

О.І.Азаров, К.М. Руденко, І.О. Придиус, Г.М.Фролова  
**ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА  
 ЕМБРІОТОКСИЧНОСТІ НИЗЬКИХ ДОЗ СОЛЕЙ  
 КАДМІЮ В ЕКСПЕРИМЕНТІ У ЩУРІВ**

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

На сьогодні сполуки кадмію і свинцю є основною часткою важких металів, що формують екологічну кризу планети. Підвищення рівня антропогенного забруднення навколишнього середовища важкими металами, які є токсичними для всіх живих організмів є однією з важливих проблем сучасності. Потрапляючи в клітини, важкі метали реагують з функціональними групами білків (утворення металотіонінів), що може бути пов'язано з механізмами детоксикації, але разом з тим призводить до численних порушень метаболізму і лежить в основі їх високої токсичності.

Обмін кадмію в організмі характеризується відсутністю ефективного механізму гомеостатичного контролю; тривалим накопиченням в організмі. На затримку кадмію в організмі впливає вік людини: у дітей і підлітків ступінь його всмоктування в 5 разів вище, ніж у дорослих. Виявити вплив солей кадмію при введенні у різних дозах на загальний хід ембріогенезу – задача актуальна та малодосліджена, а висвітлені результати досліджень є суперечливими та не стосуються впливу низьких доз кадмію на розвиток ембріона.

**Мета дослідження:** експериментально визначити вплив низьких доз цитрату кадмію та хлориду кадмію на загальний хід ембріогенезу щурів при внутрішньошлунковому введенні вагітним самицям впродовж всього періоду вагітності. Визначити вміст кадмію в нирках ембріонів щура методом поліелементного аналізу.

**Матеріали та методи.** Експериментальні дослідження були проведені на молодих самицях щурів лінії Wistar (розплідник «Далі 2000», м.Київ). Досліджувані речовини: цитрат кадмію - наноаквахелатна форма та хлорид кадмію – розчин (іонна форма). Згідно загальноприйнятим інструкціям проведення експериментальних ембріональних досліджень, розчини кадмію цитрату та кадмію хлориду вводили самицям ентерально щоденно через зонд, в один і той же час, з 1-го дня вагітності; на 13-й та 20-й день вагітності проводили оперативний забій. Самиць щурів з датованим терміном вагітності розподілили на 3 групи, перша – контрольна, друга – введення хлориду кадмію в дозі 1,0 мг/кг маси тіла самиці, третя – введення цитрату кадмію в дозі 1,0 мг/кг. Для проведення досліджень обрано низьку дозу солей кадмію, яка може бути співставлена з реальною концентрацією в добових раціонах жінок промислового регіону.

Для визначення ембріотоксичності досліджуваних сполук обраховували наступні показники: загальна ембріональна смертність; предімплантаційна смертність; постімплантаційна смертність; кількість плодів в посліді на 1 самку. Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики. Оцінку вірогідності статистичних досліджень проводили за допомогою t-критерію Ст'юдента.

Частина ембріонів заморожувалась для вимірювання вмісту металів (кадмію та цинку) в ембріональних пробах методом поліелементного аналізу. Поліелементний аналіз ембріонального матеріалу методом атомної емісії з електродовою 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 проводилися відповідно до ГОСТ 30823-2002.

Дослідження виконувались у відповідності до принципів Хельсінкської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (2000р.), Конвенції Ради Європи у правах людини та біомедицини (1997р.), «Загальним етичним принципам експериментів над твари-

нами», що затверджені І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001р.).

**Результати дослідження.** Обраховання результатів проведеного експерименту показало, що в групах впливу цитратом кадмію та хлоридом кадмію спостерігалось зменшення кількості ембріонів на обох термінах вагітності та збільшення загальної ембріональної смертності. Такі дані свідчать про ембріотоксичний вплив низьких доз солей кадмію на ембріон щура при внутрішньошлунковому введенні самиці впродовж всього процесу ембріогенезу, хоча ступінь ембріотоксичності в дослідних групах був різний.

Середні показники кількості ембріонів на 13-ту добу ембріогенезу при впливі кадмію хлориду достовірно знижуються у порівнянні до контрольної групи на 14,5 % ( $p \leq 0,001$ ), а на 20 добу вже на 18,4% ( $p \leq 0,001$ ), що є логічним, бо вплив негативного чинника продовжується, інтоксикація самиці і ембріонів опосередковано продовжується також. При цьому середній показник кількості жовтих тіл вагітності в яєчниках самиць не має достовірної різниці в усіх трьох групах, що не суперечить літературним науковим даним.

В групі впливу цитратом кадмію показники кількості ембріонів на 1 самицю були недостовірно вищими у порівнянні до групи впливу хлоридом кадмію, але нижчими за контроль ( $p \leq 0,05$ ) як на 13-ту так і на 20-ту добу розвитку. На 13-й добі кількісний показник знижувався у порівнянні до контролю 9,3%, а на 20-й добі на 7,9%, тобто, за даним показником цитрат кадмію проявляє менші ембріотоксичні властивості у порівнянні до хлориду кадмію.

Наступним важливим показником ембріотоксичності є загальна ембріональна смертність, що обраховувалась за кількістю ембріонів в посліді, кількістю резорбцій та кількістю жовтих тіл вагітності в яєчниках самиць. Найвиразніші зміни спостерігалися нами в показниках загальної ембріональної смертності, які зростали від  $0,05 \pm 0,02$  (на обох термінах вагітності) в контрольній групі до  $0,22 \pm 0,02$  (13-та доба) та  $0,25 \pm 0,02$  (20-та доба) при впливі хлоридом кадмію, а в групі впливу цитратом кадмію показник складав  $0,14 \pm 0,02$  та  $0,13 \pm 0,02$  відповідно, що свідчить про менший рівень токсичності цитрату кадмію.

Зростання показників загальної ембріональної смертності в експериментальних групах наприкінці ембріогенезу є логічним і пояснюється продовженням введення вагітним самицям дестабілізуючого фактору. Зниження даного показника ембріогенезу відбувалось завдяки зростанню як доімплантаційної так і післяімплантаційної ембріональної смерті. Доімплантаційна смертність розраховувалась з різниці між кількістю жовтих тіл вагітності в яєчниках самиць та міст імплантації ембріонів в маткових трубах самиць, в контролі такий показник дорівнював  $0,04 \pm 0,02$  на 13 добу та  $0,02 \pm 0,02$  на 20-ту. Такі дані не суперечать літературним даним і є нормою. Експериментально доведено, що енергетично для самиці щура більш «вигідно» абортувати плоди в початковий період вагітності, ніж в період інтенсивного органогенезу, що знайшло підтвердження і в наших дослідженнях по вивченню ембріотоксичності металів. Зростання доімплантаційної смертності найвищим було в групі впливу хлориду кадмію і становило  $0,13 \pm 0,03$  (13-та доба) та зростало до  $0,14 \pm 0,03$  на 20-ту добу. В групі впливу цитратом кадмію даний показник становив  $0,08 \pm 0,02$  та  $0,06 \pm 0,02$  відповідно, тобто був достовірно нижчий за показник групи впливу хлоридом кадмію ( $p \leq 0,05$ ).

При впливі солями кадмію збільшувалась також і післяімплантаційна смертність у експериментальних тварин. Аналіз отриманих результатів довів, що найвищий рівень даного показника як на 13-й так і на 20-й добі визначався також в групі впливу хлоридом кадмію і перевищував контрольні значення більше як у 6 разів. В групі впливу цитратом кадмію післяімплантаційна смертність була достовірно вищою за контрольні значення, але нижчою у порівнянні до групи впливу хлоридом кадмію. Саме показники доімплантаційної та післяімплантаційної смертності ембріонів сфор-

мували динаміку показників загальної ембріональної смертності в дослідних групах.

Порівнюючи між собою результати впливу хлоридом та цитратом кадмію слід зазначити, що обрахування усіх показників довело більш виражений ембріотоксичний ефект хлориду кадмію в порівнянні до цитрату кадмію при ентеральному введенні в зазначеній дозі в експерименті на щурах.

Поліелементний аналіз за методом атомної емісії з електродуговою атомізацією виявив, що вміст кадмію в нирках ембріонів 20-ї доби розвитку в контрольній групі складав 0,0017мкг/г, а в групі введення кадмію хлориду цей показник в3,4 рази перевищував контрольні значення і дорівнював 0,0059мкг/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. Такі дані не суперечать дослідженням останніх років відносно здатності сполук кадмію проходити плацентарний бар'єр і накопичуватись в органах ембріонів та плодів. Зміна вмісту кадмію в тканинах нирок ембріона призводила до перерозподілу вмісту есенціального металу – цинку. Якщо в контролі рівень цинку визначався 12,77 мкг/г, то введення хлориду кадмію змінювало вміст цинку в сторону збільшення і цей показник дорівнював 23,56мкг/г, тобто збільшувався майже вдвічі. Введення кадмію цитрату призводило до накопичення кадмію в нирках до 0,0084 мкг/г, що майже в 5 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 нирках. При цьому рівень цинку був нижчий за контрольні значення і дорівнював 10,62мкг/г. Отримані результати не суперечать визначеним тенденціям порушень мікроелементного балансу в організмі.

Таким чином, аналіз та обрахування отриманих результатів виявило різний ступінь ембріотоксичності хлориду кадмію та цитрату кадмію при введенні досліджуваних речовин в однакових дозах в експериментах на щурах. Використання поліелементного аналізу довело, що накопичення в тканинах ембріону кадмію при введенні солей кадмію відрізняється, цитрат кадмію (наноаквахелатна форма) минає плацентарний бар'єр та затримується і накопичується в тканинах організму більше ніж іонна форма хлориду кадмію.

**Висновки.** Аналіз отриманих результатів показав, що ембріотоксичний ефект однакових доз солей кадмію при впливі впродовж всього ембріогенезу на вагітну самицю досить різний. Ембріотоксичність хлориду кадмію достовірно більша за такий показник цитрату кадмію, що проявляється в зниженні кількості живих плодів як на 13-й так і на 20-й добі вагітності та в збільшенні загальної ембріональної смертності за рахунок переважної смертності ембріонів в післяімплантаційний період.

Накопичення кадмію в нирках 20-ти денних ембріонів більше відбувається при впливі цитрату кадмію.

Д.В.Білишко, К.О.Руденко, Р.К.Мальчугін  
**ВПЛИВ ЦИТРАТУ СЕЛЕНУ ТА ЦИТРАТУ ГЕРМАНІЮ  
 НА ЕМБРІОТОКСИЧНІСТЬ КАДМІЮ ПРИ  
 КОМБІНОВАНОМУ ВВЕДЕННІ У ЩУРІВ**

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

Проблема мікроелементозів на сьогодні є надзвичайно актуальною в усіх країнах світу, її розв'язання, за визначенням ВООЗ, є головним завданням у забезпеченні здоров'я населення Землі в XXI ст. Розроблення нових засобів для корекції та лікування мікроелементного дисбалансу стримується недостатністю знань про особливості обміну мікроелементів в організмі здорових людей та норми добо-

вої потреби в них в умовах підвищеного техногенного навантаження, а також даних щодо балансу, форм і видів взаємодії мікроелементів та ультрамікроелементів у разі їх одночасного надходження.

**Метою дослідження** було експериментальне визначення впливу низьких доз солей кадмію на загальний хід ембріогенезу щурів при ізольованому введенні та в комбінації з цитратом германію/цитратом селену.

Експериментальні дослідження були проведені на молодих самицях щурів лінії Wistar в віварії ДЗ «ДМА». Всі щури були розділені на 7 груп: окрім контрольної, були 2 групи ізольованого впливу кадмію хлориду у дозі 1,0 мг/кг та цитрату кадмію у дозі 1,0 мг/кг. Чотири групи комбінованого введення та солей кадмію з цитратом селену (0,1мг/кг) та цитратом германію (0,1 мг/кг). Оперативне вилучення ембріонів проводили на 13-й та 20-й добі ембріонального розвитку.

Про можливу негативну дію досліджуваної речовини на ембріональний розвиток судили за здатністю підвищувати рівень ембріональної смертності (ембріолетальний ефект), який оцінювали за показниками кількості ембріонів, кількості жовтих тіл вагітності яєчників самиць, маси тіла ембріона, його відповідності стадії розвитку за загальноприйнятими критеріями ембріонального розвитку щурів та показниками ембріональної смертності. Оцінку вірогідності статистичних досліджень проводили за допомогою t-критерію Ст'юдента.

**Результати дослідження.** В експериментальних групах всі самиці вижили, а ембріони відповідали стандартним критеріям ембріонального розвитку щура. Нами не виявлено формування зовнішніх каліцтв, тобто тератогенного ефекту агенти впливу в зазначених дозах та способу введення не мають. Обрахування середніх показників ембріогенезу продемонструвало, що в групах ізольованого впливу цитрату кадмію /хлориду кадмію спостерігалось достовірне зменшення кількості ембріонів на обох термінах вагітності та збільшення загальної ембріональної смертності.

Аналіз отриманих результатів продемонстрував, що на 13-ту добу ембріогенезу найменший показник середніх значень кількості живих ембріонів на 1 самицю спостерігався в групі ізольованого впливу хлоридом кадмію і дорівнював 8,13±0,31 та на 20-й добі показник зменшувався до 7,62±0,34, що пояснюється продовженням впливу дестабілізуючого фактора. В дослідній групі ізольованого впливу цитрату кадмію кількість живих плодів також знижувалась в наступному порядку: 13 доба вагітності - 8,38±0,19, а 20 доба вагітності - 8,50±0,34. Тобто за даним показником цитрат кадмію є менш токсичною речовиною по порівнянні до хлориду кадмію.

В групах комбінованого введення солей кадмію з цитратами селену та германію кількість ембріонів в посліді щурів підвищувалась, що свідчить про модифікуючий вплив цитратів металів на ембріотоксичність сполук кадмію в експерименті.

В групах комбінованого впливу хлоридом кадмію з цитратами селену та германію, найвищий показник кількості ембріонів визначався в групі з цитратом германію, який на 20-ту добу навіть недостовірно перевищував показники контрольної групи (9,38±0,20), що розцінювалось нами як біоантагоністична дія цитрату германію на токсичність хлориду кадмію. Показники в групі з цитратом селену теж виявились досить високими, але мали особливості. Так на 13-й добі в цій групі кількість ембріонів дорівнювала 9,13±0,19, що недостовірно перевищувало контрольні показники, але на 20-й добі показник був нижчий за контроль і дорівнював 9,25±0,27 (в контролі 9,37±0,20). Загалом в групах комбінації введення хлориду кадмію та цитратів металів визначається достовірне збільшення кількості ембріонів у порівнянні до ізольованого впливу хлоридом кадмію.

В групах комбінованого введення цитрату кадмію з цитратами металів показники кількості ембріонів змінювались дещо інакше. Не дивлячись на те, що кількісні показники ембріонів в групах ізольованого введення цитрату