

examination. A ZEISS Axiocam ERc 5s light microscopy camera with a P95-C 1/2 «0.5x adapter connected to a ZEISS Primo Star microscope was used to obtain digital images and then calculate the dimensions of the structures. To determine the possible nephrotoxic effect of the test agents on histological specimens, the average values were calculated according to the following data: renal mass (mg), $M \pm m$; the thickness of the renal cortex (μg), $M \pm m$; the thickness of the cerebral substance of the kidney (μg), $M \pm m$; diameter of the glomerulus of the nephron (μm), $M \pm m$; the area of the glomerulus of the nephron, (μm), $M \pm m$.

Analysis of the effect of cadmium salts on the development of the kidneys of 13-day-old embryos showed that, despite the same doses of cadmium chloride and cadmium citrate, the changes in nephrogenesis were clearly different. Exposure to cadmium chloride led to an increase in mesonephros and mesonephric duct, and exposure to cadmium citrate reduced the studied parameters. In the groups of combined administration of cadmium salts with iron, zinc and cerium citrates, the nephrotoxic manifestations of cadmium at this time were significantly reduced, which was manifested in the reproduction of mesonephros and duct thickness to sizes close to control values.

Examining the renal parenchymal zonation of 20-day-old embryos, we calculated the ratio of the cerebral cortex (thickness, μm) to the cortical to exclude errors associated with changes in weight in the experimental groups. It is proved that the increase in body weight in the group exposed to cadmium chloride was due to an increase in the thickness of the brain substance and the cortical layer of the kidney embryos, while when exposed to cadmium citrate, the thickness of the cortical part increased insignificantly compared to the control, and the thickness of the cerebral layer decreased insignificantly. The calculation of the above indicators in the form of the ratio of the thickness of the cerebral layer to the cortical is a clear proof of the degree of developmental disorders of the developing parenchyma of the developing kidneys. The calculation of this ratio in the control group is – 2.59, while the effect of cadmium chloride reduces the ratio to 2.21, although the weight of the kidney increases. At isolated introduction of cadmium citrate, despite decrease in average indicators of weight of body, the ratio is equal – 2.26, that is the indicator is closer to control values. Thus, the obtained indicators indicate a different degree of kidney damage when exposed to the same doses of different cadmium salts. The following dynamics of the ratio was determined in the groups of combined introduction of cadmium salts with citrates of the investigated metals. In the groups of combined administration with cadmium chloride, the highest degree of restoration of zonation of the embryonic kidney parenchyma was observed to 2.46 in the group with iron citrate, 2.42 – with cerium citrate and 2.37 with zinc citrate. That is, the highest compensatory qualities of nephrotoxicity of cadmium chloride has iron citrate when combined in an experiment on rats. In the groups of combined administration with cadmium citrate the closest to the control was the ratio of the layers of the renal parenchyma of 20-day-old embryos in the group with a combination of cerium citrate – 2.44, and in the groups with zinc citrate and iron citrate this figure reached 2.39. Despite the lower degree of nephrotoxicity of cadmium citrate, the level of compensatory reaction with the studied biometals was lower.

The effect of cadmium salts led to a decrease in the diameter of the renal corpuscle and the area of the cavity of the capsule of the nephrons, but the studied parameters of nephrogenesis determined a lower level of nephrotoxic cadmium citrate compared to cadmium chloride, despite the identity of the dose of exposure. In the groups of combined administration of cadmium with cerium, zinc and iron citrates, a decrease in the nephrotoxic effect of cadmium on the studied parameters was determined, which allows us to consider metal citrates as bioantagonists of cadmium in these doses in an experiment on rats.

Key words: rat embryo, kidney, cadmium, iron citrate, zinc citrate, cerium citrate.

*Рецензент – проф. Білаш С. М.
Стаття надійшла 17.12.2020 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2021-1-159-230-235

УДК 616.36-008:546.48:591.3

Нефьодова О. О., Білишко Д. В., Шевченко І. В., Гарець В. І., Острецова С. С., Гальперін О. І.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ХРОНІЧНОГО ВПЛИВУ СОЛЕЙ КАДМІЮ НА ГЕПАТОГЕНЕЗ ЩУРІВ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро)

elenanefedova1803@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана відповідно до теми «Морфофункціональні особливості органів і тканин під впливом зовнішніх та внутрішніх факторів», № державної реєстрації 0120U105219.

Вступ. Потужне антропогенне забруднення змінило основні процеси регулювання і метаболізму екосистем. Дуже важливою проблемою є те, що прогресуюче збільшення викидів екоотоксикантів значною мірою перевищує природні можливості навколишнього середовища до самоочищення. Забруднення навколишнього середовища важкими

металами носить антропогенний характер і обумовлено активною діяльністю людини. Діяльність промислових підприємств, що призводить до потужного викиду в навколишнє середовище важких металів, згодом призводить до осідання ксенобіотиків на поверхні землі, в безпосередній близькості від джерела забруднення [1, 2]. Внаслідок цього, концентрація металів на прилеглих територіях до промислових підприємств, значно перевищує гранично допустимі дози. Рівень їх високої токсичності залежить від того, що вони мають здатність накопичуватися в організмі, не піддаються хімічному розкладанню, втручаються

в метаболічні цикли, швидко змінюють свій хімічний стан при переході з одного середовища в інше, можуть призводити до дефіциту есенціальних елементів, замінюючи їх в металовмісних білках [3, 4, 5, 6, 7]. Мішенню токсичних ефектів важких металів в основному є серцево-судинна система, нирки і печінка. Дані стосовно біохімічних механізмів, які лежать в основі розвитку кадмієвої інтоксикації, є роздібненими і недостатніми, що не дозволяє створити сучасної концепції зміни морфогенезу та ембріогенезу при дії важких металів [8, 9, 10]. Збільшення частоти проявів токсичних ефектів важких металів на організм людини є причиною пошуку ефективних засобів профілактики патологічної дії ксенобіотиків.

Солі кадмію мають виражену ембріотоксичну та гепатотоксичну дію, ступінь прояву яких залежить від способу введення та дози кадмію [11, 12, 13]. У зв'язку різними шляхами отримання кадмієвої інтоксикації та терміном введення, результати експериментів з ембріотоксичності мають широкий діапазон розбіжностей та патологій. Робіт з впливу солей важких металів на морфофункціональний стан печінки дорослих тварин при різних способах та термінах введення є досить широке коло [14, 15, 16]. Але результатів впливу на ембріональну печінку при опосередкованій кадмієвій інтоксикації плоду через хронічний вплив важкими металами на вагітну самицю дуже мало, ці результати є протирічливими та не підлягають співставленню через різницю дози та способу і терміну введення. Недостатнім є і представлення результатів впливу солей кадмію з есенціальними мікроелементами, які використовуються у якості детоксикантів важких металів.

Метою експериментального дослідження було визначення морфогенетичних закономірностей формування ефектів хронічного ізольованого впливу хлориду/цитрату кадмію та комбінованої дії солей кадмію з цитратами германію/селену на розвиток печінки щурів.

Об'єкт і методи дослідження. Для моделювання впливу і токсичної дії експозиції кадмію ми впродовж всієї вагітності самицям щурів лінії Wistar щодня per os через зонд вводили хлорид або цитрат кадмію ізольовано в однаковій дозі (1,0 мг/кг). В групах комбінованого впливу з солями кадмію вводили також цитрати селену та германію доз, що наближаються до тих, які можуть надходити в організм із навколишнього середовища, забезпечили повноцінний харчовий раціон, воду для пиття і ретельний догляд. Введення досліджуваних розчинів проводили з першого до останнього дня вагітності щоденно в один і той же час доби (з 10 до 12 години). На 13-й та 20-й день вагітності проводили оперативний забій. Щурят вилучали з матки, перевіряли на тест «живі-мертві», зважували, протоколювали та фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну для подальшого гістологічного дослідження печінки. Всі щури були розділені на 7 груп: 1 група – контрольна ($n_{\text{ембріонів}}=145$). 2 група – тварини, яким вводили розчин хлориду кадмію у дозі 1,0 мг/кг ($n_{\text{ембріонів}}=126$). 3 група – тварини, яким вводили розчин цитрату кадмію у дозі 1,0 мг/кг ($n_{\text{ембріонів}}=135$). 4 група – тварини, яким вводили розчин хлориду кадмію у дозі 1,0 мг/кг та розчин цитрату селену у дозі 0,1 мг/кг ($n_{\text{ембріонів}}=147$). 5 група – тварини, яким вводили розчин цитрату кадмію у дозі

1,0 мг/кг та розчин цитрату селену у дозі 0,1 мг/кг ($n_{\text{ембріонів}}=129$). 6 група – тварини, яким вводили розчин хлориду кадмію у дозі 1,0 мг/кг та розчин цитрату германію у дозі 0,1 мг/кг ($n_{\text{ембріонів}}=147$). 7 група – тварини, яким вводили розчин цитрату кадмію у дозі 1,0 мг/кг та розчин цитрату германію у дозі 0,1 мг/кг ($n_{\text{ембріонів}}=135$).

Ембріони 13-ї доби фіксувалися цілими та в подальшому з них виготовляли гістологічні зрізи, а у ембріонів 20-ї доби розвитку вилучали печінку, визначали її масу ($M \pm m$) та робили серійні гістологічні зрізи для співставлення морфологічних змін паренхіми печінки. В кожній групі були самиці, що народжували щурят, яких оперативно забивали на 10-ту добу постнатального розвитку для дослідження печінки.

Для 20-тиденних плодів щура проводилось також обробування наступних морфометричних параметрів:

- вагові показники ембріона в цілому (волога вага) (мг), $M \pm m$;
- вагові показники ізольованої печінки ембріона (волога вага) (мг), $M \pm m$;
- гепатофетальний індекс (%), $M \pm m$, який розраховувався нами – за формулою:

$$\text{ГФІ} = \frac{m}{M} \times 100\%$$

де ГФІ – гепатофетальний індекс; m – маса печінки ембріону (мг); M – маса ембріона щура (мг).

Для отримання цифрових зображень з подальшим обчисленням розмірів структур паренхіми печінки використовувалася камера для світлової мікроскопії ZEISS AxioCam ERc 5s з адаптером P95-C 1/2» 0,5x, приєднана до мікроскопу Primo Star компанії ZEISS.

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням програми «Microsoft Excel». Оцінку вірогідності статистичних досліджень проводили за допомогою t-критерію Ст'юдента, відмінності між групами вважалися достовірними при значенні $p < 0,05$.

Експериментальні дослідження було проведено з дотриманням вимог гуманного ставлення до піддослідних тварин, регламентованих Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.) та Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.).

Результати дослідження та їх обговорення. Печінка – це паренхіматозний часточковий орган, її строма представлена оболонкою із щільної волокнистої сполучної тканини, яка зростається з вісцеральним листком очеревини; прошарками сполучної тканини, які ділять орган на часточки. Всередині часточки строма представлена ретикулярними волокнами, що лежать між гемокапілярами і печінковими балками. У щура як і у людини, в нормі міждолькова сполучна тканина виражена слабо, в результаті чого часточки визначаються нечітко. При ураженні печінки, таких як запалення, цироз, інтоксикація, відбувається потовщення сполучнотканинних трабекул з од-

ночасним руйнуванням значної частини гепатоцитів і їх зміненою регенерацією.

Ембріональна печінка розвивається з дна передньої кишки утворенням ентодермального печінкового дивертикулу, від якого відокремлюються у вентральному та краніальному напрямку клітинні тяжі. Формування закладки печінки у ембріонів щура починається на самих ранніх етапах ембріогенезу з 6-7 дня разом з закладкою серця ембріона у верхній частині грудного відділу. Ці дві закладки формують печінково-серцевий бугор на передній (вентральній) стінці, який добре визначається у ембріона. Розвиток серця швидко випереджає формування печінки у зв'язку з більшим функціональним навантаженням, а закладки цих органів починають зміщуватись каудально. На 13-ту добу ембріогенезу щура печінка займає вже вентральне положення і складається з окремих печінкових часток, які добре помітні на гістологічних зрізах. Слід зауважити, що печінка щура відрізняється від печінки людини не лише відсутністю жовчного міхура, а й тим морфологічним фактом, що частки печінки не зростаються в єдину структуру, а залишаються окремими і з'єднуються лише коло воріт печінки. На 13-ту добу ембріогенезу на гістологічних препаратах всі частки печінки вже розділені між собою. На цей період розвитку печінка виконує також функції кровотворного органу і паренхіма її містить велику кількість гемопоетичних клітин. На цей термін ембріогенезу щура в наших дослідженнях визначалась досить розвинена ембріональна печінка, що була сформована з печінкових балок, мала добру васкуляризацію, печінкові балки розміщуються досить пухко, між ними знаходиться сполучна тканина та судинні синусоїди.

При впливі хлоридом кадмію визначались на гістологічному рівні зміни будови печінки: паренхіма була більш щільною, містила острівці сполучної тканини, сполучнотканинна капсула мала фрагментарну розшарованість. Визначались і зміни в судинах печінки: синусоїди мали локальні розширення та звивистий характер, в них відмічався високий рівень кровонаповнення. Печінка була збільшена, добре визначався розподіл органу на частки. При впливі цитратом кадмію печінкові балки були потовщені, синусоїди мали високий рівень кровонаповнення, в периферичних ділянках визначались локації сполуч-

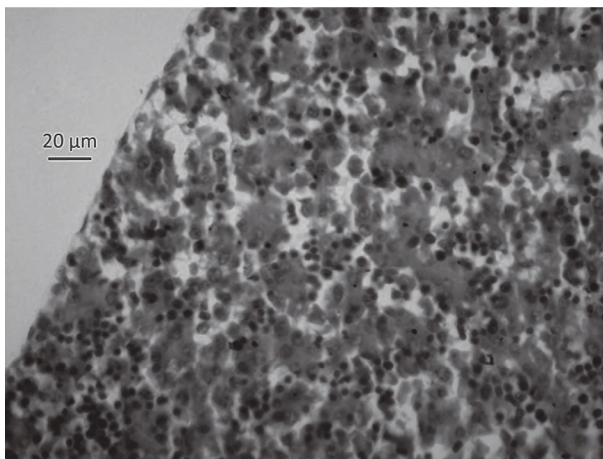


Рисунок 1 – Гістологічний зріз крайової частини печінки ембріона щура 20-ї доби контрольної групи. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. 36.10x40.

ної тканини та часткове розшарування капсули печінки. Топографія органа не була змінена, розподіл на частки печінки відбувався відповідно до норми.

На 20-ту добу ембріонального розвитку для дослідження вилучались печінки у фіксованих ембріонів для виготовлення гістологічних препаратів. На даному терміні розвитку печінка займає весь верхній поверх черевної порожнини ембріону у зв'язку з тим, що вона виконує тимчасову кровотворну функцію. В усіх групах впливу ембріональна печінка була сформована відповідно до контролю, складалась з 4 часток, які об'єднувались біля воріт печінки. Залога мала 2 поверхні: зовнішню діафрагмальну опуклу та внутрішню та увігнуту вісцеральну, на якій чітковизначались западини від прилягання внутрішніх органів. Дослідження вагових показників печінки на 20-ту добу ембріогенезу показали зміни у порівнянні до контрольних значень. В токсикологічних дослідженнях, як і в ембріологічних, ступінь потерпання органу від впливу ксенобіотиків визначається обрахуванням індексу органа, тобто співвідношення маси органа до маси тіла. Аби виключити похибку у динаміці змін вагових показників маси ембріона та маси печінки, нами розраховувався гепатофетальний індекс (ГФІ), тобто співвідношення вологої маси печінки до вологої маси фіксованого ембріону. Середня маса фетальної печінки в контрольній групі становила $0,29 \pm 0,03$ г, а ГФІ дорівнював $0,082 \pm 0,011$. При впливі хлоридом кадмію середній показник маси печінки зростав недостовірно відносно контролю – $0,30 \pm 0,01$ г, але ембріони мали зменшений середній показник маси тіла і ГФІ ($0,096 \pm 0,002$) збільшувався на 11,6%, ця різниця була достовірною ($p < 0,05$). У групі впливу цитратом кадмію волога вага печінки на цей термін розвитку зменшувалась у порівнянні і до контролю, і до групи впливу хлоридом кадмію та становила $0,26 \pm 0,02$ г. Але зниження вагових показників самих ембріонів продемонструвало гепатофетальний індекс по групі $0,085 \pm 0,003$, тобто індекс не мав достовірної різниці з контролем. Таким чином, порівнюючи масометричні показники ембріонів та печінки на 20-ту добу ембріогенезу, можна зробити висновок, що найбільше потерпають від впливу кадмію ембріони і розвиток печінки в групі впливу хлориду кадмію. В групі введення хлориду кадмію з цитратом селену ГФІ добігав $0,087 \pm 0,003$, а при комбінації з германієм ГФІ дорівнював $0,091 \pm 0,008$. Таким чином, в групах комбінованого введення кадмію з цитратом селену/цитратом германію показник ГФІ наближався до контрольних значень.

В наших гістологічних дослідженнях на 20-ту добу ембріогенезу щура паренхіма печінки в контролі представлена печінковими балками, що формуються, печінкові часточки ще не сформовані, ззовні печінка вкрита 2 шарами сполучної тканини, що утворюють капсулу органа (**рис.1**).

На даному терміні гепатогенезу мезотелій серозної оболонки та фіброзна оболонка в контрольній групі предсталені 2 шарами клітин, які щільно прилягають до паренхіми, а зовнішня межава печінкова пластинка не визначається (**рис.1**). Тобто, наприкінці ембріогенезу печінка не є повністю сформованим органом, часточки в ній не виявляються, сполучна тканина не має оформленого для дифінітивного органу вигляду, а остаточне формування відбувається

після народження щурят. При впливі хлоридом кадмію наприкінці ембріонального розвитку в печінці виявлялись порушення формоутворюючих процесів фіброзної оболонки печінки у вигляді розпушених або розшарованих сполучнотканинних волокон. Гепатоцити зовнішньої межевої печінкової пластинки утворювали локальні потовщення, що свідчить про високу регенеративну активність означених ділянок, а паренхіма печінки мала високу долю сполучних елементів при зниженні васкуляризації.

Вплив цитрату кадмію на гепатогенез на 20-й добі визначався гістологічно в наступних змінах.: капсула печінки ембріонів не мала розшарувань, що спостерігались в групі впливу хлоридом кадмію, але мезотелій серозної оболонки складався з пухко розташованих клітин, що свідчить про відставання органогенезу під дією досліджуваного чинника. Паренхіма органу мала високий рівень кровонаповнення без змін формоутворюючих процесів печінкових балок і гепатоцитів. При комбінованому введенні цитрату кадмію з цитратами германію/селену не визначалось порушень з боку судинної системи, що ми розцінюємо як їх модифікуючий вплив на гепатотоксичність кадмію.

У зв'язку з постнатальним кінцевим органогенезом печінки, наступним часовим пунктом досліджень був термін 10-та доба після народження щурят. Тобто, ми мали змогу оцінити віддалені результати впливу солей кадмію на органогенез після припинення впливу. Даний термін обрано не випадково. Саме в цей час печінка має дефінітивну гістологічну будову і морфологічну функцію травної залози. На 10-ту добу постнатального розвитку щура паренхіма печінки представлена сукупністю гепатоцитів, які формують класичну печінкову часточку, тобто – структурно функціональну одиницю печінки. У центрі часточки лежить центральна вена без'язового типу, а основу часточки складають пластинки гепатоцитів (рис.2). Кожна пластинка утворена рядом гепатоцитів, по периферії часточки знаходяться портальні зони – триади, до складу яких входять міждолькові артерія, вена і жовчний протік, а також лімфосудини і нервові волокна. Пластинки багаторазово анастомозують одна з одною і радіально сходяться до центру часточки. Між сусідніми пластинками гепатоцитів знаходяться синусоїдні капіляри. Пластинчаста будова часточки може порушуватися і навіть повністю змінюватися при цирозах, дистрофії печінки і хронічних гепатитах.

Печінкові часточки щура не мають чітко окресленої межі сполучною тканиною, тому визначити площу часточки шляхом обрахунку було неможливо. Окрім печінкової часточки на гістологічних зрізах печінки виділяють також портальні часточки. Це умовні трикутники, верхівки яких розташовані по центру трьох найближчих центральних вен печінкових часточок. Ми проводили заміри діаметру центральної вени печінкової часточки та довжини сторін трикутників портальних часточок для порівняння впливу солей кадмію на формоутворюючі процеси печінки щурів. В контролі на 10-ту добу постнатального розвитку щура показник середніх значень довжини сторони портальної часточки визначався на рівні $298,42 \pm 13,41$ мкм, а діаметр центральної вени – $42,10 \pm 1,57$ мкм.

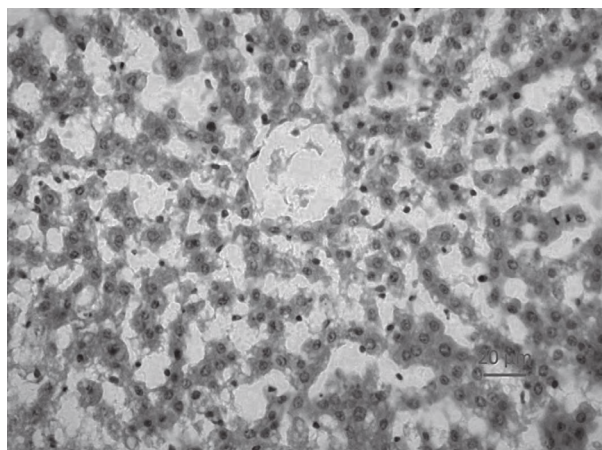


Рисунок 2 – Гістологічний зріз печінкової часточки паренхіми печінки щура 10-ї доби постнатального розвитку групи впливу хлоридом кадмію. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. 36.10x40.

В групах впливу хлоридом кадмію досліджувані показники гепатогенезу продемонстрували відмінності у сторону збільшення. Діаметр центральної вени печінкової часточки достовірно збільшувався ($p < 0,05$) у порівнянні до контрольних значень на $23,15\%$ і становив $51,85 \pm 2,57$ мкм, а сторона портальної часточки збільшувалась в середньому на $37,29\%$ – $409,69 \pm 13,62$ мкм. Така різниця мала високий рівень достовірності, а саме ($p < 0,001$) у порівнянні до контролю (рис. 3).

Слід зауважити, що в периферійній зоні часток печінки нами у $14,4\%$ зустрічались печінкові часточки, що мали невеликий розмір та малий діаметр центральної вени. При цьому вони зберігали нормальну морфологічну будову, були утворені печінковими балками та внутрішньо-часточковими синусоїдними капілярами. Балочна структура печінкових часточок збережена.

В групах одночасного введення хлориду кадмію з цитратом селену/цитратом германію печінкові часточки не мали виразних розбіжностей в досліджуваних показниках, наближаючись до контролю.

Морфометричні показники паренхіми печінки щурів 10-ї доби життя після впливу цитратом кадмію продемонстрували неочікуваний напрям змін у по-

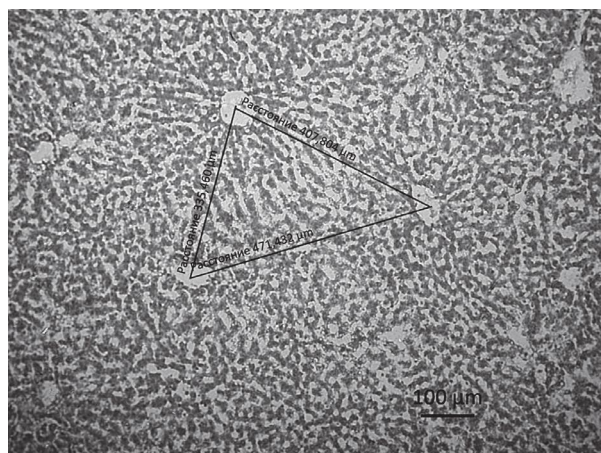


Рисунок 3 – Гістологічний зріз паренхіми печінки щура 10-ї доби постнатального розвитку групи впливу хлоридом кадмію. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. 36.10x10. Портальна часточка паренхіми печінки (червоний трикутник з числовими даними).

рівнянні до контролю та групи впливу хлоридом кадмію. Середній показник довжини стінки порталної часточки не мав достовірної різниці з контролем і дорівнював $308,21 \pm 16,12$ мкм, але діаметр центральної вени печінкової часточки збільшувався майже вдвічі (на 98,3%) і становив $83,49 \pm 3,56$ мкм. Таким чином, вплив цитрату кадмію мав виражену відповідь з боку судин печінки. Порушувалась і будова самої печінкової часточки, а саме: більшість печінкових балок зливались і змінювали радіальний хід в структурі часточки. Сама паренхіма печінки була ущільнена, з великою кількістю стромальних компонентів, що мали локальне розшарування. В групах комбінованого введення цитрату кадмію з цитратом селену або цитратом германію будова печінкової часточки не порушувалась, а реакція з боку центральної вени не була такою вираженою, що свідчить про їх модифікуючий вплив на гепатотоксичність кадмію.

Таким чином, хронічний вплив солями кадмію в дозі 1,0 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні вагітним самицям призводить до впливу на гепатогенез ембріонів на всіх термінах розвитку. Цитрат селену та цитрат германію в досліджуваних дозах знижують гепатотоксичну дію солей кадмію і можуть розглядатися як біоантогоністи токсичних властивостей хлориду кадмію та цитрату кадмію.

Висновки.

1. На 13-ту добу ембріогенезу щура в групі впливу хлоридом кадмію на гістологічному рівні визначались зміни будови печінки, до яких належать: ущільнення паренхіми, розростання сполучної тканини, розшарованість сполучнотканинної капсули, синусоїди мали локальні розширення з високим рівнем кровонаповнення. При впливі цитратом кадмію спостерігалось потовщення печінкових балок та часткове

розшарування капсули печінки. Топографія органа не була змінена, розподіл на частки печінки відбувався відповідно до норми.

2. На 20-ту добу ембріогенезу щура при впливі хлоридом кадмію гепатофетальний індекс (ГФІ) збільшувався на 11,6% у порівнянні до контрольної групи, а вплив цитратом кадмію не призводив до достовірної різниці з контролем. Таким чином, порівняння масометричних показників ембріонів та печінки на 20-ту добу ембріогенезу довело, що найбільше потерпають від впливу кадмію ембріони і розвиток печінки в групі впливу хлориду кадмію. В групах комбінованого введення солей кадмію з цитратами германію та селену ГФІ не мав достовірної різниці з контролем.

3. Дослідження показників середніх значень довжини сторони порталної часточки та діаметру центральної вени на 10-ту добу постнатального розвитку щурів виявило, що вплив хлоридом кадмію збільшував діаметр центральної вени у порівнянні до контрольних значень на 23,15%, а сторона порталної часточки збільшувалась в середньому на 37,29%. Вплив цитратом кадмію не призводив до змін в розмірах порталної часточки печінки, але діаметр центральної вени печінкової часточки збільшувався майже вдвічі (98,3%). Таким чином, вплив цитрату кадмію мав виражену відповідь з боку розвитку судин паренхіми печінки. При комбінованому впливі кадмію з цитратами селену/германію визначалась модифікуюча дія цитратів на морфогенез печінки щура.

Перспективи подальших досліджень. Планується провести імуногістохімічне дослідження печінки дослідних груп для визначення рівню порушень базових гістогенетичних процесів.

Література

- Bolshoy DV, Pykhteyeva YG, Shafran LM. Tyazhelye metally – izvechnaya problema toksikologii. Sbornik nauchnykh trudov k 75-letiyu NII sanitarii i gigiyeny. Zdorov'ye i okruzhayushchaya sreda; Minsk, 2002 s. 116-121. [in Russian].
- Trakhtenberg IM, Kolesnikov SV, Lukovenko VP. Tyazhelye metally vo vneshney srede. Sovremennyye gigiyenicheskiye i toksikologicheskiye aspekty. Minsk; 1994. 123 s. [in Russian].
- Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The Effects of Cadmium Toxicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17:3782. doi:10.3390/ijerph17113782.
- Dai S, Yin Z, Yuan G, Lu H, Jia R, Xu J. Quantification of metallothionein in the liver and kidney of rats by subchronic lead and cadmium in combination. *Environmental toxicology and pharmacology journal*. 2013;36(3):1207—1216.
- Foulkes EC. *Metallothionein* and glutathione as determinants of cellular retention and extrusion of Cd and Hg. *Life Sci*. 1993;52:1617—1620.
- Goering PL, Waalkes MP, Klaassen CD. Toxicology of the cadmium. *Biochemical Aspects. Handbook of Experiment Pharmacology*. 1995;115:189—214.
- Klaassen CD, Liu J, Diwan BA. Metallothionein protection of cadmium toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2009;238(3):215—220.
- Salomeina NV, Mashak SV, D'yakon VV, Kolmakova OA, Okhotina AA. Morfologicheskiye izmeneniya pecheni beremennykh krysov pri vvedenii razlichnykh doz kadmiya. *Journal of Siberian medical sciences*. 2015;3:148-155. [in Russian].
- Metwally E, Negm F, El-din R, Nabil E. Anatomical and Histological Study of the Effect of Lead on Hepatocytes in Albino Rats. *International Journal of Biomedical Materials Research*. 2015;3:34—45.
- Vylegzhanina TA. Vliyaniye atsetata svintsya na razvitiye pecheni krysov. Originalnyye nauchnyye publikatsii. 2015;7:44—48. [in Russian].
- Nefodov OO, Bilyshko DV, Zemlyanny OA, Shatorna VF, Demydenko YUV, Malchuhin RK, et al. Modyfikuyuchy vplyv tsytratu selenu ta tsytratu hermaniyu na embriotoksychnist soley kadmiyu pry kombinovanomu vvedenni u shchuriv. *Ukrayinskyy zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*. 2019;4(20):45-50. [in Ukrainian].
- Harets VI, Belska YUO, Shatorna VF. Morfolohichnyy stan fetalnoyi pechinky pid vplyvom tsytrativ sribla ta zolota na tli svyntsevoyi intoksykatsiyi. *Medychni perspektivy*. 2016;21(2):9-13. [in Ukrainian].
- Wang J, Zhu H, Liu X, Liu Z. Oxidative stress and Ca (2+) signals involved on cadmium-induced apoptosis in rat hepatocyte. *Biological Trace Element Research*. 2014;161(2):180—189.
- Salomeina NV, Mashak SV. Strukturnyye osnovy materinsko-plodovoykh otnosheniy pri khimicheskoy vozdeystvii v embriogeneze. *Meditsina i obrazov v Sibiri*. 2012;1:10—15. [in Russian].
- Gutnikova AR, Baybekov IM, Ashurova DD, Saidkhanov BA, Makhmudov KO. Vozmozhnost vosstanovleniya struktury pecheni pri intoksykatsiyi solyami tyazhelykh metallov. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2012;6:32-35. [in Russian].
- Belska YUO. Osoblyvosti morfolohiyi fetalnoyi pechinky pid vplyvom atsetatu svyntsyu ta za umov korektsiyi mikroelementamy. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2016;2(128):327-330. [in Ukrainian].

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ХРОНІЧНОГО ВПЛИВУ СОЛЕЙ КАДМІЮ НА ГЕПАТОГЕНЕЗ ЩУРІВ

Нефьодова О. О., Білишко Д. В., Шевченко І. В., Гарець В. І., Острецова С. С., Гальперін О. І.

Резюме. Метою експериментального дослідження було визначення морфогенетичних закономірностей формування ефектів від хронічного ізольованого впливу хлориду/цитрату кадмію та комбінованої дії солей кадмію з цитратами германію/селену на розвиток печінки щурів.

Для моделювання впливу солями кадмію впродовж всієї вагітності самицям щурів лінії Wistar щодня per os через зонд вводили хлорид або цитрат кадмію ізольовано в однаковій дозі (1,0 мг/кг). В групах комбінованого впливу з солями кадмію вводили також цитрати селену та германію в дозах, що наближаються до тих, які можуть надходити в організм із навколишнього середовища. Дослідження впливу на розвиток печінки визначали на 13-ту і 20-ту добу ембріогенезу та 10-ту добу постнатального розвитку щурят.

На 13-ту добу ембріогенезу щура в групі впливу хлоридом/цитратом кадмію на гістологічному рівні визначались зміни будови печінки: ущільнення паренхіми, розростання сполучної тканини, розшарованість сполучнотканинної капсули, синусоїди мали локальні розширення з високим рівнем кровонаповнення. На 20-ту добу ембріогенезу щура визначались зміни гепатофетального індексу: при впливі хлоридом кадмію індекс збільшувався на 11,6%, у порівнянні до контрольної групи, а вплив цитратом кадмію не мав достовірної різниці з контролем. Дослідження показників середніх значень довжини сторони порталльної часточки та діаметру центральної вени на 10-ту добу постнатального розвитку щурів виявило, що вплив хлоридом кадмію збільшував діаметр центральної вени на 23,15%, а сторона порталльної часточки збільшувалась в середньому на 37,29%. Вплив цитратом кадмію не призводив до змін в розмірах порталльної часточки печінки, але діаметр центральної вени печінкової часточки збільшувався майже вдвічі (98,3%). При комбінованому введенні солей кадмію з цитратами селену та германію досліджувані показники наближались до контрольних, що свідчить про їх модифікуючий вплив на гепатотоксичність солей кадмію в експерименті на щурах.

Ключові слова: печінка, ембріон щура, кадмій, селен, германій.

EXPERIMENTAL DETERMINATION OF CHRONIC INFLUENCE OF CADMIUM SALTS ON RAT HEPATOGENESIS

Nefodova O. O., Bylishko D. V., Shevchenko I. V., Harets V. I., Ostretsova S. S., Halperin O. I.

Abstract. The aim of the experimental study was to determine the morphogenetic patterns of formation of the effects of chronic isolated exposure of cadmium chloride/citrate and the combined effect of cadmium salts with germanium/selenium citrates on rat liver development.

To simulate the effects of cadmium salts throughout pregnancy, female Wistar rats were injected daily per os through the probe with cadmium chloride or citrate in isolation at the same dose (1.0 mg/kg). In the groups of combined exposure to cadmium salts, selenium and germanium citrates were also administered in doses close to those that can enter the body from the environment. Liver development studies were determined on the 13th and 20th days of embryogenesis and the 10th day of postnatal development in rats.

On the 13th day of rat embryogenesis in the group of exposure to cadmium chloride/citrate at the histological level were determined by changes in the structure of the liver: parenchymal compaction, connective tissue growth, connective tissue capsule stratification, sinusoids had local expansions with a high level of blood supply. On the 20th day of rat embryogenesis, in the hepatofetal index were determined such changes: when exposed to cadmium chloride, the index increased by 11.6% compared to the control group, and the effect of cadmium citrate had no significant difference with the control. A study of the mean values of the length of the side of the portal lobe and the diameter of the central vein on the 10th day of postnatal development of rats revealed, that exposure to cadmium chloride increased the diameter of the central vein by 23.15%, and the side of the portal lobe increased by an average of 37.29%. Exposure to cadmium citrate did not lead to changes in the size of the portal lobe of the liver, but the diameter of the central vein of the hepatic lobe increased almost twice (98.3%). With the combined introduction of cadmium salts with selenium and germanium citrates, the studied indicators approached the control, indicating their modifying effect on the hepatotoxicity of cadmium salts in an experiment on rats.

Key words: liver, rat embryo, cadmium, selenium, germanium.

Рецензент – проф. Проніна О.М.

Стаття надійшла 25.12.2020 року