОРРЕЛЯЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭМБРИОТОКСИЧНОСТИ С МОРФОМЕТРИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПЛАЦЕНТЫ И ЯИЧНИКОВ КРЫС В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОГО ВВЕДЕНИЯ АЦЕТАТА СВИНЦА С ЦИТРАТОМ СЕРЕБРА

Колосова И. И., Майор В. В., Шаторная В. Ф., Гарец В. И.

Резюме. Исследование посвящено установлению взаимосвязей между показателями эмбриотоксичности исследуемых веществ и показателями морфологических изменений репродуктивных органов (яичников и плаценты) в экспериментальных условиях.

Установлена эмбриотоксичность ацетата свинца в дозе 0,05 мг / кг, что проявлялось в увеличении показателей эмбриональной смертности крыс, уменьшении количества желтых тел в яичниках самок и задержке развития массо-метрических показателей плодов на исследуемых сроках гестации. При совместном введении ацетата свинца и цитрата серебра отмечено уменьшение токсического действия ацетата свинца, а именно: увеличение количества плодов в помете и количества желтых тел беременности в яичниках самок, снижение эмбриолетальности, что свидетельствует о положительном действии цитрата серебра на эмбриогенез крыс при воздействии низких доз ацетата свинца. Выявлены корреляционные связи морфометрических показателей плаценты с показателями эмбриотоксичности и морфометрических показателей яичников с уровнем смертности плодов, что подтверждает негативное влияние раствора ацетата свинца на репродуктивную систему и фето-плацентарный комплекс.

Ключевые слова: эмбриональное развитие, цитрат серебра, ацетат свинца, плацента крыс, яичники крыс.

UDC 618.2:618.11-092.9:576.31:611.018:546.81:616-099

Correlation Features of Embryotoxicity Indicators with Morphometric Indicators of Placenta and Ovaries of Rats in Combined Injection of the Lead Acetate with Silver Citrate

Kolosova I. I., Maior V. V., Shatorna V. F., Harets V. I.

Abstract. The influence of lead compounds on human organism during prenatal and postnatal development is an important topic for discussing by modern scientists. Effects of lead exposure are multifaceted and cause wide range of changes in organs of human body. Pregnant woman and fetus are particularly sensitive to lead exposure. So it is important to find ways to protect mother's and child's organism from the negative effects of lead.

The purpose of the study was to investigate the effect of lead acetate on embryotoxicity of rats in isolated injection and in combination with silver citrate, determine the relationship between the embryotoxicity of studied substances and morphological changes in the reproductive organs (ovaries and placenta) in experimental conditions.

Material and methods. The study was conducted on 72 white mature pregnant female rats Wistar. All rats were divided into 3 groups: Group I – animals injected with solution of lead acetate at a dose of 0.05 mg/kg; Group II – animals injected with solution of lead acetate at a dose of 0.05 mg/kg and solution of silver citrate at a dose of 2 mcg/kg; III group – control, animals injected with distilled water.

Rats were mated by the standard scheme. First day of pregnancy was identified from the moment of determining of sperm in vaginal swab. Solutions of heavy metals and nanometals were injected to pregnant female through a tube once a day, at one and the same time. Operative slaughter was performed on 12th, 16th and 20th

day of pregnancy. Ovaries and uterus with embryo were separated. The animals were taken out of the experiment by an overdose of ether anesthesia. Number of corpora lutea was determined in ovaries. Number of live, dead and resorbed fetuses was determined in uterus. Fetuses were studied by macro- and microscopic methods of investigation, weighed.

Results and discussion. Embryotoxic effect of lead acetate and metal citrates was estimated by the next indicators: fertility index, total embryonic mortality, preimplant and postimplant mortality, number of fetuses per 1 female and fetal-placental ratio. The obtained results were processed by the method of variation statistics.

Embryotoxicity of lead acetate was found, which was manifested in a significant reduction in the number of live fetuses by 27.0% ($p < 0.01$) at the 12th day of pregnancy, by 25.5% ($p < 0.01$) at the 16th day and by 16.7% ($p < 0.05$) – on the 20th day of pregnancy relative to the control group and increase fetal mortality more than 2 times in comparison with control group. It was accompanied by a decrease in the weight of the fetuses: on the 12th day of embryogenesis (-16.7%, $p < 0.001$), the 16th day (-19.9%, $p < 0.001$) and the 20th day of embryogenesis (- 7.3%, $p < 0.05$).

In experimental group of combined injection of lead acetate and silver citrate, there was a tendency to increase the number of live fetuses per female compared with the group receiving lead acetate during pregnancy: for the 12th day – by 43.1% ($p < 0,01$), on the 16th – by 47,1% ($p < 0,01$) and on the 20th day – by 34,7% ($p < 0,01$).

Conclusions. The study showed that the combined injection of silver citrate on the background of the lead effects prevents negative influence of lead acetate on the reproductive system and processes of embryonic development of fetus, which is manifested in the decrease of embryomortality and increasing the number of corpora lutea of pregnancy, number of live fetuses.

The revealed correlations of morphometric indices of the placenta with the indices of embryotoxicity and morphometric indices of the ovaries with the mortality rate of the fetuses confirms the negative influence of lead acetate solution on the reproductive system and the fetoplacental complex, but still requires further in-depth study, as it may be caused by a wide diapason of factors that lead to perinatal mortality.

Keywords: embryonic development, silver citrate, lead acetate, placenta, ovaries.

Стаття надійшла 12.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування