

УДК 57.042

## ВПЛИВ СПОЛУК КАДМІЮ ПРИ ІЗОЛЬОВАНОМУ ВВЕДЕННІ ТА В КОМБІНАЦІЇ З ЦЕРІЄМ НА ПОКАЗНИКИ ЕМБРІОГЕНЕЗУ ЩУРІВ

Колосова Ірина Іванівна

к.б.н., старший викладач

ДЗ "Дніпропетровська медична академія"

м. Дніпро, Україна

**Анотація:** Накопичення кадмію є серйозною проблемою для жителів мегаполісів. Встановлено, що кадмій має канцерогенну, гонадотропну, ембріотропну, мутагенну, нефротоксичну і генотоксичну дію, але наукових відомостей щодо впливу на загальний хід ембріогенезу вкрай недостатньо, а висвітлені результати досліджень є суперечливими та не підлягають співставленню через велику різницю в дозах, способах введення та ін.

*Мета дослідження:* експериментально визначити вплив низьких доз хлориду й цитрату кадмію при ізольованому введенні та в комбінації з цитратом церію на загальний хід ембріогенезу щурів при внутрішньошлунковому введенні вагітним самицям упродовж всього періоду вагітності.

Самицям щурів з датованим терміном вагітності розчини кадмію цитрату в дозі 1,0 мг/кг, кадмію хлориду в дозі 1,0 мг/кг маси та церію цитрату в дозі 1,3 мг/кг маси тіла самиці вводили ентерально через зонд один раз на добу.

Аналіз отриманих результатів продемонстрував ембріотоксичний ефект сполук кадмію, що проявляється в достовірному зниженні кількості живих плодів як на 13-й добі, так і на 20-й добі гестації та в збільшенні загальної ембріональної смертності за рахунок летальності переважно в доімплантаційний період. В дослідних групах з комбінованим введенням сполук кадмію з цитратом церію визначається зменшення ембріотоксичного ефекту.

Отримані дані свідчать про модифікуючий вплив цитрату церію на токсичність сполук кадмію при комбінованому введенні в експерименті на щурах.

**Ключові слова:** хлорид кадмію, цитрат кадмію, цитрат церію, ембріогенез, ембріотоксичність.

Дане дослідження є фрагментом міжкафедральної планової наукової теми «Біологічні основи морфогенезу органів та тканин під впливом нанометалів в експерименті» (номер державної реєстрації 0115U004879), що виконувалась у Державному закладі «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Внаслідок впливу ряду негативних факторів оточуючого середовища у населення сучасних мегаполісів спостерігається накопичення в організмі різних хімічних, у тому числі токсичних, елементів, що призводить до погіршення стану здоров'я, особливо дитячого населення. Індикатором здоров'я і благополуччя нації, об'єктивним критерієм оцінки стану системи охорони здоров'я є динаміка показників перинатальної захворюваності і смертності. За даними літератури в організмі дітей визначається перевищення біологічно допустимих рівнів ряду токсичних металів, серед яких значне місце займає накопичення кадмію [1, с.25], віднесеного до другого класу небезпеки [2, с.117]. Кадмій та його сполуки широко застосовуються для виготовлення стержнів ядерних реакторів, хімічних джерел току, фарб, кольорового скла; як стабілізатор пластмас; в гальванотехніці та в автомобільній промисловості. У дуже невеликих кількостях кадмій присутній в організмі будь-якої людини потрапляючи в наш організм з повітря і ґрунту, які активно забруднюються цим металом і його сполуками завдяки діяльності людини: з тютюновим димом (тютюн добре накопичує кадмій), продуктами харчування рослинного походження (гриби, насіння соняшнику, зернові, пшениця, горіхи), забрудненим повітрям (продукти згоряння вугілля, дизельного палива, гальванічні, скляні, цементні виробництва) [3, с.431-433; 4, с.101; 5, с.22]. У разі надлишкового надходження в організм кадмій негативно впливає на печінку, нирки, центральну нервову систему, репродуктивні органи, а в умовах хронічної експозиції проявляє переважно нефротоксичну, імунотоксичну та остеотоксичну дію [2, с.118-119; 4, с.102; 6, с.404].

Як і більшість важких металів, кадмій має високу кумулятивну спроможність: період його напіввиведення становить 10-35 років. Кадмій депонується в основному в нирках (30-60%) і печінці (20-25%) [7, с. 81; 8, 393]. Його дія пов'язана з синтезом в організмі білка металотіонеїну, який пов'язує і транспортує іони кадмію [9, с.492. ]. Надлишок кадмію порушує засвоєння й обмін ряду мікроелементів: цинку, міді, селену, заліза [10, с.312-313; 11, с. 1558]. Характерною особливістю важких металів, в тому числі і кадмію, після потрапляння в організм є їх нерівномірний розподіл між клітинами і тканинами та здатність утворювати в організмі депо, а виділяючись через сечові шляхи, слизові оболонки травного каналу і різні залози спричиняти в них патологічні зміни [6, с.312-313; 12, с. 373-375; 13, с.420-435, 14, с.89].

Актуальною проблемою є виявлення речовин або сполук, які мають здатність знижувати негативні наслідки впливу важких металів на організм людини та тварин. Нанотехнології відкрили нові і перспективні напрями в сучасній біології та медицині. Перспективним напрямком є використання мікроелементів у вигляді карбоксилатів харчових кислот, насамперед у формі цитратів, які є природною захисною системою проти багатьох токсикантів.

Наночастинки церію мають антигіпоксичну та антиоксидантну активність, що має суттєве значення у період вагітності та лактації, росту, розвитку та нормальної життєдіяльності організму. Органічні та комплексоутворюючі сполуки церію. виявляють імуномодулюючу, протипухлинну, протівірусну, нейро-, кардіо-, гепатопротекторну, детоксикаційну, мембранопротекторну дію, здатні збільшувати тривалість життя мікро- та макроорганізмів, впливають на мейотичне дозрівання ооцитів і фолікулогенез в яєчниках старіючих мишей.

Метою дослідження було експериментально визначити вплив низьких доз сполук кадмію (хлориду та цитрату) при ізольованому введенні та при сполученні з цитратом церію на загальний хід ембріогенезу щурів.

Моделювання впливу сполук кадмію та розчину цитрату церію на організм самок та на ембріогенез проводили за наступним планом: 80 білих статевозрілих самиць щурів лінії Вістар були розділені на 5 груп по 16 тварин у

кожній: 1 група (Д№1) – тварини, яким вводили розчин хлориду кадмію у дозі 1,0 мг/кг; 2 група (Д№2) – тварини, яким вводили розчин цитрату кадмію у дозі 1,0 мг/кг; 3 група (Д№3) – тварини, яким вводили розчин хлориду кадмію у дозі 1,0 мг/кг та розчин цитрату церію у дозі 1,3 мг/кг; 4 група (Д№4) – тварини, яким вводили розчин цитрату кадмію у дозі 1,0 мг/кг та розчин цитрату церію у дозі 1,3 мг/кг маси тіла тварини, 5 група – контрольна. Розчини досліджуваних речовин вводили самкам внутрішньошлунково через зонд один раз на добу, в один і той же час впродовж всієї вагітності. Під час введення розчинів реєстрували стан та поведінку самок, динаміку маси тіла, ректальну температуру, тривалість вагітності. В кожній групі самки були поділені на 2 підгрупи по 8 тварин в кожній в залежності від досліджуваного терміну вагітності. На 13-й та 20-й день вагітності проводили оперативний забій. При розтині щурят вилучали з матки, перевіряли на тест «живі-мертві», зважували, визначали відповідність розвитку плодів до стадії розвитку в нормі, проводили макроскопічний огляд ембріонів для виявлення зовнішніх аномалій, фотографували та фіксували у 10%- розчині формаліну для подальшого гістологічного дослідження. У яєчниках визначали кількість жовтих тіл вагітності, масу та розміри. Показниками ембріотоксичності є загальноприйняті критерії: доімплантаційна (передімплантаційна, ДІС) та постімплантаційна ембріональна смертність (ПІС), загальна ембріональна смертність (ЗЕС), морфологічні (анатомічні) вади розвитку, а також загальна затримка розвитку плодів, які розраховували за загальновідомими формулами. Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики, оцінювали їх достовірність використовуючи критерій Стьюдента (t), отримані дані вважали достовірно значущими при  $p < 0,05$ .

Аналіз результатів експериментального дослідження виявив негативний вплив сполук кадмію на показники ембріотоксичності та показники кількості живих плодів у посліді самок як на 13-й, так і на 20-й добі вагітності (табл.1).

Таблиця 1

Показники ембріонального розвитку щурів в нормі та в експерименті при впливі сполук кадмію та цитрату церію на 13 та 20 доби ембріогенезу

Показник	Доба	конт- рольна	Дослідні групи			
			Д№1	Д№2	Д№3	Д №4
Кількість живих плодів на 1 самицю, од	13	9,75 ± 0,25	7,50 ± 0,27***	8,63 ± 0,60	8,25 ± 0,31	9,00 ± 0,38
	20	9,63 ± 0,26	8,38 ± 0,78	9,25 ± 0,45	8,63 ± 0,75	9,13 ± 0,40
Загальна ембріональна смертність, %	13	6,02 ± 1,71	26,83 ± 2,25***	17,86 ± 3,61**	20,48 ± 2,62***	17,24 ± 3,49*
	20	4,94 ± 1,81	20,24 ± 4,77**	15,60 ± 3,24**	18,22 ± 4,73*	14,82 ± 2,72**
Доімплантаційна (передімплантаційна) смертність, од	13	0,02 ± 0,01	0,20 ± 0,03***	0,12 ± 0,03	0,13 ± 0,02**	0,12 ± 0,04*
	20	0,02 ± 0,01	0,14 ± 0,04*	0,11 ± 0,03*	0,12 ± 0,04*	0,10 ± 0,02**
Постімплантаційна смертність, од	13	0,04 ± 0,02	0,09 ± 0,38	0,07 ± 0,31	0,08 ± 0,44	0,05 ± 0,33
	20	0,03 ± 0,38	0,07 ± 0,25	0,05 ± 0,29	0,07 ± 0,30	0,05 ± 0,32
Примітка. * – p < 0,05, ** – p < 0,01; *** – p < 0,001 щодо групи контролю						

Показники кількості живих плодів на 1 самицю на 13-й добі вагітності під впливом кадмію хлориду (Д №1) зменшилися на 23,1 % (p < 0,001), а на 20-й добі на 13,0 % (p > 0,05) порівняно з контрольною групою. Водночас, показники ЗЕС, ДІС та ПІС збільшилися відносно контрольної групи на 13-й добі: ЗЕС у 4,5 рази (p < 0,001), ДІС у 10 разів (p < 0,001), ПІС у 2,3 рази (p > 0,05) та на 20-й добі розвитку плодів спостерігалось збільшення показників ЗЕС у 4,1 рази

( $p < 0,01$ ), ДІС у 7,0 разів ( $p < 0,05$ ), ПІС у 2,3 рази ( $p > 0,05$ ) порівняно до контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

В дослідній групі №2 ізольованого впливу кадмію хлориду на 13-й добі ембріогенезу відносно контрольної групи показники кількості живих плодів на 1 самицю зменшилися на 11,5 % ( $p > 0,05$ ), водночас збільшилися показники ЗЕС у 3,0 рази ( $p < 0,01$ ), ДІС у 6 разів ( $p > 0,05$ ), ПІС у 1,8 рази ( $p > 0,05$ ). На 20-й добі розвитку плодів спостерігалось зменшення показника кількості живих плодів на 1 самицю на 4,0 % ( $p > 0,05$ ), проте збільшувалися показники ЗЕС у 3,2 рази ( $p < 0,01$ ), ДІС у 5,5 разів ( $p < 0,05$ ), ПІС у 1,7 рази ( $p > 0,05$ ) порівняно до контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Під комбінованим впливом кадмію хлориду з цитратом церію (Д№3) показник кількості живих плодів на 1 самицю зменшився як на 13-й (на 15,4% ( $p > 0,05$ )), так і на 20-й добі ембріогенезу (на 10,4% ( $p > 0,05$ )) щодо групи контролю. Водночас, показники летальності збільшувалися як на 13-й: ЗЕС у 3,4 рази ( $p < 0,001$ ), ДІС у 6,5 рази ( $p < 0,01$ ), ПІС у 2,0 рази ( $p > 0,05$ ), так і на 20-й добі пренатального розвитку: ЗЕС у 3,7 рази ( $p < 0,05$ ), ДІС у 6,0 рази ( $p < 0,05$ ), ПІС у 2,3 рази ( $p > 0,05$ ) відносно контрольної групи.

При аналізі показників ембріотоксичності в дослідній групі №4 комбінованого введення кадмію цитрату з цитратом церію порівняно з контрольною групою встановлено зниження показника кількості живих плодів на 1 самицю на 13-й добі (на 7,7% ( $p > 0,05$ )) і на 20-й добі ембріогенезу (на 5,2% ( $p > 0,05$ )). Навпаки, збільшувалися показники ембріолетальності, як на 13-й добі гестації: ЗЕС у 2,9 рази ( $p < 0,05$ ), ДІС у 6,0 рази ( $p < 0,05$ ), ПІС у 1,3 рази ( $p > 0,05$ ), так і на 20-й добі пренатального розвитку: ЗЕС у 3,0 рази ( $p < 0,01$ ), ДІС у 5,0 рази ( $p < 0,01$ ), ПІС у 1,7 рази ( $p > 0,05$ ) порівняно до контрольної групи.

Аналіз отриманих результатів свідчить про виражений ембріотоксичний вплив сполук кадмію на процеси ембріогенезу, що виявляється достовірним підвищенням загальної ембріональної смертності порівняно з контрольною групою на обох досліджуваних термінах ембріогенезу, особливо в дослідних групах ізольованого введення сполук кадмію: хлориду Д №1 – 13-та доба

(+345,7%) і 20-та доба (+309,7%)) та цитрату Д №3 (13 –та доба (+309,7%) і 20-та доба (+268,8 %)), особливо за рахунок збільшення показників доімплантаційної смертності в Д №1 (в 10,0 разів на 13-й добі та в 7,0 разів на 20-й добі) та в Д №3 (в 6,5 разів на 13-й добі та в 6,0 разів на 20-й добі). Водночас показник кількості живих плодів на 1 самицю в групах ізольованого впливу кадмію хлориду (Д№1) та кадмію цитрату (Д№3) зменшився на 13-й добі ембріогенезу на 23,1% та на 20-й добі на 15,4% (Д№1) та на 13,0 % і 10,4% відповідно( Д№3) порівняно з групою контролю. Більш ембріотоксичний вплив виявлено в групі ізольованої дії кадмію хлориду. Водночас в групі комбінованої дії кадмію хлориду з цитратом церію встановлено покращення всіх показників ембріонального розвитку відносно групи ізольованого впливу кадмію хлориду. Так, показники ЗЕС покращилися на 23,7% на 13-й добі і на 10,0 % на 20-й добі, ДІС на 35% та 14,3 % відповідно. Подібні зміни досліджуваних показників відбулися і в групі комбінованого впливу кадмію цитрату з цитратом церію, що свідчить про модифікуючу дію цитрату церію на токсичність сполук кадмію. Перспективним, на наш погляд, є дослідження впливу сполук кадмію з цитратами металів на органогенез на гістологічному рівні.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Многоэлементный портрет детей дошкольного возраста в условиях накопления кадмия / С.В. Залавина, А.В. Скальный, С.В. Ефимов [и др.] // Микроэлементы в медицине. – 2007. – Вып. 4. – С. 25-28.
2. Механизмы токсичности тяжелых цветных металлов в эксперименте и клинике/ Ф.С. Дзугкоева, И.В. Можяева., С.Г. Дзугкоев [и др.] // Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире. – 2015. – № 10 (4). – С.117–120.
3. Non-renal effects and the risk assessment of environmental cadmium exposure / Åkesson A., Barregard L., Bergdahl I.A. [et al.] // Environmental Health Perspect. – 2014. – Vol. 122, № 5. – P. 431-438.
4. Трахтенберг И.М. К проблеме сочетанного гонадотоксического действия тяжелых металлов (свинца и кадмия) и ионизирующего излучения / И.М.

- Трахтенберг, И.Н. Андрусишина // Гигиена труда. –2000.–№ 31. –С.101-110.
5. The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health / Godt J., Scheidig F., Grosse-Siestrup C. [et al.] // J. Occupational Med. Toxicol. – 2006. – № 1. – P. 22-28.
6. Дмитруха Н.М. Зміни в імунних органах щурів за умови субхронічної інтоксикації свинцем і кадмієм // Біологія тварин. – 2010. – №2. – С. 403-409.
7. Федоренко В.І. Оцінка комбінованої дії свинцю і кадмію на рівень середньосмертельних доз в підгострих дослідах за показниками безумовно-рефлекторної діяльності та емоційної реактивності білих щурів / В.І. Федоренко, Ю.В. Федоренко // Гігієна населених місць. – 2010. – № 5. – С. 80-85.
8. Cadmium toxicokinetics in the freshwater turtle, *Chinemys reevesii* / Huo J., Dong A., Yan J. [et al.] // Chemosphere. – 2017. – Vol. 182 – P. 392–398.
9. Effects of subchronic digestive exposure to organic or inorganic cadmium on biomarkers in rat tissues / Hispard F., de Vaufleury A., Martin H. [et al.] // Ecotoxicol. Environ. Saf. – 2008. – Vol. 70, № 3. – P. 490–498.
10. Selenium source impacts protection of porcine jejunal epi-thelial cells from cadmium-induced DNA damage, with maximum protection exhibited with yeast-derived selenium compounds / Lynch S.J., Horgan K.A., White B., Walls D. // Biol. Trace Elem. Res. – 2017. – Vol. 176, № 2. –P. 311–320.
11. Dietary deficiency of calcium and/or iron, an age-related risk factor for renal accumulation of cadmium in mice / Min K.S., Sano E., Ueda H. [et al.] // Biol. Pharm. Bull. –2015. – Vol. 38, № 10. – P. 1557–1563.
12. Genotoxicity and Cytotoxicity of Cadmium Sulfide Nanomaterials to Mice: Comparison Between Nanorods and Nanodots / L. Liu, M. Sun, Q. Li [et al.] // Environmental Engineering Science. – 2014. – Vol. 31, N 7. –P. 373-380.
13. Thévenod F. Toxicology of cadmium and its damage to mammalian organs / F. Thévenod, W.K. Lee // Metal Ions in Life Sciences. – 2013. – Vol. 11. – P. 415-490.
14. Wang B. Cadmium and its neurotoxic effects / B. Wang, Y. Du // Oxidative Med. Cell. Longevity. –2013. – 898034.