

кадмію були вищими у порівнянні до групи впливу хлоридом кадмію, в групах комбінованого впливу ці показники не тільки не зростали, а й зменшувались на 20-й добі, тобто модифікуючого впливу на токсичність кадмію не спостерігалося, або він був незначний.

Наступним досліджуваним показником ембріогенезу був показник загальної ембріональної смертності, що прямо залежить від доїмплантаційної та післяїмплантаційної смертності ембріонів. Обрахування даного показника проводилось також на 13-ту та 20-ту добу експерименту. В групах ізольованого введення солей кадмію даний показник був найвищим як на 13-ту так і на 20 добу ембріонального розвитку. В групі ізольованого введення кадмію хлориду рівень загальної смертності ембріонів на 13-ту добу дорівнював $0,15 \pm 0,02$ (контроль $0,05 \pm 0,02$) і втричі перевищував контрольні значення, а наприкінці ембріогенезу зостав до $0,25 \pm 0,02$ (в контролі залишався $0,05 \pm 0,02$), тобто збільшувався в 5 разів, що є логічним, бо інтоксикація кадмієм тривала. В групі ізольованого впливу цитратом кадмію даний показник: на 13-ту добу становив $0,15 \pm 0,02$ як і при впливі кадмієм, а на 20-ту добу був дещо нижчим від групи хлориду кадмію - $0,16 \pm 0,03$. Така різниця з контролем мала достовірність $p \leq 0,05$.

Порівняння в групах впливу ізольованого та комбінованого введення хлориду кадмію виявило модифікуючий вплив цитратів на ембріотоксичність кадмію за даним показником. Як на 13-ту добу розвитку ембріонів так і наприкінці ембріогенезу цитрати селену та германію знижували загальну ембріональну смертність у порівнянні до групи ізольованого введення хлориду кадмію. Така ситуація пояснюється зниженням як доїмплантаційної так і післяїмплантаційної смертності в цих групах. Доїмплантаційна смертність в групі експозиції хлоридом кадмію на 13-й добі ембріогенезу становила $0,07 \pm 0,03$ (контроль $0,025 \pm 0,02$), а на 20-й добі збільшувалась вдвічі і добігала $0,14 \pm 0,03$ (контроль $0,025 \pm 0,02$). В групах комбінованого введення хлориду кадмію з цитратами металів даний показник достовірно знижувався в 2-2,5 разів на обох термінах дослідження. Післяїмплантаційна смертність в групі впливу хлоридом кадмію теж була найвищою - $0,08 \pm 0,02$ (13 доба) і $0,13 \pm 0,01$ (20 доба) у порівнянні до контролю - $0,03 \pm 0,02$ і - $0,025 \pm 0,02$ відповідно до термінів вивчення. Зростання післяїмплантаційної смертності є логічним, бо самиці енергетично «вигідно» абортувати плоди, що потребують великих затрат на органогенез ембріонів в умовах впливу дестабілізуючого фактора.

Експозиція кадмієм цитратом доводила показник доїмплантаційної смертності до $0,09 \pm 0,03$ як на 13-ту так і на 20-ту добу, що свідчило про ембріотоксичний вплив цитрату кадмію на ембріон до початку імплантації, яка відбувається на 3-5 добі вагітності самиці щура. Післяїмплантаційна смертність в групі ізольованого впливу цитратом кадмію була дещо нижчою і дорівнювала $0,07 \pm 0,02$ (13 доба) і $0,08 \pm 0,03$ (20 доба), що пояснює зниження показників загальної ембріональної смертності в експерименті.

В групах комбінованого введення цитрату кадмію з цитратами металів рівень післяїмплантаційної смертності не мав достовірної різниці з таким показником групи ізольованого впливу цитрату кадмію, що свідчить про низьку модифікуючу дію цитратів металів на ембріотоксичність цитрату кадмію.

Такі дані свідчать про тенденцію до зменшення ембріотоксичності хлориду кадмію цитратами германію/селену, що виявляють біоантагоністичні властивості по відношенню до хлориду кадмію.

Висновки. Аналіз отриманих результатів проведеного експерименту наявно показав ембріотоксичну дію цитрату кадмію/хлориду кадмію при ентеральному введенні в низьких дозах, що виражається в зменшенні кількості ембріонів та підвищенні рівня загальної ембріональної смертності по відношенню до групи контролю на обох термінах розвитку. Хлорид кадмію виявляє більший рівень ембріотоксичності у порівнянні до цитрату кадмію.

Комбіноване введення солей кадмію з цитратом германію/цитратом селену призводить до зниження показників загальної ембріональної смертності та відновлення показника кількості ембріонів в посліді, що свідчить про зниження негативного впливу цитратами металів токсичності кадмію в досліджуваній дозі в експерименті на щурах.

О.І.Гальперін, Р.К.Мальчугін, К.О.Руденко, О.С.Шевченко

ВИЗНАЧЕННЯ МОДИФІКУЮЧОЇ ДІЇ ЦИТРАТІВ МЕТАЛІВ НА ЕМБРІОТОКСИЧНІСТЬ СОЛЕЙ КАДМІЮ В ЕМБРІОГЕНЕЗІ ЩУРА

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедра клінічної анатомії, анатомії і оперативної хірургії

До теперішнього часу, незважаючи на значну кількість морфологічних робіт, що присвячені вивченню впливу важких металів на пренатальний розвиток, залишається низка невирішених питань щодо розуміння змін основних морфогенетичних подій розвитку ембріона та кардіогенезу. Результати численних досліджень підтверджують, що однією з етіопатогенетичних причин неінфекційних хвороб є вплив екологічних факторів: викиди промислових підприємств і автотранспорту, радіаційне забруднення, хімізація сільськогосподарства та ін. Проте вплив сполук кадмію на розвиток ембріона та органогенез є малодослідженою галуззю як в експериментальній морфології так і в медицині. Доведено, що при спільній дії мікроелементів кадмію і свинцю мають проковуочу дію на ймовірність розвитку загрози переривання вагітності, тоді як мідь і цинк мають превентивну дію щодо появи даної патології у вагітних жінок. Кадмію і цинк мають подібні електронні конфігурації і валентність, відповідно, вони мають і подібні біологічні впливи. Кадмію може замінити цинк у багатьох біологічних системах, тому вважається антиметаболітом цинку. Отримані результати рекомендовано використовувати при комплексному спостереженні за жінкою під час її вагітності з метою попередження загрози переривання вагітності.

Для пошуку можливих біотоксигенів досить перспективними є біотехнологічні препарати, до складу яких включають мікроелементи, котрі за результатами сучасних досліджень учених, виконують низку життєво важливих функцій в організмі, є екологічно безпечними та не справлятимуть негативного впливу на здоров'я і морфо-функціональний статус та продуктивність тварин. Доведено, що в організмі органічні сполуки (цитрати) германію та церію беруть участь у транспортуванні кисню до тканин, попереджуючи розвиток гіпоксії на тканинному рівні, зокрема, результати досліджень вказують на стимулюючий вплив цитратів церію та германію, отриманих методом нанотехнології, на імунно-біологічну реактивність організму самиць щурів і їх репродуктивну і детоксикаційну функцію.

Таким чином, актуальним напрямком морфологічних експериментальних досліджень є виявлення спектру порушень загального ходу ембріогенезу при впливі солями кадмію на вагітну самицю та за умов компенсації цитратами металів.

Мета дослідження – експериментально визначити ступінь накопичення кадмію в організмі ембріонів та вплив на загальний хід ембріогенезу солей кадмію при ізольованому введенні та в комбінації з цитратами металів у щурів.

Експериментальні дослідження були проведені на самицях щурів лінії Wistar (розплідник «Далі», м. Київ). Для моделювання впливу і токсичної дії експозиції солями кадмію ми протягом всієї вагітності самицями щурів лінії Wistar щодня ентерально вводили розчини досліджуваних речовин. Всі щури були розділені на 8 груп: окрім контрольної, формували 2 групи ізольованого впливу хлоридом кадмію (у дозі 1,0 мг/кг) цитратом кадмію (у дозі 1,0 мг/кг) та групи комбінованого введення тварини, яким вводили розчин хлориду кадмію у дозі 1,0 мг/кг та розчин цитрату церію у

дозі 1,3мг/кг; тварини, яким вводили розчин цитрату кадмію у дозі 1,0 мг/кг та розчин цитрату церію у дозі 1,3мг/кг; тварини, яким вводили розчин хлориду кадмію у дозі 1,0 мг/кг та розчин цитрату германію у дозі 0,1 мг/кг.; тварини, яким вводили розчин цитрату кадмію у дозі 1,0 мг/кг та розчин цитрату германію у дозі 0,1 мг/кг та остання група – тварини, яким вводили розчин хлориду кадмію у дозі 1,0 мг/кг та розчин цитратів сірки та йоду у дозі 0,003мг/кг.

Відповідно до умов і вимог проведення ембріональних експериментів ми забезпечили повноцінний харчовий раціон, воду для пиття і ретельний догляд самицям; введення розчинів металів (зондуванням) проводили з першого дня вагітності щоденно в один і той же час доби (з 10 до 12 години). Про можливу негативну дію досліджуваних речовин на ембріональний розвиток судили за здатністю підвищувати рівень ембріональної смертності (ембріолетальний ефект), обраховуючи загальну, доімплантаційну та післяімплантаційну ембріональну смертність на 13-й та 20-й добі ембріогенезу.

Цілих ембріонів 13-тої доби ембріогенезу та серця ембріонів 20-ї доби фіксували у розчині 10%-ного забуференого формаліну, зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації, просочували хлороформом та заливали у парапласт для подальших гістологічних досліджень. Частина ембріонів заморожувалась для вимірювання вмісту металів (кадмію) в ембріональних пробах методом поліелементного аналізу. Поліелементний аналіз біологічних матеріалів методом атомної емісії з електродуговою атомізацією проводився в Державному підприємстві «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту» Міністерства охорони здоров'я України (м. Одеса) згідно договору про науково-творче співробітництво (2018р.). Пробопідготовка і вимірювання вмісту металів проводилося відповідно до ГОСТ 30823-2002.

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики. Оцінку вірогідності статистичних досліджень проводили за допомогою t-критерію Ст'юдента.

Дослідження на тваринах проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), які узгоджуються з Європейською конвенцією про захист експериментальних тварин (Страсбург, 1985).

Результати дослідження. При введенні зазначених доз експериментальним тваринам нами не виявлено зовнішніх каліцтв, ектопій, кили та інших вад ембріонів, тобто тератогенного ефекту солі кадмію та інші досліджувані речовини при такому способі введення не викликали. Всі експериментальні самиці вижили.

Поліелементний аналіз за методом атомної емісії з електродуговою атомізацією виявив, що вміст кадмію в серцях ембріонів 20-ї доби розвитку в контролі складав 0,00042мг/г, а в групі введення кадмію хлориду цей показник вдвічі перевищував контрольні значення і дорівнював 0,00098мг/г, що свідчить про проходження хлориду кадмію через плаценту та опосередковану інтоксикацію плодів щура при введенні самиці щоденно досліджуваного чинника в дозі 1,0 мг/кг внутрішньошлунково. Зміна вмісту кадмію в тканинах серця ембріона призводила до перерозподілу вмісту есенціального металу – цинку. Якщо в контролі рівень цинку визначався 6,042 мг/г, то введення хлориду кадмію змінювало вміст цинку в сторону збільшення і цей показник дорівнював 14,36мг/г. Ізольоване введення кадмію цитрату призводило до накопичення кадмію в серці до 0,00507 мг/г, що в 12 разів перевищувало контрольні значення. Такий результат ми пояснюємо тим фактом, що цитрат кадмію мав нанорозміри і в меншому ступені затримувався плацентою, тобто минав плацентарний бар'єр і в більшій мірі накопичувався в тканинах ембріонів, в тому числі і в серці. При цьому рівень цинку був нижчий за контрольні значення і дорівнював 4,62мг/г, що майже на 25% нижче норми. Отримані результати не суперечать визначеним тенденціям порушень мікроелементного балансу в організмі.

Поліелементний аналіз в групі комбінованого впливу хлорид кадмію+цитрат церію виявив, що вміст кадмію в серцях ембріонів 20-ї доби розвитку складав 0,00044мг/г, тобто не мав достовірної різниці з контролем (0,00042мг/г). Такі результати свідчать про модифікуючий вплив цитрату церію на здатність хлориду кадмію накопичуватись в ембріональних тканинах та долати плацентарний бар'єр. Рівень цинку був також наближеним до контрольних значень і складав 5,49мг/г. В групі комбінованого введення цитрату кадмію з цитратом церію рівень кадмію складав 0,00086мг/г, що у порівнянні до групи ізольованого введення цитрату кадмію в 5,8 разів менше. Таким чином, цитрат церію зменшує накопичення кадмію в ембріональних органах (серце) при його комбінованому введенні в експерименті на щурах.

В групі введення кадмію хлориду+цитрат германію вміст кадмію в 1,3 рази перевищував контрольні значення і дорівнював 0,00053мг/г, а цинк визначався на рівні 5,76мг/г (в контролі 6,042 мг/г) В комбінації цитрат кадмію+цитрат германію вміст кадмію був достовірно більший і дорівнював 0,00068мг/г, при цьому вміст цинку підвищувався до 8,7588мг/г. Такі дані свідчать про компенсаторну роль цитрату германію на здатність кадмію накопичуватись в ембріональних структурах.

Поліелементний аналіз в групі комбінованого впливу хлорид кадмію+ йод+сірка виявив, що вміст кадмію в серцях ембріонів 20-ї доби розвитку складав 0,00061 мг/г, і в 1,45 разів перевищував контрольні значення, при цьому показник вмісту цинку в тканинах ембріонального серця також перевищував контроль і показник складав 7,1205 мг/г. В групі комбінованого введення цитрату кадмію з йодом та сіркою рівень кадмію складав 0,00074мг/г, що у порівнянні до групи ізольованого введення цитрату кадмію в 7,7 разів менше, а вміст цинку збільшувався до 10,8511мг/г, тобто нанокомпозит сірки та йоду зменшує накопичення кадмію в серці ембріонів при його комбінованому введенні в експерименті на щурах. Порівняння результатів змін вмісту досліджуваних мікроелементів в групах комбінованого введення з даними інших дослідників для визначення можливих суперечностей не представляється можливим у зв'язку з відсутністю даних про одночасний вплив солей кадмію з германієм, церієм, або компози- том йод+сірка.

Таким чином, використання поліелементного аналізу з використанням атомної емісії довело зниження вмісту кадмію в організмі ембріонів при комбінованому введенні солей кадмію з цитратом церію / цитратом германію / цитратом йоду+сірка при внутрішньошлунковому введенні в експериментах на щурах і ці елементи можуть розглядатися як нові біоантогоністи кадмію.

Порівняння результатів ембріотропної дії низьких доз хлориду кадмію з показниками контрольної групи виявило його ембріотоксичність: при практично однаковій кількості жовтих тіл вагітності в яєчниках самиць в групі контролю та групі впливу хлоридом кадмію спостерігається достовірне ($p < 0,05$) зниження кількості живих плодів на 11,7% на 13-й добі та на 17,3% на 20-й добі ембріогенезу.

Цитрат кадмію виявляє меншу ембріотоксичність у порівнянні до хлориду кадмію, зменшення середніх показників чисельності ембріонів по відношенню до групи контролю складає 9,14% на 13-ту добу та 7,9% на 20 добу Такий результат експерименту не суперечить опублікованим даним експериментальних досліджень в ряду класичних ембріональних робіт.

При комбінованому введенні хлориду кадмію та цитратів металів, зниження показників середніх значень кількості плодів у порівнянні до груп ізольованого введення хлориду кадмію залежало від терміну впливу. Так в групі комбінованого введення хлориду кадмію + цитрат церію на 13-й добі середні значення кількості ембріонів на 1 самицю дорівнювали таким в групі ізольованого впливу хлоридом кадмію, а на 20-й добі на 13,2% перевищували даний показник групи ізольованого впливу хлориду кадмію. Такі ре-

зультати свідчать про компенсаторний вплив цитрату церію на ембріотоксичність хлориду кадмію при їх комбінованому введенні. При комбінованому введенні хлориду кадмію та нанокмполімеру, (йоду + сірка) кількість плодів у порівнянні до контрольних значень знижувалась: на 13-й добі на 7,8%, а на 20-й добі на 3,9%, але ці показники були достовірно вищими ніж у групі ізольованого впливу хлориду кадмію, що теж розцінювалось нами як модифікуючий вплив нанокмполімеру на ембріотоксичні властивості кадмію.

При комбінованому введенні цитрату кадмію та цитрату церію в зазначених дозах зниження кількості плодів у порівнянні до контрольних значень було наступним: на 13-й добі на 7,8%, а на 20-й добі на 5,3%, але достовірно вищими ніж у групі ізольованого впливу цитрату кадмію, що також свідчить про модифікуючий вплив цитрату церію відносно до кадмію цитрату. Комбіноване введення хлориду/цитрату кадмію з цитратом германію також знижувало показники ембріотоксичності кадмію. Якщо ізольоване введення хлориду кадмію знижувало середні показники кількості живих ембріонів на 13-ту добу на 11,7%, то в комбінації з цитратом германію лише 9,1%. На 20-добу відповідні показники склали в групі кадмієвої інтоксикації -17,3%, а при комбінованому впливі – 10,5%.

Розрахунок загальної ембріональної смертності наприкінці вагітності продемонстрував, що найвищою компенсаторною властивістю щодо ембріотоксичності хлориду кадмію володіє нанокмполімер йод+сірка - $12,73 \pm 2,51$. В групах комбінованого введення цитрату кадмію з цитратами металів до таких показників на 20-ту добу розвитку наближаються показники в групі цитрату кадмію + цитрат германію – $13,32 \pm 1,74$ та групи цитрату кадмію+ цитрат церію – $11,16 \pm 1,37$, але в групі ізольованого введення цитрату кадмію загальна ембріональна смертність на досліджуваному терміні вже була достовірно нижчою ($13,43 \pm 2,50$) у порівнянні до групи впливу хлоридом кадмію в 1,7 разів. Загалом в групах впливу цитрату кадмію з цитратами металів простежується зменшення показників загальної ембріональної смертності на 20-й добі розвитку ембріонів, що ми пояснюємо дією компенсаторного фактору (цитрату металу) на ембріотоксичність кадмію. Так в групі комбінованого введення цитрату кадмію з цитратом германію досліджуваний показник з $16,82 \pm 2,45$ на 13-тій добі знизився до $13,32 \pm 1,74$ на 20-ту добу. А в групі цитрату кадмію+ цитрату церію з $13,24 \pm 1,62$ (13 доба) знизився до $11,16 \pm 1,37$ на 20-ту.

У зв'язку з відсутністю даних щодо впливу на загальний хід ембріогенезу комбінації досліджуваних цитратів з кадмієм, можливість порівняння результатів відсутня.

Висновки. Результати експерименту виявили більш виражений ембріотоксичний ефект впливу хлориду кадмію у порівнянні до впливу цитрату кадмію при їх однакової дозі та способу введення в експерименті на щурах.

Комбіноване введення хлориду/цитрату кадмію з цитратами церію/германію/йоду+сірка виразно знижує ембріотоксичний ефект кадмію, що виражається в збільшенні кількості ембріонів в посліді та зниженні показників як загальної так і доімплантаційної та післяімплантаційної ембріональної смертності на 13-й та 20-й добі ембріогенезу щура.

Результати вимірювань вмісту кадмію в серці ембріонів свідчать про зниження вмісту кадмію в організмі ембріонів при комбінованому введенні солей кадмію з цитратом церію / цитратом германію / композитом йод+сірка при внутрішньошлунковому введенні в експериментах на щурах і ці елементи можуть розглядатися як нові біоантогоністи кадмію.

І.П.Задесенець, О.С.Шевченко, Д.О.Бурцева
**ВПЛИВ СОЛЕЙ КАДМІЮ ПРИ ІЗОЛЬОВАНОМУ
 ВВЕДЕННІ ТА В КОМБІНАЦІЇ З ЦИТРАТАМИ ЦИНКУ
 ТА СЕЛЕНУ НА КАРДІОГЕНЕЗ ЕМБРІОНІВ ЩУРА**
 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
 кафедра клінічної анатомії, анатомії і оперативної хірургії

Мікроелементи мають важливе значення в життєдіяльності людини, входячи до багатьох ферментативних систем та впливають на перебігання біохімічних процесів. Баланс мікроелементних систем організму може бути порушеним при недостатньому або надмірному надходженні зазначених сполук до організму, що є особливо критичним у періоди стрімкого розвитку, особливо під час вагітності. Проблема забруднення навколишнього середовища важкими металами (свинець, кадмій, ртуть) лишається актуальною на теперішній час. Потрапляючи до організму людини зазначені метали порушують баланс есенціальних мікроелементних систем. Якщо вплив солей кадмію на серцево-судинну систему у постнатальному періоді широко висвітлений у літературних даних, то вплив кадмію на загальний хід кардіогенезу є мало висвітленим, особливо щодо впливу форм кадмію, отриманих за допомогою нанотехнологічних методик. Пошук сполук, що можуть зменшувати токсичний вплив кадмію під час вагітності та бути використаними в якості профілактичних засобів є актуальною задачею сучасності.

Мета дослідження та завдання: експериментальне визначення впливу низьких доз кадмію цитрату (наноаквахелатна форма кадмію) та кадмію хлориду при ізольованому введенні та в комбінації з цитратами цинку та селену, композиту йод, сірка, селен на кардіогенез ембріонів при внутрішньошлунковому введенні самицям щура у продовж всього терміну вагітності.

Матеріали та методи: Експеримент проводився на молодих самицях білих щурів лінії Wistar. За допомогою методу піхвових мазків ми досліджували астральний цикл щурів для отримання самиць з датованим терміном вагітності. Самиць щурів з першого дня вагітності розподілили на 9 груп: Контрольна (тварини отримували $0,9\% \text{ NaCl}$); Кадмію хлориду (отримувана доза $1,0 \text{ мг/кг}$); Кадмію цитрату (отримувана доза $1,0 \text{ мг/кг}$); Кадмію хлориду та цитрату цинку (отримувані дози $1,0 \text{ мг/кг}$ та $1,5 \text{ мг/кг}$ відповідно); Кадмію цитрату та цитрату цинку (отримувані дози $1,0 \text{ мг/кг}$ та $1,5 \text{ мг/кг}$ відповідно); Кадмію хлориду та цитрату селену (отримувані дози $1,0 \text{ мг/кг}$ та $0,1 \text{ мг/кг}$ відповідно); Кадмію цитрату та цитрату селену (отримувані дози $1,0 \text{ мг/кг}$ та $0,1 \text{ мг/кг}$ відповідно); Кадмію хлориду та композитного розчину йод+сірка+селен (цитрати) - (отримувані дози $1,0 \text{ мг/кг}$ та $2,0 \text{ мг/кг}$ відповідно).

Згідно загальноприйнятій інструкції проведення експериментальних робіт, розчини вводили самицям ентерально через зонд один раз на добу, в один і той же час, з 1-го по 19-й день вагітності. На 13-й та 20-й день вагітності проводили оперативний забій. Щурят вилучали з матки, перевіряли на тест «живі-мертві», зважували, фотографували та фіксували у 10% розчині формаліну для подальших досліджень. Частина нефіксованих ембріонів заморожувалась для вимірювання вмісту металів (кадмію та цинку) в ембріональних пробах методом поліелементного аналізу шляхом атомної емісії з електродуговою атомізацією.

Після фіксації ембріонів щура 20-ї доби розвитку вимірювалась волога маса ембріонів, проводився розтин для отримання ізольованого серця та його маси. Також нами обраховувався кардіофетальний індекс (%), що представляв собою показник відношення маси серця до маси ембріону, помноженої на 100.

Результати: в групі ізольованого введення кадмію хлориду спостерігається найнижчий показник вологої ваги ембріонів $2,54 \pm 0,03 \text{ г}$, що є нижчим на 6,3% від групи контролю та 7,1% від групи кадмію цитрату ($p < 0,001$). Також мало місце достовірно збільшення маси серця у 1,51 рази у порівнянні з групою контролю та ізольованого впливу кад-