

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ТИМЧУК КАТЕРИНА МИКОЛАЇВНА**

УДК:611.34:546.48'131:616-092.9-055.26-053.13-091.8(043.3/.5)

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**«МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ  
ТОНКОЇ КИШКИ В ЕМБРІОГЕНЕЗІ ЩУРА ПІД ВПЛИВОМ ХЛОРИДУ  
КАДМІЮ»**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
галузь знань – 91 «Біологія»,

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ К.М.Тимчук

Науковий керівник - Шаторна Віра Федорівна доктор біологічних  
наук, професор

*Дніпро – 2024*

## АНОТАЦІЯ

*Тимчук К.М.* Морфофункціональні особливості ремоделювання тонкої кишки в ембріогенезі щура під впливом хлориду кадмію. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з біології Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро, 2024.

Дисертація присвячена вивченню морфологічних змін структур тонкої кишки дорослих самиць та ембріонів щура у пренатальному періоді онтогенезу під впливом хлориду кадмію при ізольованому введенні та визначенню основ ремоделювання структур тонкої кишки за умов корекції сукцинатом міді. Досліджувались рівень накопичення кадмію та міді тонкою кишкою і кров'ю та розраховувались показники загального ходу ембріогенезу в хронічному експерименті на щурах.

Дослідження проведено на 48 молодих самицях щурів лінії Wistar (розплідник «Далі 2000» м.Київ), масою від 180 г. Для виконання поставлених завдань отримували самиць з датованим терміном вагітності, що дозволило одержати ембріони з певною датою розвитку. В експерименті всі вагітні самиці розподілялись на групи: перша група – контроль; друга група - ізольованого введення розчину кадмію хлориду у дозі 2,0 мг/кг; третя група - комбінованого введення розчину кадмію хлориду у дозі 2,0 мг/кг + сукцинат міді 0,1мг/кг. Вплив досліджуваних чинників самицям щурів проводили весь період вагітності введенням розчину внутрішньошлунково, через зонд щоденно, на 13-й та 19-й день вагітності самиць проводили оперативний забій. Для виконання поставленої мети дослідження під час експерименту проводили забір крові, вилучали тонку кишку вагітних самиць та ембріонів, які підлягали фіксації або заморожуванню без фіксації для визначення ступеню накопичення кадмію.

У дисертаційній роботі вирішено важливе наукове завдання: визначено ступінь ембріотоксичності кадмію та досліджено хронічний вплив хлориду кадмію на структурно-функціональну організацію тонкої кишки дорослих

щурів та ембріонів. Було встановлено взаємозв'язок між рівнем накопичення кадмію і міді та морфологічними змінами тонкої кишки щурів, за умов ізольованого введення хлориду кадмію та комбінованого впливу кадмію з сукцинатом міді для виявлення потенційних біоантагоністичних властивостей сукцинату міді, щодо токсичності хлориду кадмію.

Порівняння ембріотропних властивостей ізольованого впливу хлориду кадмію в дозі 2,0 мг/кг до контрольної групи продемонструвало зміни показників, що виражались у зниженні кількості живих плодів та ембріонів щурів як на 13-ій так і на 19-ій добі ембріогенезу, підвищенні показників загальної, доімплантаційної та післяімплантаційної ембріональної смертності, що визначає високий рівень ембріотоксичності хлориду кадмію в зазначеній дозі та способі введення в експериментах на щурах.

При комбінованому введенні хлориду кадмію з сукцинатом міді відмічалось зменшення показників загальної, доімплантаційної та післяімплантаційної ембріональної смертності та збільшився показник середнього значення кількості ембріонів щурів, що свідчить про модифікуючий вплив сукцинату міді на ембріотоксичні показники хлориду кадмію в експерименті.

Експериментально визначено, що ізольоване введення хлориду кадмію збільшувало вміст кадмію та міді в крові самиць у порівнянні до контрольної групи, на обох досліджуваних термінах ембріогенезу щурів. Накопичення рівня кадмію в тонкій кишці та в ембріонах достовірно збільшується, а рівень накопичення міді знижується, тобто, введення кадмію провокує диселементоз по міді у експериментальних тварин. Як показав аналіз отриманих даних, комбіноване введення сукцинату міді з хлоридом кадмію знижує рівень накопичення кадмію в зразках крові, тонкої кишки самиць, ембріонів в порівнянні до групи ізольованого введення кадмію на обох досліджуваних термінах в хронічному експерименті на щурах.

Хронічний вплив хлоридом кадмію призводить до змін в морфологічній будові тонкої кишки: витончення ворсин та слизової

оболонки, зростанні кількості келихоподібних клітин, звуження зовнішнього і внутрішнього діаметру крипти, зміни індексу діаметру крипти на обох термінах дослідження. Комбіноване введення кадмію з сукцинатом міді відновлює діаметр ворсинок та індекс діаметру крипти слизової оболонки у бік контрольних показників та достовірно збільшує показник кількості келихоподібних клітин.

Хронічний щоденний вплив на вагітну самицю хлоридом кадмію призводить до змін в структурі тонкої кишки ембріонів, які визначаються вже на 13-тій добі експерименту і стають більш виразні на 19-ту добу: зростав діаметр кишки та товщина слизового шару тонкої кишки ембріонів в порівнянні до контрольної групи. Комбіноване введення хлориду кадмію з сукцинатом міді має модифікуючий позитивний вплив на параметри тонкої кишки ембріонів на 13-ту та 19-ту добу ембріогенезу, а показники товщини стінки тонкої кишки наближались до контрольних.

Розглянуті результати експериментального дослідження виявляють біоантагоністичний характер сукцинату міді до негативної дії хлориду кадмію на будову тонкої кишки як дорослих самиць, так і ембріонів і доводять, що сукцинат міді є потенційним біоантагоністом хлориду кадмію в зазначеній дозі та способі введення в експерименті на щурах.

### **Новизна дослідження та отриманих результатів.**

Вперше проведено експеримент з комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді на вагітних самицях щурів з метою виявлення біоантагоністичних характеристик сукцинату міді щодо токсичності кадмію. Отримано нові анатомо-експериментальні дані ступеню ембріотоксичності хлориду кадмію в зазначеній дозі, рівень його накопичення в тонкій кишці вагітних самиць щурів та в ембріонах за умов ізолюваного впливу при хронічній інтоксикації та при комбінованому введенні з сукцинатом міді.

Вперше показано, що сукцинат міді зменшує рівень токсичності хлориду кадмію при комбінованому введенні за всіма показниками як на 13-ту добу так і на 19 добу експерименту. Вперше доведено, що комбіноване

введення сукцинату міді з хлоридом кадмію знижує рівень накопичення кадмію в крові та тонкій кишці самиці щура і в ембріонах, та відновлює гістологічні структури тонкої кишки. Виявлено біоантагоністичні властивості сукцинату міді до токсичності хлориду кадмію при комбінованому введенні в хронічному експерименті на щурах в зазначених дозах та способу введення.

### **Теоретичне та практичне значення отриманих результатів.**

Отримані експериментальні дані є підґрунтям для подальшого дослідження впливу сукцинату міді як речовини з захисними протекторними властивостями по відношенню до хлориду кадмію з можливою подальшою розробкою фармакологічних лікувальних та профілактичних засобів, що здатні знижувати негативний токсичний ефект солей кадмію на стан травної системи мешканців техногенно-забруднених регіонів або людей, що працюють у екологічно несприятливому середовищі. Отримані результати впливу хлориду кадмію при ізольованому введенні на хід ембріогенезу дозволяють пояснювати терміни виникнення порушень розвитку ембріонів і виникнення ембріональної смертності та визначають ступінь ембріотоксичності кадмію.

**Ключові слова:** травна система, тонка кишка, експеримент, щури, кадмій, мідь, ембріотоксичність, ембріон.

## **ANNOTATION**

*Tymchuk K.M.* Morphofunctional features of small intestine remodeling in rat embryogenesis under the influence of cadmium chloride. — Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in biology of the Dnipro State Medical University, Dnipro, 2024.

The dissertation is devoted to the study of morphological changes in the structures of the small intestine of adult females and rat embryos in the prenatal period of ontogenesis under the influence of cadmium chloride during isolated

administration and determining the basis of remodeling of the structures of the small intestine under the conditions of correction with copper succinate. The level of accumulation of cadmium and copper in the small intestine and blood was studied, and indicators of the general course of embryogenesis were calculated in a chronic experiment on rats.

The study was conducted on 48 young female rats of the Wistar line (Dali 2000 nursery, Kyiv), weighing 180 g or more. To perform the tasks, females with a dated gestation period were obtained, which made it possible to obtain embryos with a certain date of development. In the experiment, all pregnant females were divided into groups: the first group - control; the second group - isolated injection of cadmium chloride solution at a dose of 2,0 mg/kg; the third group - combined administration of cadmium chloride solution at a dose of 2,0 mg/kg + copper succinate 0,1 mg/kg. The influence of the researched factors on female rats was carried out during the entire period of pregnancy by injecting the solution intragastrically, through a probe daily, on the 13-th and 19-th days of pregnancy, the females were surgically slaughtered. To fulfill the purpose of the research, during the experiment, blood was taken, the small intestine of pregnant females and embryos were removed, which were subject to fixation or freezing without fixation to determine the degree of cadmium accumulation.

The dissertation solved an important scientific task: the degree of embryotoxicity of cadmium was determined and the chronic effect of cadmium chloride on the structural and functional organization of the small intestine of adult rats and embryos was investigated. The relationship between the level of accumulation of cadmium and copper and morphological changes in the small intestine of rats was established, under the conditions of isolated administration of cadmium chloride and combined exposure of cadmium with copper succinate to reveal the potential bioantagonistic properties of copper succinate in relation to the toxicity of cadmium chloride.

A comparison of the embryotrophic properties of the isolated effect of cadmium chloride in a dose of 2,0 mg/kg to the control group showed changes in

indicators, which were expressed in a decrease in the number of live fetuses and embryos of rats both on the 13-th and 19-th days of embryogenesis, an increase in the indicators of the total, pre-implantation and post-implantation embryonic mortality, which determines the high level of embryotoxicity of cadmium chloride in the indicated dose and method of administration in experiments on rats.

With the combined administration of cadmium chloride and copper succinate, there was a decrease in indicators of total, pre-implantation and post-implantation embryonic mortality and an increase in the average value of the number of rat embryos, which indicates the modifying effect of copper succinate on the embryotoxic indicators of cadmium chloride in the experiment.

It was experimentally determined that the isolated administration of cadmium chloride increased the content of cadmium and copper in the blood of females compared to the control group, at both studied terms of embryogenesis of rats. Accumulation of the level of cadmium in the small intestine and embryos significantly increases, and the level of accumulation of copper decreases, that is, the introduction of cadmium provokes copper dysselementosis in experimental animals. As the analysis of the obtained data showed, the combined administration of copper succinate with cadmium chloride reduces the level of cadmium accumulation in blood samples, the small intestine of females, and embryos in comparison to the group of isolated administration of cadmium on both studied terms in a chronic experiment on rats.

Chronic exposure to cadmium chloride leads to changes in the morphological structure of the small intestine: thinning of the villi and mucous membrane, an increase in the number of goblet cells, a narrowing of the outer and inner diameter of the crypt, changes in the crypt diameter index at both time points of the study. The combined introduction of cadmium with copper succinate restores the diameter of the villi and the index of the diameter of the crypt of the mucous membrane towards the control indicators and significantly increases the number of goblet cells.

Chronic daily exposure of a pregnant female to cadmium chloride leads to changes in the structure of the small intestine of the embryos, which are determined already on the 13-th day of the experiment and become more pronounced on the 19th day: the diameter of the intestine and the thickness of the mucous layer of the small intestine of the embryos increased compared to the control groups. The combined administration of cadmium chloride with copper succinate has a modifying positive effect on the parameters of the small intestine of embryos on the 13-th and 19-th day of embryogenesis, and the indicators of the wall thickness of the small intestine approached the control ones.

The considered results of the experimental study reveal the bioantagonistic nature of copper succinate to the negative effect of cadmium chloride on the structure of the small intestine of both adult females and embryos and prove that copper succinate is a potential bioantagonist of cadmium chloride in the indicated dose and method of administration in the experiment on rats.

#### **The novelty of the research and the obtained results.**

For the first time, an experiment was conducted on the combined administration of cadmium chloride with copper succinate on pregnant female rats in order to identify the bioantagonistic characteristics of copper succinate in relation to cadmium toxicity. New anatomical and experimental data on the degree of embryotoxicity of cadmium chloride in the indicated dose, the level of its accumulation in the small intestine of pregnant female rats and in embryos under conditions of isolated exposure during chronic intoxication and when combined with copper succinate were obtained.

For the first time, it was shown that copper succinate reduces the level of toxicity of cadmium chloride when administered in combination with all indicators both on the 13th day and on the 19th day of the experiment. For the first time, it was proved that the combined administration of copper succinate with cadmium chloride reduces the level of cadmium accumulation in the blood and small intestine of female rats and in embryos, and restores the histological structures of the small intestine. The bioantagonistic properties of copper succinate to the



toxicity of cadmium chloride during combined administration in a chronic experiment on rats in the indicated doses and method of administration were revealed.

**Theoretical and practical significance of the obtained results.**

The obtained experimental data are the basis for further research on the effect of copper succinate as a substance with protective properties in relation to cadmium chloride with the possible further development of pharmacological treatment and preventive agents capable of reducing the negative toxic effect of cadmium salts on the state of the digestive system of residents of technogenically polluted regions or people working in an environmentally unfavorable environment. The obtained results of the influence of cadmium chloride upon isolated introduction on the course of embryogenesis allow us to explain the timing of the occurrence of embryo development disorders and the occurrence of embryonic mortality and determine the degree of embryotoxicity of cadmium.

**Key words:** digestive system, small intestine, experiment, rats, cadmium, copper, embryotoxicity, embryo.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Shatorna V., Kononova I., Rudenko K. Investigation of the effect of cadmium and kuprum on the digestive system of living organisms (literature review) Modern Science — Moderní věda. — Praha. — Česká republika, Nemoros. 2020. No 3: 142-149.

[https://drive.google.com/file/d/1XzjOFauuej\\_aJs96BpppzOTtFNqOA\\_wc/vi](https://drive.google.com/file/d/1XzjOFauuej_aJs96BpppzOTtFNqOA_wc/vi)  
[ew](#) (Особистий внесок – проведення наукового пошуку та аналізу, порівняння та інтерпретація його результатів, участь у написанні статті)

2. Шаторна В.Ф., Руденко К.М. Визначення ступеню ембріотоксичності хлориду кадмію при ентеральному введенні впродовж всього періоду вагітності. Вісник проблем біології і медицини. 2020. 3 (157): 66-70. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-3-157-66-70

[https://vpbm.com.ua/ua/vyipusk-3\\_\(157\),-2020/14083](https://vpbm.com.ua/ua/vyipusk-3_(157),-2020/14083) (Особистий внесок – організація та проведення експерименту, обрахування отриманих результатів, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті)

3. Руденко К.М. Зниження ступеню ембріотоксичності хлориду кадмію при комбінованому введенні з сукцинатами міді в експерименті на щурах. Вісник проблем біології і медицини. 2020; 4 (158): 69-73. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-4-158-69-73 [https://vpbm.com.ua/ua/vyipusk-4-\(158\)-2020/14336](https://vpbm.com.ua/ua/vyipusk-4-(158)-2020/14336)

4. Руденко К. М., Коссе В. А., Трушенко О., Люлько І. В., Топка Е. Г., Філіппов Ю. О., Алексеєнко З. К. Вплив кадмію та купруму на показники смертності в ембріогенезі щурів при внутрішньошлунковому введенні. Вісник проблем біології і медицини. 2021;3 (161): 101-105. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-3-161-101-105 [https://vpbm.com.ua/ua/issue-3-\(161\),-2021/14873](https://vpbm.com.ua/ua/issue-3-(161),-2021/14873) (Особистий внесок – організація та проведення дослідження, обрахування отриманих результатів, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті)

5. Колосова І. І., Руденко К. М., Люлько І. В., Топка Е. Г., Коссе В. А., Філіппов Ю. А., Алексєєнко З. К. Порівняльний аналіз ефектів впливу кадмію хлориду на ембріогенез щурів на різних термінах вагітності. Вісник проблем біології і медицини. 2021;3 (161): 258-262. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-3-161-258-262 [https://vpbm.com.ua/ua/issue-3-\(161\),-2021/14937](https://vpbm.com.ua/ua/issue-3-(161),-2021/14937) (Особистий внесок – організація та проведення гістологічного дослідження, інтерпретація результатів, написання статті)

6. Руденко К. М., Писаревська І. А., Жержова Т. А., Черненко Г. П., Євтушенко Т. В., Бойко О., Мякушко В. А. Показники впливу хлориду кадмію та сукцинату міді на показники смертності в ембріогенезі білих щурів при ентеральному введенні. Вісник проблем біології і медицини. 2021; 4 (162): 83-86. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-4-162-83-86 [https://vpbm.com.ua/ua/vipusk-4-\(162\),-2021/15005](https://vpbm.com.ua/ua/vipusk-4-(162),-2021/15005) (Особистий внесок – проведення експериментальної частини, розрахування основних показників, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті)

7. Tymchuk K. M., Abramov S. V., Kryzhanovsky D. G., Fedchenko M. P., Filipenko V. V., Chernenko G. P., Myakushko V. A. Embryotoxic effect of cadmium chloride and cuprum during the entire pregnancy period in white rats. Bulletin of problems biology and medicine. 2022;3 (166): 115-119. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-3-166-115-119 [https://vpbm.com.ua/en/vipusk-3-\(166\),-2022/2022/11/01/embr%D1%96otoksichna-d%D1%96ya-xloridu/](https://vpbm.com.ua/en/vipusk-3-(166),-2022/2022/11/01/embr%D1%96otoksichna-d%D1%96ya-xloridu/) (Особистий внесок – проведення наукового пошуку та аналізу отриманих результатів, їх інтерпретація, та написання статті)

8. Tymchuk K. M., Kryzhanovskyi D. G., Trushenko O. S., Shevchenko I. F., Zherzhova T. A., Davydenko I. V., Konovalova O. S. Experimental study of copper succinate on embryoletality of cadmium chloride in white rats. Bulletin of problems biology and medicine. 2022; 4 (167): 114-118. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-4-167-114-118 [https://vpbm.com.ua/en/vipusk-4-\(167\),-2022/2022/12/31/eksperimentalne-dosl%D1%96dzhennya/](https://vpbm.com.ua/en/vipusk-4-(167),-2022/2022/12/31/eksperimentalne-dosl%D1%96dzhennya/) (Особистий внесок –

*проведення наукового аналізу отриманих результатів, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті)*

9. Shatorna V. F., Tymchuk K. M. Dynamics of cadmium accumulation in the blood and small intestine in a chronic experiment on rats. Bulletin of problems biology and medicine. 2023;1, (168): 97-101. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-1-168-97-101 [https://vpbm.com.ua/en/vipusk-1-\(168\),-2023/2023/03/25/dinam%D1%96ka-nakopichennya-kadm%D1%96/](https://vpbm.com.ua/en/vipusk-1-(168),-2023/2023/03/25/dinam%D1%96ka-nakopichennya-kadm%D1%96/) (Особистий внесок – організація та проведення експерименту, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті)

*Особистий внесок – організація та проведення експерименту, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті)*

10. Шаторна В.Ф., Тимчук К.М. Вплив хронічного ізольованого введення хлориду кадмію на морфологічні структури стінки тонкої кишки вагітних самиць щурів. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023; 4, (84): 252-256. DOI 10.31718/2077-1096.23.4.252 <https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/issue/view/21/4-2023-pdf> (Особистий внесок - проведення наукового експерименту, отримання, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті)

*Особистий внесок - проведення наукового експерименту, отримання, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті)*

11. Shatorna V. F., Tymchuk K. M. Morphological changes in the structure of the small intestine wall of pregnant female rats under the influence of chronic administration of cadmium chloride and copper succinate. Bulletin of problems in biology and medicine. 2023; 4 (171) : 116-125. DOI 10.29254/2077-4214-2023-4-171-116-125 <https://vpbim.com.ua/wp-content/uploads/2023/12/18-min.pdf> (Особистий внесок – проведення наукового аналізу отриманих результатів, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті)

*Особистий внесок – проведення наукового аналізу отриманих результатів, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті)*

12. Шаторна В.Ф., Тимчук К.М. Хронічна дія кадмію та міді на тонку кишку ембріонів білих щурів. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2024; 24, 1 (85): 159-163. DOI 10.31718/2077-1096.24.1.159. (Особистий внесок – організація та проведення експерименту, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті)

### **Опубліковані праці апробаційного характеру:**

13. Білишко Д.В., Руденко К.М., Мальчугін Р.К. Вплив цитрату селену та цитрату германію на ембріотоксичність кадмію при комбінованому введенні у щурів. Матеріали ХІХ наукової конференції студентів та молодих вчених «Новини і перспективи медичної науки». 2019; 69-70. *(Особистий внесок – проведення наукового пошуку, написання тезисів)*

14. Гальперін О.І., Мальчугін Р.К., Руденко К.М., Шевченко О.С. Визначення модифікуючої дії цитратів металів на ембріотоксичність солей кадмію в ембріогенезі щура. Матеріали ХІХ наукової конференції студентів та молодих вчених «Новини і перспективи медичної науки». 2019; 70-72. *(Особистий внесок – проведення наукового аналізу результатів, написання тезисів)*

15. Гальперін О.І., Руденко К.М., Придиус І.О., Фролова Г.М. Порівняльна характеристика ембріотоксичності низьких доз солей кадмію в експерименті у щурів Матеріали ХІХ наукової конференції студентів та молодих вчених «Новини і перспективи медичної науки». 2019; 68-69. *(Особистий внесок – проведення наукового аналізу результатів, написання тезисів)*

16. Руденко К.М., Шаторна В.Ф., Зарічний П.Б. Ступінь ембріотоксичності хлориду кадмію при комбінованому введенні з сукцинатом міді в експерименті на щурах. Інтеграція освіти, науки та бізнесу в сучасному середовищі: зимові диспути: тези доп. ІІ Міжнародної науково-практичної інтернет конференції, 4-5 лютого 2021 р. 2021;2: 245-247. Integration of Education, Science and Business in Modern Environment: Winter Debates: abstracts of the 2nd International Scientific and Practical Internet Conference, February 4-5, 2021. – Dnipro, Ukraine, 2021. – P.2. – 479p. c.245-247. *(Особистий внесок – проведення наукового експерименту, аналіз результатів, написання тезисів)*

17. Руденко К.М., Колосова І.І. Вплив хлориду кадмію та сукцинату міді на показники смертності в ембріогенезі білих щурів. III Міжнародна науково-практична конференція “Topical issues of modern science, society and education”, 3-5 жовтня 2021 року Харків, Україна. С.93-97. *(Особистий внесок – проведення наукового експерименту, аналіз результатів, написання тезисів)*

18. Колосова І.І., Руденко К. М., Шаторна В. Ф. Кадмій – загроза для живих організмів (огляд літератури). Perspectives of world science and education Abstracts of V International Scientific and Practical Conference Osaka, Japan 29-31 January 2020; 433-442. *(Особистий внесок – проведення наукового експерименту, аналіз результатів, написання тезисів)*

19. Шаторна В.Ф., Срижак О.В., Тимчук К.М. Зміни морфогенезу тонкої кишки вагітних самиць щурів при впливі хлориду кадмію та сукцинату міді. XII International science conference “Youth, education and science through today’s challenges” – December 04-06, 2023, Bordeaux, France – С.38-40. *(Особистий внесок – проведення наукового експерименту, аналіз результатів, написання тезисів)*

20. Шаторна В.Ф., Тимчук К.М. Вплив комбінованого введення хлориду кадмію та сукцинату міді на показники ембріонального розвитку щура в експерименті. X International Scientific and Practical Conference “Trends and prospects for the development of modern education” - November 20-22, 2023, Munich, Germany - С.57-59. *(Особистий внесок – проведення наукового експерименту, аналіз результатів, написання тезисів)*

21. Шаторна В.Ф., Тимчук К.М. Визначення ступеню ембріотоксичності кадмію при комбінованому введенні з міддю впродовж всього періоду вагітності в експерименті на щурах. XII International science conference “Youth, education and science through today’s challenges” – December 04-06, 2023, Bordeaux, France – С.29-32. *(Особистий внесок – проведення наукового експерименту, аналіз результатів, написання тезисів)*

22. Тимчук К. М., Шаторна В.Ф. Експериментальне визначення ступеню ембріотоксичності хлориду кадмію при хронічному ентеральному введенні вагітним самицям білих щурів. XI Міжнародній науково-практичній конференції «The latest information and communication technologies in education» 27-29 листопада, 2023, Флоренція, Італія, с.94-95. *(Особистий внесок - аналіз результатів експерименту, написання тезисів)*

23. Шаторна В.Ф., Тимчук К. М. Динаміка змін гістологічної структури тонкої кишки ембріонів щурів в експерименті за умов хронічного впливу кадмію та міді. Міжнародна науково-практична конференція «Проблеми та перспективи розвитку науки, освіти, технологій і суспільства» 29 листопада 2023 р. м. Кропивницький, Україна, с.24-25. *(Особистий внесок - аналіз результатів експерименту, написання тезисів)*

24. Тимчук К. М., Шаторна В.Ф. Вплив хлориду кадмію на показники ембріонального розвитку щура в експерименті. Міжнародна науково-практична конференція «Наука, освіта, технології та суспільство в XXI столітті: наукові ідеї та механізми реалізації» 30 січня 2024 р. м.Полтава, Україна, с.40-41 *(Особистий внесок - робота над аналізом результатів експерименту, написання тезисів)*

## ЗМІСТ

<b>АНОТАЦІЯ</b> .....	2
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ</b> .....	18
<b>ВСТУП</b> .....	19
<b>РОЗДІЛ 1.</b> Огляд літературних даних щодо впливу сполук кадмію на живі організми.....	26
1.1. Вплив важких металів на навколишнє середовище.....	28
1.2. Вплив сполук кадмію на організм людини та тварин.....	33
1.3. Механізми впливу важких металів на здоров'я людини та тварин.....	41
1.4. Вплив на морфофункціональний статус живих організмів інших мікроелементів (мідь, залізо, цинк, селен). Пошук біоантогоністів сполук кадмію та взаємодія з різними мікроелементами.....	44
<b>РОЗДІЛ 2.</b> Матеріали та методи дослідження.....	57
2.1. Поліелементний аналіз.....	61
2.2. Вивчення критеріїв морфологічних змін в структурі тонкої кишки на гістологічних зрізах.....	63
<b>РОЗДІЛ 3.</b> Вплив хлориду кадмію на показники ембріонального розвитку та морфогенез кишківника щура в експерименті.....	66
3.1. Вплив хлориду кадмію на показники ембріонального розвитку.....	66
3.2. Визначення рівня накопичення кадмію та міді в тонкій кишці і крові дорослих самиць та в ембріонах щурів при ізольованому внутрішньошлунковому введенні хлориду кадмію в дозі 2,0 мг/кг в експерименті.....	74
3.3. Вплив ізольованого введення хлориду кадмію на морфологічні структури стінки тонкої кишки самиць.....	79
3.4. Вплив ізольованого введення хлориду кадмію на морфологічні структури стінки тонкої кишки ембріонів.....	90



<b>РОЗДІЛ 4.</b> Вплив сукцинату міді на токсичність хлориду кадмію при комбінованому введенні.....	100
4.1 Вплив комбінованого введення сукцинату міді і хлориду кадмію на показники ембріотоксичності в експерименті на щурах.....	100
4.2. Визначення рівня накопичення кадмію та міді в тонкій кишці і крові дорослих самиць та в ембріонах щурів при комбінованому введенні хлориду кадмію з сукцинатом міді в хронічному експерименті на щурах.....	106
4.3. Зміни морфогенезу тонкої кишки вагітних самиць щурів при комбінованому впливі кадмію та сукцинату міді.....	113
4.4. Зміни морфогенезу тонкої кишки ембріонів щурів при комбінованому впливі хлориду кадмію та сукцинату міді.....	118
<b>РОЗДІЛ 5.</b> Аналіз та узагальнення отриманих результатів.....	126
<b>ВИСНОВКИ</b> .....	137
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ</b> .....	139
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b> .....	140
<b>ДОДАТКИ</b> .....	172

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

**ВМ** - важкі метали

**ГМЦР** - гемомікроциркуляторне русло

**ДС** - доімплантаційна смертність ембріонів

**ЗЕС** - загальна ембріональна смертність

**НН** - критерії ембріонального розвитку у відповідності стандартів ембріогенезу за Гамбургером та Гамільтоном (Hamburger and Hamilton)

**ПС** - післяімплантаційна смертність ембріонів

**ПОЛ** - перекисне окиснення ліпідів

## ВСТУП

### Актуальність теми.

За даними літератури відомо, що навколишнє середовище невпинно піддається змінам, однією з вагомих причин є діяльність людини на біосферні фактори. Навіть незначні зміни екосистеми можуть викликати трагедії та катастрофи, а значною частиною антропогенного забруднення навколишнього середовища є: промислові об'єкти, виробники енергії, гірниче, сільськогосподарське виробництво з перевищеним рівнем хімічно дозволених речовин, військова промисловість з її об'єктами, та всі види транспорту [1, 2, 3, 4]. Все вище зазначене, слугує забрудненню довкілля важкими металами, та впливає на організм людини та тварин.

Загальною особливістю важких металів є здатність поволі накопичуватися в живих організмах [5, 6]. Отруєння ними традиційно поділяють на хронічне, тобто токсикант накопичується довгий час, а можливо навіть десятки років, та гостре, коли людина отримала критично велику дозу за малий проміжок часу чи одноразово [7, 8, 9]. Збільшений вміст сполук важких металів сприяє деструктивним змінам у клітинах організму людини та тварин, та пов'язують з універсальним механізмом активації перекисного окиснення ліпідів мембран клітин травної системи [8].

Перевищена кількість важких металів може змінювати структуру та роботу всіх систем організму, зокрема шлунково-кишкового тракту. Порушується робота білків, клітинних мембран, здійснюється вплив на обмінні процеси в організмі, та здатність викликати клітинні мутації. Все перелічене призводить до гальмування процесів зростання дітей, зменшення репродуктивної функції, та провокування онкологічних захворювань. Також відомо, що чим більша концентрація в організмі важких металів, то вищим є ризик активації вірусних процесів [10, 11].

Дослідники експериментально встановили, що кишковий епітелій страждає від дії екзотоксиканта. Дослідження, що проводились на ізольованих ентероцитах, показали цитотоксичну дію на клітини культур

лінії I-407, протягом 48-ми годинного інкубаційного впливу, має нітрат свинцю (1,99 ммоль). Відмічалось, що цитоксичний ефект ставав явно помітним дистрофічними змінами у клітинах моношару. Також було зниження в них вмісту глутатіону, що вірогідно є причиною порушення антиоксидантних функцій у тканинах та клітинах [12, 13, 14].

Важкі метали здатні призводити до розвитку глибоких морфологічних реорганізацій травної системи, а саме структурних елементів слизової оболонки тонкої кишки експериментальних тварин. Скасування впливу негативного ефекту на організм людини та тварин токсичних поллютантів, може сприяти початку покращення стану ультраструктур стовпчастих епітеліоцитів, але впродовж 30 днів не викликає повного відновлення їх нормальної морфологічної структури. Одним із основних шляхів отримання та виведення речовин з організму є шлунково-кишковий шлях [15, 16]. На сьогоднішній день, швидкий розвиток дослідження мікроелементології привертає увагу науковців до можливого зменшення токсичної дії важких металів. Експериментальні роботи, щодо впливу мікроелементів на токсичність сполук кадмію в дослідних моделях може дозволити вирішити важливі питання профілактики інтоксикації населення промислово навантажених регіонів, що безпосередньо впливають на травну систему, а саме на тонку кишку [17].

До теперішнього часу, незважаючи на значну кількість наукових робіт, присвячених вивченню особливостей морфогенезу тонкої кишки, існує необхідність у проведенні досліджень для встановлення впливу кадмію та його сполук на перебудову структур тонкої кишки.

Отже, в науковому аспекті доцільним є дослідження механізмів токсичної дії важких металів на організм людини та тварин, визначення нових можливих потенційних біоантагоністів для попередження інтоксикації та накопичення в організмі і поліпшення метаболічних процесів, спричинених екзотоксикантами. Проведення експериментів у даному

спрямуванню є актуальними, та своєчасними, вони мають перспективу досліджень для наукової спільноти.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Експериментальне дослідження виконано у рамках науково-дослідної роботи кафедри медичної біології, фармакогнозії та ботаніки Дніпровського державного медичного університету «Біологічні основи морфогенезу органів та тварин під впливом мікроелементів та ультрамікроелементів в експерименті» (№ державної реєстрації 0118U006635). Автор є співвиконавцем даної науково-дослідної роботи.

**Мета дослідження:** визначення рівня ембріотоксичності та морфологічних змін структур тонкої кишки і динаміки накопичення мікроелементів тонкою кишкою щурів при ізольованому впливі хлоридом кадмію і в комбінації з сукцинатом міді в хронічному експерименті.

### **Завдання дослідження:**

1. Визначити вплив та провести порівняння ізольованого введення хлориду кадмію та в комбінації з сукцинатом міді на показники ембріонального розвитку в експерименті на щурах.

2. Визначити спектр морфологічних змін тонкої кишки та плодів щурів при ізольованому введенні хлориду кадмію.

3. Встановити морфологічні зміни структур тонкої кишки та плодів щурів при комбінованому введенні хлориду кадмію з сукцинатом міді.

4. Виявити ступінь накопичення кадмію та міді в стінці кишечника самиць та ембріонів при ізольованому введенні кадмію та комбінованому введенні з сукцинатом міді.

5. Провести порівняльну характеристику ізольованого введення хлориду кадмію та комбінованого впливу кадмію з сукцинатом міді на морфогенез тонкої кишки щурів.

6. Визначити модифікуючу дію сукцинату міді на токсичність хлориду кадмію з метою визначення можливого антагонізму.

*Об'єкт дослідження* – закономірності ремоделювання тонкої кишки у ембріонів білих щурів при впливі солей кадмію та за умов комбінованого введення кадмію з сукцинатом міді.

*Предмет дослідження* – особливості морфологічної перебудови тонкої кишки самиць та ембріонів щурів під впливом хлориду кадмію при ізольованому введенні і в комбінації з сукцинатом міді та визначення в ній вмісту кадмію та міді в хронічному експерименті.

*Методи дослідження:* ембріологічні – для отримання самиць з датованим терміном вагітності, анатомічні – для макроскопічного дослідження будови тонкої кишки щурів; гістологічні – для аналізу стану структур тонкої кишки, морфометричні – для отримання кількісних параметрів морфологічних компонентів тонкої кишки, статистичні – для оцінки ступеня вірогідності одержаних результатів. Визначення рівня накопичення кадмію та міді проводилось з використанням поліелементного аналізу за методом атомної емісії з електродуговою атомізацією.

### **Новизна дослідження та отриманих результатів.**

Вперше проведено експеримент з комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді на вагітних самицях щурів з метою виявлення біоантагоністичних характеристик сукцинату міді щодо токсичності хлориду кадмію в хронічному експерименті. Отримано нові анатомо-експериментальні дані ступеню ембріотоксичності хлориду кадмію в зазначеній дозі та рівень його накопичення в тонкій кишці, крові вагітних самиць щурів, ембріонах за умов ізольованого впливу при хронічній інтоксикації та при комбінованому введенні з сукцинатом міді. Вперше доведено, що комбіноване введення сукцинату міді з хлоридом кадмію знижує рівень накопичення кадмію в крові та тонкій кишці самиці щура і в ембріонах.

Вперше виявлено спектр морфологічних змін структур тонкої кишки при хронічному ізольованому введенні хлориду кадмію: збільшення кількості келихоподібних клітин, зниження товщини стінки тонкої кишки, витончення

ворсин слизової оболонки. Експериментально доведено, що сукцинат міді при комбінованому введенні сприяє ремоделюванню структур тонкої кишки, про що свідчить відновлення досліджуваних гістологічних показників.

Вперше експериментально виявлено біоантагоністичні властивості сукцинату міді до токсичності хлориду кадмію при комбінованому введенні в хронічному експерименті на щурах в зазначених дозах та способу введення.

### **Теоретичне та практичне значення отриманих результатів.**

Отримані результати експерименту можуть стати підґрунтям для розробок препаратів для травної системи з біоантагоністичними або протекторними властивостями при кадмієвій інтоксикації. Сукцинат міді є перспективним для подальшого дослідження як речовина з захисними протекторними властивостями по відношенню до хлориду кадмію з можливою подальшою розробкою фармакологічних лікувальних та профілактичних засобів, що здатні знижувати негативний токсичний ефект солей кадмію на стан травної системи мешканців техногенно-забруднених регіонів або людей, що працюють у екологічно несприятливому середовищі. Отримані результати впливу хлориду кадмію при ізольованому введенні на хід ембріогенезу дозволяють пояснювати або прогнозувати терміни виникнення порушень розвитку ембріонів і ембріональної смертності та визначають ступінь ембріотоксичності кадмію.

### **Впровадження отриманих результатів у навчальний процес.**

Нові теоретичні та практичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі та наукових дослідженнях кафедри анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету, кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Полтавського державного медичного університету, кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Харківського національного медичного університету, кафедри анатомії людини ТНМУ ім.І.Я.Горбачевського, кафедри технологій медичної

діагностики та лікування ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Т. Шевченка.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом самостійно виконаний патентно-інформаційний пошук, визначені мета та задачі дослідження. Аналіз наукової літератури, експеримент, забір матеріалу, всі морфологічні дослідження, морфометричний та статистичний аналіз, розділи дисертаційної роботи, їх обговорення та узагальнення, оформлення дисертації виконані автором самостійно. Висновки та практичні рекомендації сформульовано разом із науковим керівником. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, участь здобувача є визначальною.

**Апробація результатів дисертації.** Отримані результати були оприлюднені на: матеріалах ХІХ наукової конференції студентів та молодих вчених «Новини і перспективи медичної науки». м.Дніпро, Україна. 2019; ІІ Міжнародній науково-практичній інтернет конференції, 4-5 лютого. м.Дніпро, Україна. 2021; ІІІ Міжнародній науково-практичній конференції «Topical issues of modern science, society and education», 3-5 жовтня. Харків, Україна. 2021; Perspectives of world science and education abstracts of V international scientific and practical conference. 29-31 January. Osaka, Japan. 2020; ІІІІ Міжнародній науково-практичній конференції «Youth, education and science through today's challenges». December 04-06. Bordeaux, France. 2023; Міжнародній науково-практичній конференції «Trends and prospects for the development of modern education». November 20-22. Munich, Germany. 2023; ІІІІІ Міжнародній науково-практичній конференції «The latest information and communication technologies in education». 27-29 листопада. Флоренція, Італія. 2023; Міжнародній науково-практичній конференції «Проблеми та перспективи розвитку науки, освіти, технологій і суспільства». 29 листопада. м.Кропивницький, Україна. 2023; Міжнародній науково-практичній конференції «Наука, освіта, технології та суспільство в ХХІ столітті: наукові ідеї та механізми реалізації». 30 січня. м.Полтава, Україна. 2024.



**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 24 наукових праці, серед яких 12 статей, у тому числі 11 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття – у міжнародному виданні, 12 тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 182 сторінках друкованого тексту (146 сторінок основного тексту, без списку літератури та додатків), складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, узагальнення та аналізу одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій. Містить 50 рисунків, серед яких діаграми з числовими показниками та цифрові мікрофотографії гістологічних препаратів. Список використаної літератури складається з 279 джерел (111 кирилицею, 168 латиною).

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ ЩОДО ВПЛИВУ СПОЛУК КАДМІЮ НА ЖИВІ ОРГАНІЗМИ

Посилення техногенного навантаження на промислові регіони призводить до неухильного зростання кількості важких металів в довкіллі, яке локально досягає небезпечної межі екологічної трагедії на планеті. Високий рівень токсичності важких металів, їх активна участь в біогеохімічних процесах і значне техногенне надходження в атмосферу значної кількості поліутантів, потребують постійного контролю в усіх середовищах та розробок різноспрямованих заходів захисту і наукових досліджень [18, 19]. Першочергової уваги заслуговують ті метали, які в значних об'ємах використовуються у виробничій діяльності та в результаті накопичення в довкіллі становлять серйозну небезпеку з точки зору їх присутності в різних ланках екосистем і токсичних властивостей: свинець, ртуть, кадмій, цинк, вісмут, кобальт, нікель, мідь, олово, сурма, ванадій, марганець, хром, молібден і миш'як [20].

Існуючий підхід у сучасному світі до визначення впливу зовнішніх негативних чинників на організм мешканців урбанізованих територій, доводить, що одночасно на організм можуть впливати велика кількість шкідливих хімічних сполук, які зберігаються у повітрі, ґрунті, воді, в продуктах харчування і являються тератогенними, та порушують гомеостаз людини та тварин і негативно впливають на хід ембріогенезу [21]. Тератогенні чинники активно діють упродовж певних критичних періодів онтогенезу, особливо на ранніх стадіях ембріогенезу та несуть ушкоджувальну дію на клітини, порушують диференціювання клітин у зачатках органів, та можуть викликати мутації, а саме - генетичні соматичні ураження плоду [22, 23].

Пренатальний період розвитку є ключовим періодом для нормального формування організму, а вплив негативних чинників, в тому числі важких металів здатен порушувати програму раннього онтогенезу [24, 25]. Нормальний перебіг ембріогенезу може бути порушено під впливом багатьох факторів зовнішнього середовища, які негативно впливають на клітини, можуть змінювати диференціацію тканин та у багатьох випадках призводять до вад розвитку органів [26, 27, 28]. Найчастіше пошкодження зародків відбувається у двох критичних періодах, а саме під час імплантації - 1-й критичний період і 2-й критичний період - процес плацентації. На протязі даних періодів, зародок людини та тварин виявляє високу чутливість до дії важких металів та інших ксенобіотиків. Вплив патогенного агенту в 1-ий критичний період може призвести до летальних випадків, або ж виникнення аномалій загального характеру, наприклад, затримка розвитку, недорозвинення систем і органів, зниження життєздатності ембріонів. Ушкодження ембріонів, що відбуваються в 2-ий критичний період, викликають морфологічні зміни в тому чи іншому органі [29, 30], що сумуються з аномаліями розвитку організму загального характеру. При чому, чим раніше діє шкідливий чинник, а саме сполуки важких металів, тим більшими можуть бути зміни у структурі ембріонів і тим вищий рівень ембріональної смертності [31, 32]. Важкі метали відіграють загрозливий ефект серед шкідливих екзогенних факторів, що негативно впливають на перебіг вагітності, процес пологів та післяпологового періоду, і також виявляють загрозу для здоров'я людини та тварин [33, 34].

Широко відомим токсикантом у промислових регіонах у всьому світі є свинець та його сполуки. Під його вплив підпадають робітники, що видобувають свинцеву руду, працюють на свинцево-плавильних заводах, металообробних підприємствах, у виробництві акумуляторів, друкарнях, при виготовленні кришталевого скла або керамічних виробів, хімічній промисловості та ін. Вплив сполук важких металів призводить до серйозних наслідків для здоров'я живих організмів [35, 36].

Відомо, що важкі метали здатні накопичуватися на всіх екологічних рівнях піраміди, що значно ускладнює проблему боротьби з ними. Їх вплив може призвести до віддалених ефектів, наприклад, канцерогенний і мутагенний ефекти ушкодження живих організмів, а також тривалий токсичний вплив на шлунково-кишкову, нервову, серцево-судинну, ендокринну та репродуктивну системи, і призводить до збільшення ризиків безпліддя. З часом важкі метали можуть призводити до погіршення роботи імунної системи, це пов'язано з накопиченням їх в живих організмах, та загостренням хронічних захворювань. Кожен важкий метал має свої особливості впливу на живі організми. Такі важкі метали, як кадмій, миш'як, ртуть і свинець, мають здатність до кумулятивного ефекту [37, 38, 39].

### **1.1. Вплив важких металів на навколишнє середовище.**

У ґрунтах важкі метали є наявними як природні домішки середовища, але причини підвищення концентрацій пов'язані з діяльністю людини. Через те що, упродовж багатьох років, інтенсивно проходив розвиток промислової галузі, спостерігається вагоме зростання вмісту ВМ у біосфері, атмосфері та гідросфері, тому зараз вони є одними із пріоритетних забруднювачів земельних ресурсів [40, 41]. В умовах інтенсивного антропогенного впливу потрапляння важких металів у агроєкосистему перевищує її захисні властивості. Велика частина важких металів забруднюють ґрунти, які є сильним акумулятором, і практично не втрачає цих властивостей з часом. Найбільше страждають від дії важких металів гумусовмісні горизонти, а саме максимально родючий шар ґрунту. При забрудненні сполуками важких металів гумус стає вторинним джерелом забруднення повітря, водного середовища і рослинності в цілому [42, 43].

При потраплянні у ґрунт, сполуки важких металів мігрують, переходячи в різні форми хімічних сполук. Вагома частина може піддаватися гідролізу, а інші можуть утворювати важкорозчинні сполуки. У ґрунті ВМ

можуть знаходитися у трьох станах: обмінному, необмінному та водорозчинному. Рослини, як і інші живі організми, можуть протистояти підвищенню концентрації важких металів лише до певної межі, а вже подальше підвищення їх концентрації призводить до послаблення та гибелі у подальшому живих організмів. Наслідком накопичення у верхніх шарах ґрунту важких металів, таких як кадмій, свинець, ртуть, миш'як, є тотальне збіднення видів рослин та мікроорганізмів, та в подальшому погіршення умов росту та розвитку культурних рослин [44, 45].

Обробляння сільськогосподарських культур проводиться без врахування належного ступеня забруднення ґрунтів, хоча існують і поодинокі виключення [46, 47]. Не додержання норм обробляння ґрунтів призводить до отримання продукції, з високим вмістом солей важких металів, що є перевищенням гранично допустимої концентрації, і в подальшому це призводить до зниженого рівня сільськогосподарської продукції, та робить її небезпечною для життя людей та тварин. Хімічна дія забруднення ґрунтів досить часто не проявляється відразу, у силу своєї високої буферності, і виступає сильним фактором руйнування біосфери.

Підвищена кількість сполук важких металів на луках спостерігаються у поверхневих шарах ґрунту, приблизно до 5 см. Тварини споживають трави під час випасу, а концентрація важких металів у ґрунтового середовищі може зберігатися впродовж багатьох років, і століть. Способи мінімального впливу на ґрунти є: зменшена кількість викидів ВМ, застосування добрив зі зниженим вмістом металів, та заміною неорганічних пестицидів органічними продуктами [48, 49].

Джерелами ВМ у ґрунтах є: атмосферні опади, такі як пил і дощ, біологічний матеріал, наприклад, органічні речовини, та материнська порода. У залежності від роду джерела та властивостей металів у ґрунті, існує 2 типи: літогенні, що пов'язані з матеріалом материнської породи, та антропогенні, що потрапляють до нього шляхом діяльності людини. Забруднення ґрунтів ВМ такими як кадмій, мідь, цинк, свинець, з перевищенням вмістом гранично

допустимих концентрацій, можна зустріти у зонах природних геохімічних аномалій, таких як Карпати з Кримом, та забруднення земельних ділянок, що попередньо були задіяні під садові площі, виноградниками і ягідниками. У рослин випадки перевищення максимально допустимих рівнів концентрації, зустрічаються, у сполук кадмію до соняшнику та продуктах його переробки, яке спричинено природною властивістю даної культури до нагромадження цезію, калію і кадмію [50, 51, 52].

Державна гідрометеорологічна служба здійснює моніторинг забруднення сільськогосподарських земель важкими металами та пестицидами у населених пунктах, а здійснення відбору проб проходить раз у 5 років. Моніторинг стану ґрунтів здійснюють установи МОЗ, на територіях можливої негативної дії для здоров'я живих організмів, наприклад, ґрунти в зоні житлових кварталів, дитячих майданчиків і закладів, території з вирощуванням сільськогосподарської продукції. Також відбувається дослідження проб ґрунту в осередках зберігання токсичних відходів на території виробничих підприємств, і у місцях складування або захоронення їх [53, 54].

Вода є важливою частиною природного середовища, у ній одночасно поєднуються простота та складність. Майже всі процеси в життєдіяльності організму відбуваються за її участю. Людина своєю пагубною діяльністю змінює хімічний склад води. У водойми, малі і великі ріки, потрапляють шкідливі промислові чи радіоактивні відходи, що призводить до зміни умов розпаду органічних речовин, та підвищення концентрації фосфору, азоту та отрутохімікатів [55]. Все вище перелічене призводить до погіршення якості води, а саме втрати природного кольору, смаку та загального іонного складу. Заболочення водойм хімічними чи радіоактивними речовинами вагомо впливає на різке зменшення прісної води, яка придатна для людини та тварин. Викиди теплових та атомних електростанцій, хімічних та металургійних виробництв, призводять до найбільшого забруднення водойм,

і при цьому збільшується вміст ВМ, таких як, кадмій, цинк, мідь, хром, ртуть і нікель [56].

Надходження стічних вод, зі складом у них важких металів, можуть призводити до численних біологічних, фізичних чи хімічних змін у водних середовищах. Дані зміни розділяються на дві групи: зміни, пов'язані з впливом умов навколишнього середовища на поведінку металів, та зміни, пов'язані з впливом металів на стан навколишнього середовища. Біологічні реакції несуть різноманітний характер. Залежно від умов навколишнього середовища, можуть бути важливими: зміна групової структури, щільності, різноманітності, та видового складу популяцій. Характер та ступінь представлених змін залежать від форм і рівнів важких металів у воді і донних відкладеннях [57]. Таким чином, можна дійти висновків, що фізико-хімічні процеси в стічних та природніх водах роблять великий, хоч і непрямий, вплив на біологічні зміни водного середовища.

Розподіл та міграція металів у водних екосистемах підпорядковується більшою мірою завдяки донним відкладенням та самої водної маси. Частота потрапляння сполук важких металів з донних відкладень необхідною мірою підпорядковується дії їх фізичної структури та хімічної природи. Природні та антропогенні фактори можуть формувати особливості активної частини донних відкладень та водної маси, в якій мігрують сполуки важких металів. Фізико-хімічні умови водойм можуть визначати форми переносу важких металів: зважену, іонну чи колоїдну, та у вигляді їх комплексних сполук. Тому, як підсумок, можна дійти до висновку, що водні екосистеми характеризуються різноманітним розподілу і міграції сполук важких металів [58].

Також слід відмітити, що великим забруднювачем атмосферного повітря є ВМ, як у глобальних так і у регіональних масштабах. Вони мають високу міграційну властивість та схильні до біоаккумуляції. Метали являються небезпечними для живих організмів, а саме для людей та тварин, не тільки при безпосередній дії, але і через пагубний вплив на санітарно-

гігієнічні показники об'єктів навколишнього середовища [59, 60]. Токсичні речовини, які можуть негативно впливати на життєдіяльність організмів, як незалежно, так і вступаючи в різну взаємодію один з одним, впливають на ступінь токсичної дії окремих речовин. При забрудненні довкілля сполуками важких металів, доведено, що прояви токсичного ефекту, залежать від наявності між ними взаємодії, яка спричинює зміну значень, і тому вагоме значення несе не тільки токсичність кожного компонента системи окремо, але і в їх комбінації.

В атмосферному повітрі важкі метали можуть переноситись на великі відстані. У залежності від цього, вони здатні до накопичення у складових компонентах навколишнього середовища, і таким чином здатні надходити до харчових ланцюгів, провокуючи серйозну шкоду як наземним, так і водним екологічним системам. У повітрі токсиканти перебувають у двох формах, а саме, органічних та неорганічних сполук, наприклад, у вигляді аерозолів, або ж ртуть, знаходиться у газоподібному стані [61].

Основними джерелами надходження важких металів є: промисловість, транспорт, підприємства теплоенергетики та спалювання сміття. За величиною першочергового надходження у атмосферу сполук металів, провідне місце займає теплоенергетика. Спалювання вугілля чи мазуту є головним джерелом надходження ВМ, у них присутні практично всі відомі метали. Проте, ВМ надходять в атмосферне повітря, й з продуктами руйнування дорожнього полотна, автомобільних шин та гальмівних колодок. Останні ж являються джерелом надходження джерелом сполук міді та сурми. До атмосферного повітря, у результаті зношення верхнього шару дорожнього покриття, у склад якого входять: цинк, мідь, свинець, молібден, ванадій, нікель та хром, дані метали надходять у вигляді твердих часточок [62, 63, 64]. Для людини та тварин, токсиканти, навіть у малих дозах, носять канцерогенний чи токсичний ефект, та можуть нести негативний ефект на кишечник, печінку, нирки, центральну нервову систему, шкіру, кістки, зуби, і впливати на загальний стан живих організмів у цілому. Високі концентрації



ВМ в атмосферному повітрі мегаполісів, стають загрозою для здоров'я великої кількості людей, серед яких найбільш вразливими до забруднення навколишнього середовища є: діти, люди похилого віку, та люди з хронічними захворюваннями [65, 66]. У нашій державі, на сьогоднішній день, не існує жорстких обмежень, спосовно викидів важких металів до атмосферного повітря, та відповідно, потрапляння до повітряного басейну великих та малих міст можуть будь-які важкі метали, у незалежності від їх небезпечності для населення.

## **1.2. Вплив сполук кадмію на організм людини та тварин.**

Одним з важких металів, що найбільш розповсюджені в довкіллі промислового регіону є кадмій та його сполуки. Кадміймісні речовини є одними з найбільш токсичних сполук важких металів. У зв'язку з техногенним тиском на середовище, сполуки кадмію несуть шкоду та забруднюють ґрунти, водоймища, а через них потрапляють у корма, продукти харчування і зустрічаються у небезпечних концентраціях в атмосфері. Сполуки кадмію використовують для виготовлення ювелірних виробів, в живописі, у виробництві атомних реакторів, акумуляторів, сонячних батарей та ін.. Хлорид кадмію є компонентом електролітів в кадмієвих гальванічних елементах та сорбентах у газовій хроматографії, входить до складу каталізаторів в органічному синтезі, та виступає протравною в фарбувальних процесах у текстильній галузі [67, 68].

Спектр токсичних ефектів кадмію є досить широким та залежить від експозиції. Найбільш небезпечна характеристика полягає в тому, що він накопичується протягом усього життя, і має довгий біологічний період напіврозпаду в організмі людини, в середньому від 10 до 30 років [69]. При отриманні кадмію, як побічного продукту при рафінуванні міді, свинцю та цинку, відбувається кадмієве забруднення навколишнього середовища. Явище біоаккумуляції кадмію відбувається в екосистемах, як при наявності

металу в природних, для навколишнього середовища кількостях, так і при антропогенному забрудненні [70, 71]. Антропогенні джерела надходження важкого металу в навколишнє середовище умовно можна розділити на дві групи: локальні викиди комплексів, що виробляють чи використовують сполуки кадмію, та дифузного розсіювання по землі джерелами різного ступеню потужності, починаючи від теплових енергетичних установок та моторів, і закінчуючи мінеральними добривами та сигаретним димом [72]. Кадмій широко поширений в добривах, паливі, рудних відвалах і визначається поступове збільшення концентрації даного елемента в навколишньому середовищі. На сьогоднішній час даний важкий метал широко використовується, як гальванічне покриття для надання блиску та корозійної стійкості деталям, як барвник при виробництві кераміки, пластмас, облицювальних матеріалів, як стабілізатор при виробництві поліхлорвінілових пластмас, як пігмент при фарбуванні транспортних засобів, чи при обробці високоякісних промислових виробів [73, 74].

Міграція сполук кадмію в оточуючому середовищі залежить від виду сполук кадмію і рН середовища. Основна маса даного металу надходить з викидами підприємств у нижні шари тропосфери, а потім шляхом седиментації потрапляє на поверхню ґрунту, який є його головним акумулятором. Джерелом кадмієвого забруднення останніх є внесення добрив, особливо суперфосфату, куди він входить, як мікродобавка. Забруднення ґрунту важким металом зберігається довгий час і після того, як він перестає надходити [75, 76]. До 70% сполук кадмію, зв'язується з ґрунтовими хімічними комплексами, доступними для засвоєння рослинами. Не зважаючи на те, що кадмій не входить в число необхідних елементів для рослин, в першу чергу, він ефективно поглинається та накопичується, в грибах, в багатьох рослинах, перш за все в тютюнових, зернових, бобових і овочевих культурах, горіхах та тваринах, передусім, водних видах. Кадмієва фітотоксичність проявляється у гальмуванні фотосинтезу, порушенні транспірації, фіксації вуглекислого газу, та у зміні проникності клітинних

мембран і пояснюється його близькістю за хімічними властивостями до сполук цинку [77, 78].

Кадмій (Cd) - важкий метал, віднесений до другого класу небезпечності, який має виражену тенденцію до накопичення в організмі. Це токсичний важкий метал, фізіологічні функції якого в організмі не до кінця з'ясовані, здатний накопичуватись, має гострий і хронічний вплив на здоров'я живих організмів. Зазвичай знаходиться у природному середовищі разом із свинцем, цинком, міддю та іншими металами. Висока концентрація сполук кадмію може бути шкідливою для здоров'я людини, тварин і навколишнього середовища [79]. Отруєння даним важким металом (ВМ) відбувається при потраплянні в травну систему або інгаляційним шляхом. Великі дози кадмію можуть викликати ембріотоксичну та гонадотоксичну дію, і таким чином мати вплив на репродуктивну функцію [80, 81, 82].

Діти є однією з груп ризику по накопиченню важкого металу в організмі, та у зв'язку з чим вивчення дії даного важкого металу являється актуальним. Отруєння солями кадмію у дітей можливе при пасивному виді паління, вживанні води чи зернових продуктів харчування, які росли поряд із виробничими підприємствами. При отруєнні кадмієм виникають біль у животі, блювота, слинотеча, нудота, пронос, біль у м'язах, також часто може розвиватися кашель і задишка. У дітей з підвищеним вмістом важкого металу у волоссі спостерігаються зниження рівня есенціальних елементів, таких як мідь, залізо, цинк, молібден що може призводити до формування хронічної патології [83, 84, 85]. Таким чином, надлишкова кількість кадмію в організмі вже з дитячого віку провокує формування диселементозу – порушення співвідношення різних мікро- і макроелементів.

У літературних джерелах є інформація про життєву необхідність кадмію в нетоксичних дозах, а саме: регулюванні рівня цукру в крові, та стимулюванні росту тварин. Згідно з вимогами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), рівень його надходження в організм людини з усіх

джерел не має перевищувати 400–500 мкг/тиждень, а його дефіцит може викликати затримку росту та статевого дозрівання. [86, 87].

В організм людини та тварин сполуки кадмію потрапляють в основному трьома шляхами: через шлунково-кишковий (аліментарний), органи дихання (інгаляційний) та поверхню тіла (транскутанний), звідки відбувається абсорбція цього елемента у кров'яне русло організму людини та тварин. При інтоксикації його сполуками, органами-мішенями виступають: кишківник, нирки, кістковий мозок, печінка, серце, сперма, трубчасті кістки та селезінка. Також важкі метали відкладаються у волоссі і нігтях, реалізуючи захисну реакцію організму від дії деяких ВМ, коли здійснюється механізм депонування та інактивації [88, 89].

При надходженні через шлунково-кишковий тракт відзначається зміна складу нормальної кишкової мікрофлори. Зміни інтенсивності вільнорадикальних реакцій є в основі цитотоксичної дії Cd, перекисного окислення ліпідів з порушенням реплікації ДНК [90, 91]. Головну роль в плані природного біологічного бар'єру є епітелій кишківника, який відображає здатність організму протистояти дії різних екзотоксикантів, в тому числі кадмію. Через шлунково-кишковий тракт кадмій надходить в організм людини з харчовими продуктами (за добу в середньому 20-50 мкг), з питною водою (0,1 мкг) і через дихальні шляхи (0,02 мкг), та здатний накопичуватися в ньому, і проникає в різні органи і тканини, де його токсична дія проявляється вже при низьких концентраціях [92].

Особливістю шкідливого впливу даного важкого металу є швидке його засвоєння організмом і повільне виведення з нього. Кадмій в еритроцитах, тканинах печінки та нирок зв'язується з сульфгідрильними групами білків - металотіонеїнів, що веде до їх денатурації і до інактивації ферментів. Синтез металотіонеїну індукується у відповідь на надходження Cd до організму і зростає при збільшенні його дози [93, 94]. Цей білок зв'язує до 80 % кадмію в печінці та нирках, тому його індукція в печінці відіграє захисну роль. Дослідники припускають, що металотіонеїни знижують або усувають

токсичний вплив цього елемента переважно за допомогою зв'язування його в металотіонеїнові комплекси печінки. З іншого боку, формування цих комплексів гальмує вихід Cd з клітин та сприяє його внутрішньоклітинному накопиченню, що може призвести до дистрофічних внутрішньоклітинних змін організму [95].

При отруєнні сполуками Cd відзначається жирова інфільтрація печінки і нирок, в печінці - дистрофія гепатоцитів. При хронічному отруєнні бувають гіпертрофія серця, у паренхіматозних органах - ділянки некрозу і проростання в них сполучної тканини, гіперплазія селезінки, у нирках - збільшення розмірів клубочків, набухання епітелію ниркових каналців і дегенеративні зміни в тканинах нирок. Дистрофічні зміни в гепатоцитах, що розвивались в ході адаптаційно-компенсаторних процесів, поступово переростали в деструктивні порушення. Гепатоцити збільшувались в розмірах, і їх ядра набули різного розміру [96, 97]. З тривалістю інтоксикації глибина дистрофічних процесів у гепатоцитах зростала.

Вчені експериментально встановили, що при однократному парентеральному введенні гризунам в дозах 2 мг/кг та менше сполуки кадмію не спричинюють гепатотоксичність, проте при ін'єкціях кадмію в дозах 3,5–3,9 мг/кг виявляють запалення, фіброз та вогнища некрозу в печінці тварин. За умов перорального надходження некроз печінки виникає тільки при завищених дозах цього металу (30–138 мг/кг за добу) [98].

При вивченні гострої токсичності хлориду кадмію на самицях білих щурів, дослідниками встановлено, що в центроглобулярних відділах часточок печінки гепатоцити збільшились в об'ємі, та наявне явище каріолізу, що свідчить про вогнищевий колікваційний некроз. Були зафіксовані розширення і повнокров'я судин, крововиливи, набряк строми, явища периваскулярного набряку, місцями були наявні невеликі клітинні інфільтрати, а у гепатоцитах - прояви білкової дистрофії. Вчені вважають, що такі зміни виникають за рахунок порушення водно-електролітного обміну до якої призводить надлишкова кількість кадмію [99, 100].

Важкі метали, потрапивши в організм тварин та людей з продуктами харчування і водою, знижують моторну та секреторну функцію шлунково-кишкового тракту, інактивують ферменти, тим самим негативно впливають на перетравність й всмоктування поживних речовин, і засвоєння есенціальних елементів [101]. При експериментальному введенні хлориду кадмію підшкірно по 7 мг/кг впродовж 4 тижнів свиням (самцям в'єтнамської породи) вченими встановлено, що кадмій надає негативну дію на травну систему, а саме сприяє утворенню виразки дванадцятипалої кишки, і проявляється більш вираженою структурною перебудовою судин гемомікроциркуляторного русла, а саме: звуження приносної, обмінної і розширення виносної ланки та посиленням деструктивних процесів судин [102, 103].

Вченими було проведено експеримент, що при отруєнні дослідних білих щурів розчином хлориду кадмію внутрішньоочеревинно, з розрахунку дози 6 мг/кг маси тіла, встановлено структурну перебудову судин гемомікроциркуляторного русла порожньої та клубової кишок, що суттєво впливало на стан кровопостачання досліджуваного органу [104]. Це дослідження дозволило встановити вікові особливості ремоделювання судин гемомікроциркуляторного русла тонкої кишки дослідних тварин при отруєнні організму кадмій хлоридом, вираженості їх морфологічних і морфометричних змін у динаміці експерименту, які дають можливість прогнозувати деструктивні та регенеративні зміни тонкої кишки в даних умовах патології [105, 106].

Сполуки кадмію належать до імунотоксичних елементів. При хронічному кадміозі уражаються сечостатева, бронхолегенева системи, розвивається анемія, пов'язана зі зниженням всмоктування заліза в кишечнику і лізисом еритроцитів, підвищується артеріальний тиск, порушується сперматогенез. Токсичність сполук кадмію залежить від типу, розчинності, та наявності інших біологічно активних речовин. Але важливим фактором залишається відповідь на дію токсиканта, яка залежить від статі,

віку та загального стану організму [107, 108]. Вчені виявили статеві відмінності в накопиченні кадмію: у нирках і крові жінок концентрація важкого металу вища, чим у чоловіків, що може залежати від меншого вмісту заліза у організмі жінки, вміст хлориду кадмію і металотіонеїнів під час вагітності зростає у плаценті, крові та сечі у самок щура рівень акумуляції кадмію в дванадцятипалій кишці може збільшуватися майже втричі, а у печінці та нирках удвічі [109, 110, 111].

З літературних джерел [112] відомо, що сполуки кадмію при потраплянні в організм володіють високою міграційною швидкістю, біохімічною активністю, політропною токсичною дією і можуть накопичуватися у ряді органів і тканин, порушують метаболічні процеси та фізіологічні функції, індукують процеси канцерогенезу, та є антагоністами низки життєво важливих мікро- та макроелементів. Як відомо, у нирках зв'язаний із металотіонеїном кадмій фільтрується в клубочках і потім реабсорбується в проксимальних каналцях кори нирок та накопичується. Це веде до дисфункції ниркових каналців і процесу реабсорбції: білків, глюкози і амінокислот. Характерною ознакою трубчастої дисфункції є підвищене виведення низькомолекулярних білків у сечу. Для більшості населення, які проживають у великих містах або поруч з великими підприємствами, кадмій-індукована протейнурія є незворотнім процесом [113, 114]. Акумуляуючись у клітинах органів і тканин, кадмій та його сполуки шкідливо впливають на більшість систем організму людини і тварин, тому вельми актуальним є вивчення його механізмів впливу, а також пошук біологічних антагоністів, які можуть прискорювати виведення кадмію та зменшувати токсичний вплив на організм.

Науковці, експериментально досліджуючи вплив хлориду кадмію у дозі 4,4 мг/кг на активність системи антиоксидантного захисту організму щурів встановили, що хронічний кадмієвий токсикоз призводить до посиленої активації процесів ліпопероксидації та порушення рівноваги між активністю

антиоксидантної системи й інтенсивністю перекисного окиснення ліпідів [115].

Активація перекисного окиснення ліпідів, внаслідок дії кадмію, зумовлює реактивне підсилення антиоксидантного потенціалу клітин організму, а після вичерпування його ресурсів сприяє деструкції мембран і є однією із причин загибелі організму [116, 117]. ПОЛ є нормальним фізіологічним процесом, що відбувається у клітинах, але його збільшена концентрація вказує на ушкодження біологічних мембран.

При надходженні сполук кадмію до організму також розвивається гемічна гіпоксія, а саме порушується процес перенесення кисню кров'ю, знижується рівень гемоглобіну в ній. У реакції з оксигемоглобіном його сполуки викликають гіперпродукцію активних форм кисню, які пошкоджують біологічні системи, проявляють виражену цитотоксичну дію, ініціюють процеси ПОЛ [118, 119]. У літературних джерелах згадується, що сполуки кадмію впливають на трансмембранну передачу гормональних сигналів у клітинах, пригнічують гормональну функцію організму .

До дії солей кадмію організм людини і тварин піддається впливу протягом всього життя, починаючи з внутрішньоутробного періоду, а особливо в період росту та статевого дозрівання. Інгаляційне надходження Cd в період вагітності викликає тератогенний та ембріотоксичний ефекти, які проявляються патологією будови скелета, лиця, нервової трубки плодів, важкими формами олігогідромніонії. Сполуки кадмію мають негативний вплив на плаценту, зменшуючи приплив крові до неї, збільшуючи кількість крововиливів та некротичних вогнищ [120, 121]. Точний механізм тератогенного впливу Cd залишається невідомим.

За умов постійної дії різноманітних екзогенних факторів, зокрема важких металів на організм, виникає необхідність пошуку ефективних протекторних засобів [122]. Наночастинки набули широкого застосування не лише в галузі мікроелектроніки та інформаційних технологій, енергетиці, а й



в медицині, біології, фармакології та косметології, що на теперішній час є актуальним.

### **1.3. Механізми впливу важких металів на здоров'я людини та тварин.**

Існує декілька механізмів потрапляння важких металів до організму людини і тварин, а саме інгаляційний, пероральний та через шкірні покриви. Останній не має істотного значення. Найбільш серйозна токсична дія ВМ виникає при вдиханні пилу, що відбувається на промислових підприємствах. Особливо небезпечні частинки діаметром 0,1-1 мкм, які ефективно адсорбуються через легені. Вони поглинають іони металів, які надходять потім в рідкі середовища живого організму, ефективніше, чим через шлунково-кишковий тракт. Але, в той же час, інгаляційне отруєння зустрічається рідко і основний спосіб проникнення токсичних металів залишається пероральний [123, 124].

Механізми токсичного впливу ВМ на організми до кінця не з'ясовані, досліджуються на різних рівнях, проте в загальних рисах носять наступний характер. Іони металів стабілізують і активують багато білків, іони металів потрібні для функціонування більшості ферментів. При токсикозі відбувається конкуренція між необхідними і токсичними іонами за володіння місцями хімічного зв'язування в білках. Багатобілкові макромолекули мають вільні сульфгідрильні групи, які здатні вступати у взаємодію з ВМ (Cd, Hg, Pb та ін.) [125, 126]. Однак не встановлено, реакції з якими саме білковими макромолекулами наносять найбільш серйозну шкоду. Іони з великою токсичністю розподіляються між багатьма тканинами, але не завжди найбільша шкода відповідає найбільшій концентрації важких металів [127, 128]. Наприклад, більшість свинцю (90%) знаходиться в кістках, проте його токсичність проявляється за рахунок решти 10%, розподілених в інших тканинах організму. Негативний ефект взаємодії ВМ з біологічно активними

макромолекулами пов'язаний з витісненням необхідних металів з їх активних місць зв'язування важким металом, зв'язуванням частини макромолекули, необхідної для нормальної життєдіяльності організму [129, 130].

Важкі метали впливають на структуру і функції багатьох клітинних органел. А саме, функції ендоплазматичної сітки можуть бути порушені в результаті інгібування його ферментних систем. Також ВМ можуть інгібувати роботу дихальних ферментів в мітохондріях, провокуючи гіпоксичний стан організму. Деякі метали, такі як кадмій, берилій, сполуки хрому і нікель здатні впливати на розвиток ракових пухлин у людини і тварин [131, 132].

Органи дихання є мішенню для ВМ при вдиханні їх парів, гостра дія викликає подразнення і запалення дихального тракту, тоді як хронічний вплив може викликати утворення ракової пухлини. Інгаляційне надходження важких металів, а саме кадмію, в період вагітності, викликає тератогенний та ембріотоксичний ефекти, проявляється патологією будови скелета, обличчя, нервової трубки плодів, важкими формами олігогідремії [133, 135].

При надходженні сполук кадмію до організму також розвивається гемічна гіпоксія, порушується процес перенесення кисню кров'ю, знижується рівень гемоглобіну в ній. Хлорид кадмію у реакції з оксигемоглобіном викликає гіперпродукцію активних форм кисню, які пошкоджують біологічні системи обміну, проявляють виражену цитотоксичну дію, ініціюють процеси перекисного окиснення ліпідів [136,137]. Це є нормальним фізіологічним процесом, що відбувається у клітинах, але його підвищення вказує на ушкодження біомембран, а його активація внаслідок дії кадмію зумовлює реактивне підсилення антиоксидантного потенціалу клітин, і після вичерпування його ресурсів сприяє деструкції мембран, та є однією із причин загибелі організму.

Близько 50% абсорбованого кадмію накопичується в печінці та нирках. При отруєнні його сполуками відзначається жирова інфільтрація печінки і нирок, в печінці - дистрофія гепатоцитів. При хронічному отруєнні бувають

гіпертрофія серця, у паренхіматозних органах - ділянки некрозу і проростання в них сполучної тканини, гіперплазія селезінки, у нирках - збільшення розмірів клубочків, набухання епітелію ниркових канальців і дегенеративні зміни в тканинах нирок [138, 139]. Загальна структура печінкових часточок не порушувалась, потім гепатоцити збільшуються в розмірах, їх ядра мають різні розміри, з тривалістю інтоксикації глибина дистрофічних процесів у гепатоцитах зростає. Дистрофічні зміни в гепатоцитах, що розвивались в ході адаптаційно-компенсаторних процесів, поступово переростали в деструктивні порушення [140].

Нирки є органом, що відповідає за екскрецію, і це означає, що вони являються мішенню для металів, що потрапляють в організм та виводяться з організму. Кадмій і ртуть являються нефротоксикантами, нервова система також є мішенню для важких металів, особливо для органо-мінеральних сполук. Метил-ртуть легко проникає з крові в нервові тканини, завдяки своїй ліофільності, а неорганічна ртуть краще розчиняється у воді, і її головною мішенню стають нирки [141, 142]. Відомо, що у нирках зв'язаний із металотіонеїном кадмій фільтрується в клубочках і потім реабсорбується в проксимальних канальцях у кірковій речовині нирок. Через його накопичення в корі нирок настає дисфункція ниркових канальців з порушенням реабсорбції, наприклад, білків, глюкози і амінокислот. Характерною ознакою трубчастої дисфункції є підвищене виведення низькомолекулярних білків у сечу, для більшості працівників і населення кадмій-індукована протеїнурія є незворотним процесом [143, 144].

Визначено, що ВМ, при надходженні в організм тварин та людини з їжею і потраплянні в шлунково-кишковий тракт, знижують моторну та секреторну функцію тонкої та товстої кишки, активність травних ферментів, і тим самим негативно впливають на перетравність та всмоктування поживних речовин, засвоєння есенціальних елементів таких як залізо, цинк, кальцій та ін. [145, 146, 147]. Важкі метали можуть викликати дисфункцію чоловічих і жіночих репродуктивних органів за допомогою впливу на

нейроендокринну і гормональну системи. Крім того, ВМ надають і прямий вплив - кадмій і свинець, акумулюючись в чоловічих статевих органах, викликають їх дегенерацію та інгібують процеси сперматогенезу. У 10 разів є вищою концентрація сполук кадмію у плаценті, чим у материнській крові та у 59 раз, ніж у пуповинній. Сполуки кадмію мають пагубний вплив на плаценту живих організмів, зменшуючи приплив крові до неї, та збільшуючи кількість крововиливів і некротичних вогнищ. Загально відомо той факт, що плацента є надійним бар'єром для проходження токсичних мікроелементів [148, 149]. Проте, точного механізму тератогенного ефекту сполук кадмію є маловідомим. Акумулюючись у клітинах тканин і органів, кадмій та його сполуки несуть небезпечну дію на більшість систем організму людини та тварин. Отже актуальним є вивчення механізмів впливу та дії важких металів на живі організми, а також пошук біоантагоністів, які можуть пришвидшувати виведення їх з організму та зменшувати токсичний вплив.

#### **1.4. Вплив на морфофункціональний статус живих організмів інших мікроелементів (мідь, залізо, цинк, селен). Пошук біоантогоністів сполук кадмію та взаємодія з різними мікроелементами.**

Мідь (Cu) - хімічний елемент першої групи періодичної системи Менделєєва. Він є важливим мікроелементом для людей та тварин. В 1928 році вчений із Шотландії Робертс Вільям відніс мідь до «металів життя». У організмі людини мідь перебуває у двох формах, а саме: одновалентної  $Cu^{1+}$  та двовалентної  $Cu^{2+}$ , та всеж значна частина в організмі перебуває у двовалентній формі. Можливість даного металу легко приймати і віддавати електрони пояснюється її можливістю в поглинанні вільних радикалів та окисно-відновних реакціях [150, 151].

Організм людини містить в собі близько 50-100 мг міді, до того ж половина цієї кількості йде на м'язову тканину та кістки, а 10% перебуває у печінці. А також помірний резерв купруму є в таких органах, як кишечник,

кров, серце, нирки, шкіра, волосся, легені, селезінка, та органи ендокринної системи (епіфіз, гіпофіз, тимус, наднирники, щитоподібну, парашитоподібні, острівці Лангерганса підшлункової залози та ендокринну частину статевих залоз). Концентрація міді новонародженої дитини у кілька разів є вищою, ніж у відповідних тканинах дорослої людини, таких як печінка, м'язи та інші тканини [152, 153]. Купрум плода має материнське походження, до того ж, під час протікання вагітності жінки, її всмоктування мікроелементів у організмі збільшується, натомість виведення знижується. Рівень тканинної міді у дітей досягає рівня дорослого лише до першого року життя [154, 155].

Провідні процеси поглинання міді відбуваються у шлунку та тонкій кишці, тому як їх слизова оболонка містить мідь-транспортні білки, зокрема металотіонеїни, які утворюють комплексні сполуки з нею. Мідь-зв'язувальні білки несуть захисні властивості від вільнорадикальних реакцій, ініційованих  $\text{Cu}^+/\text{Cu}^{2+}$ . Транспортування міді із клітин слизової оболонки до ворітної вени відбувається при допомозі АТФази р-типу. Через систему ворітної вени з потоком крові  $\text{Cu}$  пов'язаний головним чином з білками транскупреїном і альбуміном, у розрахунковому співвідношенні 2:1, та надходить до найбільшого внутрішнього органу - печінки. Функцію транспорту міді у плода взамін альбуміну виконує  $\alpha$ -фетоглобулін [156, 157].

Також мідь входить до складу компонентів жовчі. У протоках жовчного міхура мідь спочатку перебуває у складі низькомолекулярних сполук, а саме, комплексів із амінокислотними залишками, і згодом, в процесі подальшого руху протоками жовчі, можуть утворюватися сполуки з високомолекулярними білками або кон'югатами білірубіну, що не є доступними для зворотного всмоктування [158, 159]. Близько 30 % добового надходження купруму засвоюється, а його решта перетворюється на нерозчинні сполуки у шлунково-кишковому тракті, які згодом виводяться з каловими масами. Близько 80 % резорбованої міді виводиться з жовчу та 16 % стінками шлунково-кишкового тракту організму. З сечею виділяється

приблизно 4 % міді, що всмокталася раніше, а невелика кількість цього елемента виділяється з потом [160, 161].

Поглинання міді з шлунково-кишкового тракту підлягає інгібуванню іншими металами, наприклад цинком. Всмоктання міді із шлунково-кишкового тракту можуть впливати присутність харчових білків та амінокислот, аскорбінової кислоти, фруктози, і харчових волокон. У плазмі крові, концентрація міді регулюється нейрогуморальними механізмами. [162, 163]. Шотландськими вченими I. Bremner та J.H. Beathie доведено, що у людини відмічається збільшення рівня мікроелемента у крові при гіпертириозному стані, а зниження - при гіпофункції щитовидної залози. А іншими науковцями D.J. Waggoner і T.B. Bartnikas доведено, що стресові ситуації, больові подразнення та інфекційні захворювання, можуть завдавати шкоди нейрогуморальній системі, та призводять до підвищення вмісту міді та церулоплазміну в кровоносній системі. Останній же відіграє важливу роль у метаболізмі заліза, та транспортує більш як 95 % від загальної кількості міді у плазмі здорової людини. Мідь потрібна для перетворення заліза організму в гемоглобін [164, 165].

На активність понад 30 ензимів також впливає мідь, відповідальних за окислення та клітинне дихання в організмі, сприяє виробленню жіночих статевих гормонів і тироксину, приймає участь у синтезі нейромедіаторів, мієліну, меланіну, та є важливою для нормальної структури сполучної тканини [166, 167]. Відомо понад 50 білків та ферментів, у яких знайдено мідь. Вона входить до складу ферментів, що складають провідну роль у системі антиоксидантного захисту організму. Мідь є важливим елементом для всіх представників тваринного та рослинного світу [168, 169].

Прийнято вважати, що мідь з цинком конкурують у процесі засвоювання в рівній системі, тому надлишок одного з них у їжі, може призводити до недостачі іншого елемента. Здоровій дорослій людині щоденно потрібно вживати мідь у дозі 1-2 мг. Дефіцит міді спричинює такі хвороби, як анемія, сильне схуднення, втрата апетиту, дерматози, затримка

росту, водянка, депігментація волосся, часткове облісіння, атрофія серцевого м'яза, зниження рівня гемоглобіну, аномальний метаболізм ліпідів, та підвищений ризик різноманітних інфекцій. При запальних процесах та схильності людей до захворювання суглобів потреба в ній зростатиме, а при нестачі заліза у живих організмах збільшується кількісний склад міді [170, 171]. Це явище спостерігалось у людей з великими кровотечами, та у донорів. Мідь, так само як і залізо, знаходиться в усіх органах, але найбільше її є в травному апараті, зокрема в печінці, та головному мозку. Доведено, що в півкулях людини вміст міді є різним, а саме ліва півкуля являється активнішою, тому в ній більша концентрація біологічно активних металів, що є логічним. У тих центрах мозку, що пов'язані з рухом тіла, міститься абсолютна більшість міді. Вона необхідна для утворення ненасичених жирних кислот та синтезу простагландинів [172, 173].

Дефіцит міді у здорових людей не зафіксований навіть в районах з низьким вмістом солей міді у навколишньому середовищі. Тому, дефіцит міді нечастий. Потреба організму в міді є меншою, чим сполуки заліза. Сполуки міді надходять до організму з продуктами харчування, наприклад з горіхами, печінкою, різними грибами, устрицями, та з питною водою. У природі вона широко зустрічається у вигляді сульфідів, хлоридів, карбонатів, арсенідів і у самородному стані [174, 175]. Мідь широко розповсюджена в будівництві, електропромисловості, і теплоенергетиці, та кожна четверта тонна добутого за всю історію людства металу видобута в останньому десятиріччі. Головне джерело надходження міді в природне середовище – стічні води виробництва кольорових металів, машинобудівних, металообробних, текстильних і інших підприємств.

За даними вітчизняних науковців Марушко Ю.В. та Таринської О.Л. доведено, що серед дитячого населення України зафіксований гіпомікроелементоз відносно міді. Аналіз прикореневої зони волосся на вміст Cu у 282 школярів м. Києва показав знижений рівень міді волосяного покриву у 80,5 % дітей, що були задіяні в експерименті. Мікроелементні

показники у дітей є основами здорового стану. На сьогоднішній день спостерігається недостатнє забезпечення дітей мікроелементами, вітамінами та іншими важливими для організму сполуками [176]. Це питання потребує детального вивчення, та у подальшому потребує впровадити заходи, щодо профілактики і лікування для нормального росту та розвитку дітей, підтримки їх загального стану на належному рівні.

Цинк (Zn) є незамінним мікроелементом, та посідає друге місце після сполук заліза за поширенням в організмі людини і тварин, та участю в метаболічних процесах [177, 178]. У клітинах він присутній у складі стійких біокомплексів, у яких він сильно пов'язаний з ендogenousними органічними лігандами. Це пояснюється тим, що він має високу здатність утворювати хелатні структури. Загально відомо, що останні, утворюються коли метал розташований між атомами-донорами електронів, якими найчастіше виступають атоми кисню, азоту і сірки. Формування таких сполук виражає природну роль цинку у функціонуванні різноманітних біологічних систем [179, 180]. Відмічається, що потенціал цинку до утворення біокомплексів супроводжується відносною його безпечністю для біомолекул. Це пояснюється відсутністю прооксидантних особливостей, які є характерними металам зі змінною валентністю, наприклад, мідь, залізо та ін.). Проте дані властивості, можуть сприяти метаболізму і транспорту сполук цинку в живих організмах, та здійснювати його біологічні функції у клітинах [181, 182].

Zn входить до складу групи неферментних металопротеїнів. У їх молекулах, катіони мікроелемента, будуть брати участь у стабілізації вторинної та третинної структур. Утворення таких комплексів, потрібне для здійснення специфічних функцій білків. В організмі людей та тварин, цинк-підпорядковані білки нагромаджуються у цитоплазмі та різних органелах клітин, таких як, ядро, комплекс Гольджі, ендоплазматична сітка, мітохондрії. Особливу увагу привертають функції металопротеїнів у ядрі, де знаходиться велика частка внутрішньоклітинного Zn. Зосередження в ядрі асоційованих з цинком білків веде до участі мікроелемента у відтворенні



генетичної інформації, поділі, росту і диференціюванні клітин організму [183, 184, 185]. Металотіонеїни відіграють провідну роль у підтриманні гомеостазу  $Zn^{2+}$ , захисній функції клітин від шкідливого впливу високих концентрацій катіонів даного металу і детоксикації інших, високотоксичних, хімічних елементів, наприклад кадмій, ртуть, миш'як [186, 187, 188]. Слід відмітити, що молекули металотіонеїнів можуть взаємодіяти з вільними радикалами, інактивувати їх, і згодом, виконувати антиоксидантну функцію в організмі.

Сполуки цинку належать до сильних індукторів синтезу металотіонеїну в клітинах органів і тканин живих організмів [189, 190, 191]. Але у клітинах травної системи, зокрема у клітинах печінки, кадмій є ефективнішим індуктором синтезу цього білка, чим цинк. Рівень синтезу металотіонеїнів у клітинах людей і тварин підвищується під впливом інших важких металів, та за дії певних чинників, таких як поранення, перегрівання організму, оксидативний стрес, опромінення, умови гіпоксії [192, 193, 194, 195]. У літературних джерелах є дані про те, що металотіонеїни проявляються у хемотаксичній активності, для клітинних ліній і лейкоцитів, а присутність даного білку впливає на рухливість клітин при стресі [196, 197]. Отже, прийнято вважати, що металотіонеїни можуть бути важливими для терапевтичного лікування запальних процесів у організмі.

В організм людини і тварин цинк надходить, через травний тракт, з продуктами харчування та кормом. У процесі травлення він виходить з їжі у формі катіонів, що можуть зв'язуватися з ендogenousними лігандами та транспортуватись до ентероцитів дванадцятипалої і тонкої кишок [198, 199]. Велика кількість ендogenousного цинку потрапляє у просвіт тонкої кишки шляхом виділення із підшлункової залози, та може повторно всмоктуватись у кров'яне русло. Реабсорбція сприяє надходженню цинку, який необхідний для підтримки його гомеостазу у живих клітинах, що несе важливе значення в регулюванні балансу цього мікроелемента. Сталість цинку в організмі людини і тварин регулюється рівнем абсорбції та реабсорбції в тонкій кишці,

а також рівнем екскреції, яка здійснюється через шлунково-кишковий тракт та видільну систему [200, 201]. Майже 50 % цинку, що виводиться з організму, виділяється через травну систему, а саме з екскретами підшлункової залози, жовчю, секреторним матеріалом і епітелієм кишок. На процеси абсорбції цинку в тонкій кишці впливають безліч чинників, зокрема, вміст даного мікроелемента у харчових продуктах і наявність у складі їжі інших компонентів, таких як фітинові чи органічні кислоти, білки, харчові волокна, кальцій, залізо, та інші. Низький вміст цинку в добовому раціоні, може призвести до більш ефективного всмоктування мікроелементу в тонкій кишці, що супроводжується високим рівнем акумуляції цинку в клітинах тканин [202, 203, 204].

Є підстави вважати, що наявність у їжі тваринних білків супроводжується збільшенням абсорбції цинку, але деякі білки можуть діяти різним чином, наприклад, казеїн дає найменший вплив на поглинання цинку порівняючи з іншими джерелами надходження білка. Також слід відмітити, що основним харчовим джерелом цинку є білок. Виходячи з цього, можна зазначити, що підвищене вживання білка у добовому раціоні, збільшує рівень надходження цинку до організму [205, 206].

Фітати, відомі як солі фітинової кислоти, мають потужний інгібуючий вплив на абсорбцію цинку з компонентів їжі, які знаходяться в рослинних продуктах харчування, таких як бобові рослини, крупи. Групи фосфатів даних сполук поєднуються з катіонами цинку, утворюючи потужні нерозчинні комплекси, що приводить до ускладнення засвоєння мікроелемента. За даними літератури, фітати також спроможні утворювати комплекси з цинком, що виділяється ендогенним шляхом у середовище тонкої кишки з підшлункової залози, та гальмує процеси його реабсорбції в організмі [207, 208, 209]. Саме тому, прийнято вважати, що довгострокове дотримання на рослинних дієтах може викликати розвиток дефіциту цинку в організмі людини. Також слід зазначити, що рослинні харчові волокна несуть негативну дію на процеси абсорбції цинку, тому як до складу продуктів

харчування, входять у більшій мірі фітати. Повідомляється, що в людей, які проживають у сільській місцевості близько 60-70% цинку прибуває з рослинною їжею, із високою концентрацією фітатів. Тому, рівень абсорбції цинку в них менший, а відповідність молярного вмісту фітатів з цинком є вищою, ніж у людей, які мешкають у місті [210, 211].

Відомо, що сполуки кальцію здатні до гальмівних процесів абсорбції цинку з продуктів харчування, особливо рослинного походження. Причиною може бути те, що цей елемент схильний до утворення нерозчинних комплексів з фітатом та цинком, затримуючи процес абсорбції останнього. Деякий антагонізм є між кальцієм та цинком і на рівні акумуляції в клітинах організму. Речовини, що зв'язуються з кальцієм, несуть зменшення його мобільності, та підвищують концентрацію цинку в клітинах. Але іншими науковцями показано, що збільшення рівня надходження  $\text{Ca}^{2+}$  до клітин може призводити до зростання внутрішньоклітинної концентрації  $\text{Zn}^{2+}$ , тому що, катіони цинку можуть надходити і через чутливі канали до кальцію [212, 213].

У експерименті, на чолі з Whittaker P., проведеному в 1998 р., показано, що введення заліза у складі неорганічних сполук зменшувало рівень всмоктування сполук цинку в організмі людини. Однак, згодом доказано, що гальмівний ефект помітно тільки при високих співвідношеннях між вмістом цинку та заліза, після надходження останнього у фармакологічних дозах. Разом з тим відомо, що продукти харчування зі збільшеним вмістом заліза не впливають на процеси абсорбції цинку [214].

За літературними джерелами, можна дійти висновку, що цинк та мідь взаємно гальмують абсорбцію один одного у тонкій кишці. Достовірно, що фізіологічний антагонізм міді з цинком проходить частково, а саме на рівні зв'язування з молекулами металотіонеїнів. Відомо, що цинк активний індуктор синтезу цього білка, чим мідь, але катіони міді можуть утворювати міцніші комплекси з металотіонеїнами. У зв'язку з переліченим, за умов помірного вживання препаратів цинку спостерігаються утворення Cu-MT, і

зменшення рівня надходження його до крові. Існування своєрідного фізіологічного антагонізму між катіонами міді і цинку підтверджують й інші автори [215, 216].

Потрібно зауважити, що на процес поглинання цинку в травному тракті, зокрема тонкою кишкою, суттєво впливає присутність кадмію у їжі, деяка кількість якого, надходить до організму людини і тварин саме з продуктами харчування, наприклад з зерновими та іншими продуктами рослинного походження). Загальновідомо, що катіони  $Zn^{2+}$  і  $Cd^{2+}$  є між собою аналогами, стосовно хімічних особливостей, а під час абсорбції між даними мікроелементами виникають антагоністичні взаємодії. Сполуки кадмію, навіть у низьких дозах, пригнічують абсорбцію катіонів цинку, та викликає порушення у його метаболізмі. Натомість, низька концентрація цинку в живих організмах, у продуктах харчування сприяє посиленню абсорбції  $Cd^{2+}$  та поглинання важкого металу в клітинах тканин. Крім того, прийнято вважати, що окремі амінокислоти, а саме метіонін з гістидіном, та органічні кислоти, наприклад, лимонна кислота, сприяють процесу поглинання сполук цинку у травному тракті, зокрема, у тонкій кишці людей та тварин [217, 218, 219].

Селен (Se) являється природним захисником від токсичності важких металів у біологічних системах. Це типовий халькоген та неметал, який за своєю хімповедінкою схожий до сірки та телуру. Відомо, що взаємодія селену з металами пов'язана з його дією на тканинний чи субклітинний їх розподіл, та на токсичність ВМ. Аналіз багатьох літературних джерел, дозволяє виокремити, можливі дії захисту механізму Se, відносно до токсичності важких металів, важливими ланками якого, слугують утворення нерозчинних комплексів з металами, посилення антиоксидантного захисту організму від дії ВМ, прискорення метаболізму токсикантів з подальшим утворенням нетоксичних сполук, їх перерозподіл і виведення з організму людини.

На сьогодні відомо багато експериментальних досліджень, які присвячені вивченню взаємодії сполук селену і кадмію. Ще на початку нинішнього століття, вчені [220, 221, 222] встановили захисний ефект селену, у застосуванні до кадмію в експерименті на білих щурах, яким інтраперитоніально, протягом тридцяти діб, вводили солі цих мікроелементів. Висновки науковців ґрунтувались на результатах ядерної мікроскопії препаратів печінки та нирок, в яких не було знайдено патологічних проявів токсичності кадмію. Взаємодія селену та кадмію показана в дослідженнях Jamall I.S. та інших вчених [223, 224], в яких було 2 групи щурів, протягом 7 тижнів отримували добовий раціон, що складав 0,1 або 1,0 мкг селеніту натрію. Також, піддослідні тварини отримували 0 або 200 мкг хлориду кадмію. Завдяки проведеному дослідженню встановлено, що введення кадмію викликало значне зниження активності GPx в печінці і нирках щурів, та активацію процесів перекисного окиснення ліпідів. Максимальна активність GPx зафіксована у дослідних тварин, які отримували 1,0 мкг селену з їжею, але без додавання кадмію. Вміст останнього у печінці складає 400-700 мкг/г, а у нирках в межах 250 - 700 мкг/г.

За припущеннями науковців, захисний ефект селену, відносно до кадмію, пов'язаний з переходом останнього із білків-мішеней з низькою молекулярною масою до з більш високою молекулярною масою. Однак відомо, що селен не зумовлює такого переключення при пероральному введенні, через це, механізм, з допомогою якого Se протидіє токсичності сполук кадмію за звичайних умов існування, дотепер є не до кінця вивченим [225, 226].

Важливі експериментальні дані, щодо захисної дії селену, отримано при експериментальному кадміозі в дослідженнях вітчизняних науковців. Статевозрілим щурам вводили сполуки хлориду кадмію, у дозі 1200 мкг/кг протягом 10 днів, а селеніт натрію вводили в дозі 30 мкг/кг від маси тіла

відповідно. Проведені науковцями гістологічні експерименти на печінці дослідних щурів, вказують на збільшення дистрофічних та деструктивних процесів у клітинах органу, а саме гепатоцитах, при кадмієвій інтоксикації. Також спостерігалось зниження церулоплазміну у плазмі крові дослідних тварин. Оцінка динаміки корекції кадміозу селеном приводить до впорядкування пластинок печінки у часточках, розширенні капілярів між ними, що було зафіксовано на 7 добу селенової корекції. Далі, на наступній парі тижнів, морфологічні показники змінювались в сторону нормалізації гістологічних структур печінки, і при цьому проходила нормалізація стану гепатоцитів. Селен, в цьому випадку, діє в ролі гепатопротектору, має різний позитивний вплив на функціонування печінки, та сприяє синтезу антиоксидантів ліпідної і білкової форми [227, 228].

Спостереження епідеміологічного характеру, а саме взаємозв'язку селену з іншими важкими металами є обмеженими. Відомо, що паління сигарет, спричинює зростання концентрації сполук кадмію у сечі та крові, при одночасному зменшенні концентрації селену в крові, що підтверджується коефіцієнтами кореляції. Вміст селену та кадмію в крові жінок, що палять під час вагітності, особливості їх взаємодії та транспорту від матері до плоду показана в праці науковців. Паління вагітних жінок, призвело до більш високих показників кадмію у плаценті; підвищення селену з крові в плаценту, та зниження його рівня в ній. Отже, можна допустити, що під час вагітності вмикаються інші захисні механізми, які пов'язані із протекцією плоду та перерозподілом селену в організмі жінки [229, 230]. Підвищений вміст сполук кадмію у крові, спричинює збільшення його концентрації у плаценті, що підтверджує активацію дії токсиканту кадмію на плід. Відмічається, що цей проміжок часу характеризується збільшенням транспортування селену до плаценти, де проходить активація антиоксидантного захисту, і блокування активності кадмію, що діє завдяки утворенню нерозчинних сполук, які в результаті знижують потрапляння Cd

до організму плоду. У групі жінок, які не курять сигарети, виявлено порівняно високі показники селену у крові, при вагомо нижчих показниках кадмію в плаценті, проти вагітних, що курили сигарети [231, 232]. Дане становище, може пояснюватись тим, що при помірному надходженні кадмію до організму процеси блокування активності даного важкого металу, проходять на етапі його поглинання та надходження до крові, тому, рівень потрапляння Cd до плаценти та до плоду є низьким. Отже, результати співдії мікроелементів і кадмію підтверджують їх антагоністичну дію, та збільшують розуміння біологічних функцій взаємодії мікроелементів в організмі, як можливий механізм зниження токсичності кадмію в живих організмах [233].

Пошук потенційних біоантагоністів токсичності важких металів проводиться в сучасних наукових експериментальних роботах серед органічних солей: це цитрати та сукцинати мікроелементів, в тому числі і металів. Експериментальні роботи на сукцинатах мікроелементів на сьогоднішній день все частіше застосовуються в медико-біологічних дослідних роботах та фармацевтичній галузі. За даними літератури, можна дійти висновку, що на всмоктування, токсичність та розподілення кадмію в організмі людини і тварин, може впливати внутрішній склад міді, цинку, заліза, і інших есенціальних мікроелементів в раціоні харчування, однак ці дані є суперечливими [234-238]. У відповідності з цим, мідь здатна інгібувати процеси поглинання та депонування сполук кадмію. На сьогодні їх властивості активно вивчаються, але не має експериментальних робіт з визначення рівня зниження їхньої ембріотоксичності до сполук кадмію.

Таким чином, проведений аналіз наукових літературних даних, демонструє високий рівень актуальності експериментальних досліджень негативного впливу важких металів на дорослий та дитячий організми, на хід ембріогенезу, окремі органи та системи органів. Актуальним є і визначення рівня накопичення важких металів організмом та пошук

можливих нових потенційних біоантагоністів токсичності сполук ВМ серед мікроелементів.

### **Список публікацій за розділом [239-243].**

1. Shatorna V., Kononova I., Rudenko K. Investigation of the effect of cadmium and kuprum on the digestive system of living organisms (literature review) *Modern Science — Moderní věda.* — Praha. — Česká republika, Nemoros. 2020. No 3: 142-149.

2. Руденко К.М. Зниження ступеню ембріотоксичності хлориду кадмію при комбінованому введенні з сукцинатами міді в експерименті на щурах. *Вісник проблем біології і медицини.* 2020; 4 (158): 69-73. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-4-158-69-73

3. Білишко Д.В., Руденко К.М., Мальчугін Р.К. Вплив цитрату селену та цитрату германію на ембріотоксичність кадмію при комбінованому введенні у щурів. *Матеріали XIX наукової конференції студентів та молодих вчених «Новини і перспективи медичної науки».* 2019; 69-70.

4. Гальперін О.І., Мальчугін Р.К., Руденко К.М., Шевченко О.С. Визначення модифікуючої дії цитратів металів на ембріотоксичність солей кадмію в ембріогенезі щура. *Матеріали XIX наукової конференції студентів та молодих вчених «Новини і перспективи медичної науки».* 2019; 70-72.

5. Колосова І.І., Руденко К. М., Шаторна В. Ф. Кадмій – загроза для живих організмів (огляд літератури). *Perspectives of world science and education Abstracts of V International Scientific and Practical Conference Osaka, Japan 29-31 January 2020;* 433-442.



## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведено на 48 вагітних самицях щурів лінії Wistar (розплідник «Далі 2000» м.Київ), масою 180-300 г. Вибір щурів, як об'єкту досліджень, ґрунтується на тому, що планувалось дослідження ембріонального матеріалу, а щури мають низький рівень спонтанних вад розвитку (0,02-0,85%) у порівнянні до кролів (0,74-4,2%) та до мишей (0,04-15,7%). Після транспортної доставки молодих самиць з розплідника та 2-х тижневого карантину, тварини були уважно оглянуті і за стандартними критеріями: активність, добре споживання їжі та води, відсутність ушкоджень на шкіряних покриттях та вухах були і відібрані для початку експерименту. Під час утримання, експерименту та оперативного вилучення тварин з експерименту ми дотримувались усіх етичних норм поведінки з лабораторними тваринами.

Для виконання поставленої мети нами отримувались самиці з датованим терміном вагітності. Для цього попередньо досліджували естральний цикл самиць методом піхвових мазків, що дало можливість визначити тривалість циклу та окремих фаз, чередування чотирьох фаз циклу у кожної самиці. Цикл естральний у щурів триває 4-5 діб, а тічковий період 2 доби. Вагінальні мазки отримували зранку в один і той самий час, не фіксували і не фарбували. На таких мазках досить доказово визначається стадія естрального циклу за складом клітин слизового шару піхви. У період статевого спокою в піхві переважають дрібні клітини – лейкоцити, що відповідає стадії естрального циклу щура - діеструс. Різке зменшення числа лейкоцитів, поява овальних клітин з ядрами і великих ороговілих естральних лусочок, тобто без'ядерних клітин характеризують передтічкову стадію - проеструс (рис.2.1). При типовій тічці в полі зору мікроскопа виявляються тільки одні естральні лусочки різної форми, що нагадують розбиті крижинки

– фаза еструс. Саме в цей період відбувається запліднення, яке і визначалось по наявності сперматозоїдів в піхві самиці.

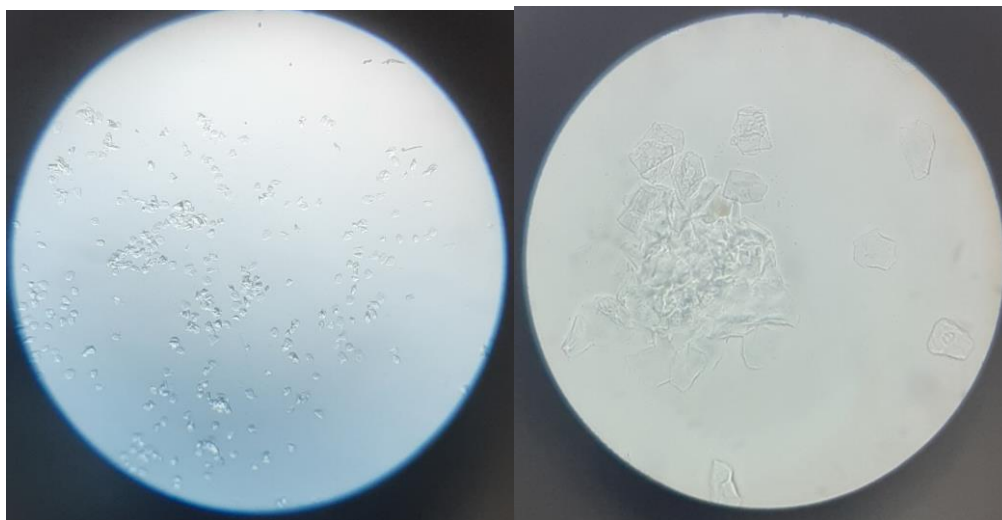


Рис. 2.1. Мікрофотографія незабарвленого та нефіксованого вагінального мазка самиці щура на стадії: А - дієструс, В - еструс, клітини без ядер. Зб. 7х8.

Для подальшого дослідження можливої ембріотоксичної дії брали самок із стійким ритмом естрального циклу стадій проєструсу та еструсу, і парували з інтактними самцями за схемою 2:1. Першою добою вагітності вважали день виявлення сперматозоїдів у ранкових вагінальних мазках. На всіх етапах експерименту тварин зважували, розраховували необхідну кількість кадмій хлориду, готували кількість розчину потрібної концентрації. Згідно загальноприйнятим інструкціям проведення експерименту, розчини кадмій хлориду та сукцинату міді вводили самицям, у той самий час.

Для виконання поставлених завдань, було сформовано, відповідно до мети і завдань 3 групи дослідних тварин.

перша група – контроль;

друга група – ізольоване введення розчину кадмію хлориду у дозі 2,0 мг/кг внутрішньошлунково, через зонд один раз на добу;

третья група - комбіноване введення розчину кадмію хлориду у дозі 2,0 мг/кг та сукцинату купруму у дозі 0,1 мг/кг внутрішньошлунково, через зонд один раз на добу.

**Характеристика досліджуваних чинників.** В експериментальних моделях використовували розчини хлориду кадмію, тобто іонний розчин та сукцинат міді, отриманий за аквананотехнологією згідно договору про наукову співпрацю [Науково-дослідний інститут нанобіотехнологій та ресурсозбереження України, м. Київ]. Сукцинат міді був аквахелатом бурштинової кислоти, мав нанорозмір від 20 до 50нм, отриманий патентованою вітчизняною методикою «ерозійно-вибухова нанотехнологія отримання аквахелатів нанометалів» (Патент України № 29856. 2008) [Косінов МВ, Каплуненко ВГ, винахідники. Спосіб отримання аквахелатів нанометалів. Ерозійно-вибухова нанотехнологія отримання аквахелатів нанометалів. Патент України № 29856. 2008 Січ 25.]. Вказані наноаквахелати біометалів досить широко і продуктивно використовуються в ветеринарії та сільському господарстві [162], проте експериментальних медико-біологічних робіт з визначенням їх можливого біоантогонізму до ембріотоксичності та загальної токсичності солей важких металів вкрай мало.

Для проведення ембріологічної частини експериментального дослідження нами обрано низькі дози металів і мікроелементів, які можна співставити з реальним їх співвідношенням в добових раціонах жінок, що проживають в промислових зонах з підвищеним вмістом кадмію в довколишньому середовищі. Доза по кадмію складає 2,0 мг/кг маси тіла, що в 5 разів вище добової допустимої дози (ДСД) та відповідає порогу для білих щурів в умовах хронічного експерименту при введенні водного розчину.

Впродовж всього періоду вагітності кожні 4 дні проводили та протоколювали масу тварин та ректальну температуру. Ректальна температура вагітних самиць щурів є об'єктивним критерієм загального самопочуття тварини. В наших експериментальних групах середні показники ректальної температури коливалась в межах  $37,4 \pm 0,16$  -  $38,3 \pm 0,24$  °С, що збігається з результатами інших досліджень [244]. Впродовж вагітності у самиць контрольної групи спостерігається поступове зниження температури

тіла і наприкінці вагітності даний показник виявився на  $0,63\text{ }^{\circ}\text{C}$  достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчим порівняно з вихідним значенням, що свідчить про незначне зниження метаболічних процесів в організмі вагітної самиці або перерозподіл температури тіла для забезпечення максимально комфортних умов для розвитку плодів.

Впливу розчину самок щурів піддавали щоденно з 1-го по 19-й день вагітності. При проведенні експерименту реєстрували стан і поведінку самок щурів, ректальну температуру, динаміку маси тіла, і тривалість вагітності. На 13-й і 19-й день вагітності самиць проводили оперативний забій. З матки вилучали щурят, в яєчниках самиць підраховували кількість жовтих тіл вагітності та їх відповідність кількості ембріонів в обох рогах матки. Для експерименту нами було обрано низьку дозу кадмію хлориду, що відтворює реальну концентрацію в добових раціонах жінок, у тому числі і вагітних з промислових регіонів (рис.2.2).



Рис. 2.2. Фото самиці щура під час вилучення ембріонів на 13-й добі експерименту група впливу хлоридом кадмію.

Можливу негативну дію досліджуваних речовин на ембріональний розвиток визначали за здатністю підвищувати рівень ембріональної смертності, загальний розвиток плодів оцінювали за відповідності

стандартним таблицям нормального ембріонального розвитку за Гамбургером та Гамільтоном (НН – Hamburger end Hamilton).

Ембріотоксичну дію досліджуваних речовин оцінювали за наступними загальноприйнятими ембріологічними показниками:

**1. Загальна ембріональна смертність (ЗСЕ)**

$$\text{ЗСЕ} = \frac{B-A}{B} \times 100\%,$$

де А – кількість живих плодів

В – кількість жовтих тіл вагітності

**2. Передімплантаційна смертність (ПІС)**

$$\text{ПІС} = \frac{B-(A+B)}{B} \text{ (од.)},$$

де А – кількість живих плодів

В – кількість загиблих (резорбованих) плодів

В – кількість жовтих тіл вагітності

**3. Постімплантаційна смертність (ПостІС)**

$$\text{ПостІС} = \frac{B}{A+B} \text{ (од.)},$$

де А – кількість живих плодів.

В – кількість загиблих (резорбованих) плодів.

**4. Кількість плодів на 1 самку в групі ( $M \pm m$ ).**

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

**2.1. Поліелементний аналіз.**

Для виконання поставлених завдань з визначення рівня накопичення кадмію та міді нами використовувався поліелементний аналіз (атомно-емісійний аналіз). Однією з особливостей хронічного впливу хлориду кадмію є його накопичення в організмі як під час гострого так і при

хронічному впливі. Тому, визначення рівня накопичення в організмі даного елемента та порушення кількісних показників інших мікроелементів в досліджуваних зразках (ембріони, кишечник) для встановлення виникнення можливих диселементозів. Вимірювання проб проводилися в Державному підприємстві «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України (м. Одеса)» згідно договору про науково-технічне співробітництво.

Атомно-емісійний аналіз із дуговою атомізацією дозволяє проводити якісний та кількісний елементний аналіз проб практично будь-якої природи. Суть атомно-емісійного методу аналізу полягає в наступному. Спеціально підготовлена проба міститься в лунку на одному з двох графітових електродів. Електрична дуга між електродами призводить до випаровування та атомізації проби. Атоми, з яких складалася аналізована проба, під дією високої температури поглинають енергію та переходять у збуджений стан. У збудженому стані кожен атом знаходиться приблизно 1 мкс, після чого знову повертається до основного стану, виділяючи один або кілька квантів енергії (фотонів). Кожен хімічний елемент виділяє фотони з певною довжиною хвилі. Наприклад, атоми кадмію випромінюють фотони з довжиною хвилі 228,802 нм, а атоми міді - 324,754 нм. Спектрометр вловлює світло, що походить від вольтової дуги, і розкладає його за допомогою дифракційних ґрат. При цьому фотони з різними довжинами хвиль відокремлюються один від одного. З'являється можливість виміряти, скільки випромінюється фотонів з довжиною хвилі, що відповідає кожному хімічному елементу. Як наслідок, можна зробити висновок про кількість того чи іншого хімічного елемента аналізованої проби.

Атомно-емісійний спектрометр ЕМАС-200 CCD є сучасним аналітичним приладом, управляється комп'ютером і всі необхідні розрахунки виробляє самостійно за мінімальної участі оператора.

Пробопідготовка і вимірювання вмісту металів проводилося відповідно до ГОСТ 30823-2002. Зразки крові, тонкої кишки самиць та ембріонів не

підлягали фіксації, а заморожувались для подальших досліджень. Кількісне вимірювання вмісту металів в зразках проведено на атомно-емісійному спектрометрі Емас-200 ССD (повірений 30.11.2017, свідоцтво про повірку 4706-ФГ). В якості розчинника використовувалася стандартна спектральна буферизуюча суміш по ГОСТ 30823-2002.

Кількісне визначення кадмію в аналізованих об'єктах вироблялось на довжині хвилі 228,802 нм, міді - 324,754 нм. Сила струму в дузі у всіх випадках становила 15 А, величина оптичної щілини приладу при вимірюванні кадмію та цинку дорівня вала 0,4, міді - 0,1.

Атомно-емісійний спектрометр Емас-200 ССD є сучасним аналітичним приладом, управляється комп'ютером і всі необхідні розрахунки виробляє самостійно за мінімальної участі оператора.

## **2.1. Вивчення морфологічних змін в структурі тонкої кишки на гістологічних зрізах.**

Нами під час експерименту видалялась тонка кишка самиць та ембріонів усіх груп та проводились вимірювання довжини кишки ( $M \pm m$ ) см для порівняння з контрольними показниками (рис.2.3).



Рис. 2.3. Фото вилученої тонкої кишки самиці щура контрольної групи на 13-ту добу експерименту для визначення розміру.

Для детального дослідження можливих змін гістологічної будови під впливом досліджуваних чинників тонкої кишки, її фіксували у 10% нейтральному формаліні, після фіксації заливали в парафін для подальшого виготовлення гістологічних зрізів [245]. Гістологічні зрізи виготовляли на ротаційному мікроскопі, товщиною 9-12 мікрон, забарвлювали оглядовими гістологічними барвниками (Гематоксилін, гематоксилін-еозин).

На гістологічних препаратах проводилось наступне вимірювання:

- кількість келихоподібних клітин слизової оболонки ворсин на 150мкм на гістологічному зрізі ( $M \pm m$ );
- діаметр ворсин ( $M \pm m$ );
- розмір зовнішнього та внутрішнього діаметру крипт тонкої кишки (мкм),  $M \pm m$ ,
- індекс зовнішнього та внутрішнього діаметру крипт тонкої кишки (%),  $M \pm m$ , який розраховувався нами – за формулою:

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

де ІДК – індекс діаметру крипти;  $m$  – внутрішній діаметр крипти (мкм);  $M$  – зовнішній діаметр крипти (мкм).

У ембріонів на гістологічних препаратах вимірювали наступні показники структур тонкої кишки:

- товщина тонкої кишки (мкм), ( $M \pm m$ );
- товщина слизової оболонки тонкої кишки ( $M \pm m$ );

Усі вимірювання проводились з використанням сучасного мікроскопу тринокулярного з фотокамерою та з ліцензійним програмним забезпеченням для гістологічних морфометричних досліджень. Для отримання цифрових зображень з подальшим обчисленням розмірів структур тонкої кишки 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  $p < 0,05$ .

Всі експериментальні дослідження виконувались нами у відповідності до принципів Хельсінкської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (2000р.), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997р.), відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983р.), «Загальним етичним принципам експериментів над тваринами», що затверджені I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001р.) згідно з положеннями «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших навчальних цілях» (Страсбург, 18.03.1986р.).

## РОЗДІЛ 3

### ВПЛИВ ХЛОРИДУ КАДМІЮ НА ПОКАЗНИКИ ЕМБРІОНАЛЬНОГО РОЗВИТКУ ТА МОРФОГЕНЕЗ КИШКІВНИКА ЩУРА В ЕКСПЕРИМЕНТІ

В даному розділі представлені результати та порівняння до контролю ступеню ембріотоксичності хронічного впливу хлориду кадмію, накопичення та морфологічні зміни в структурі тонкої кишки самиць і ембріонів на 13-ту та 19-ту добу ембріонального розвитку. В нашому експерименті всі самиці вижили, залишались активними і добре споживали їжу.

#### **3.1. Вплив хлориду кадмію на показники ембріонального розвитку.**

Вже під час оперативного вилучення ембріонів на 13-й добі ембріогенезу визначалось зменшення кількості ембріонів в рогах матки самиць щурів (рис. 3.1). Матка щура має два роги, в яких відбувається імплантація та розвиток ембріонів. На кінцевих відділах кожного рогу розташовані яєчники, які також вилучались для підрахування кількості жовтих тіл вагітності в кожному окремо. Дані показники співставлялись з кількістю ембріонів у кожному розі матки.

Як показав експеримент, в контрольній групі обидва роги матки самиці були рівномірно заповнені ембріонами і кількість ембріонів була достовірно більшою в порівнянні до групи впливу хлоридом кадмію. В групі впливу кадмієм ембріони розташовувались з інтервалами, що свідчить про наявність доімплантаційної смертності або резорбцію ембріонів після імплантації (рис. 3.1). Середній показник кількості ембріонів в групі впливу хлоридом кадмію становив  $9,25 \pm 0,72$ , що у 1,3 рази менше за аналогічний показник контрольних значень ( $12,13 \pm 0,87$ ). Отримані результати свідчать про

ембріотоксичний вплив хронічного введення кадмію на ембріональний розвиток.

Ембріони контрольної групи відповідали критеріям ембріонального розвитку за Гамбургером та Гамільтоном (НН) і відповідали 16 стадії.

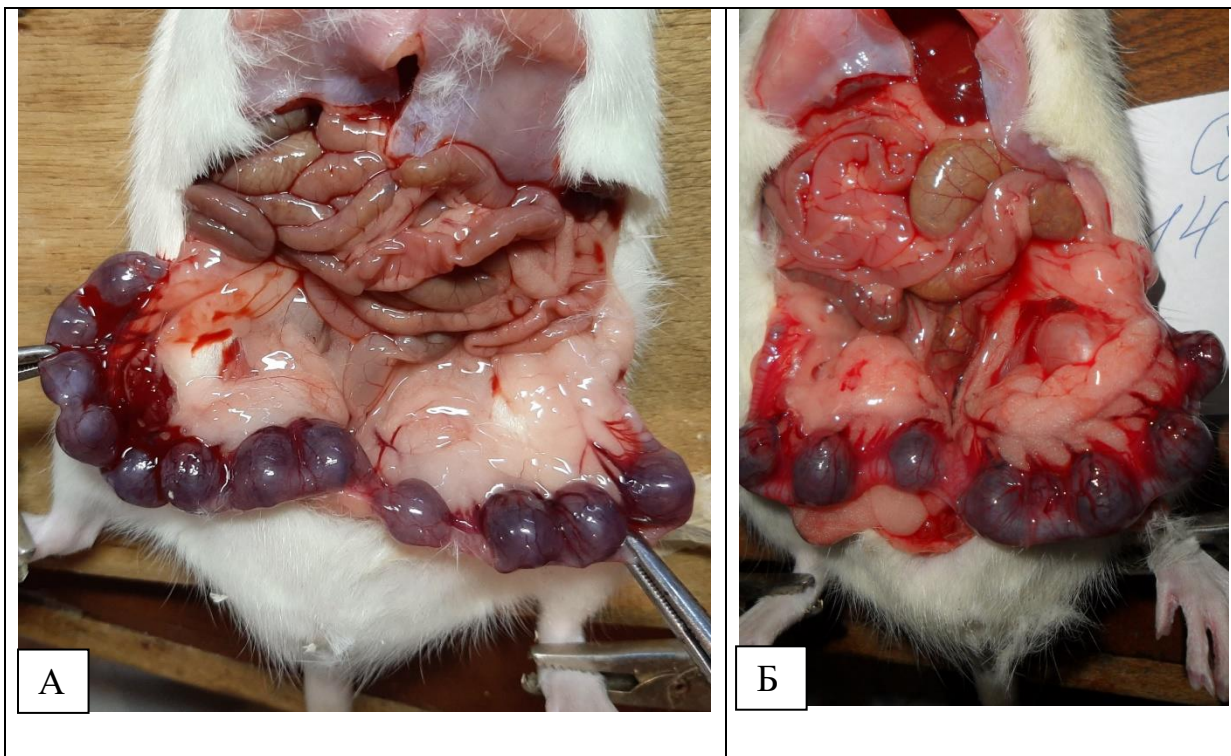


Рис. 3.1. Фото дворогої матки самиці щура з ембріонами 13-ї доби вагітності під час оперативного вилучення. А – контрольна група; Б – група впливу хлоридом кадмію. В групі впливу хлоридом кадмію добре помітно зменшення кількості ембріонів в рогах матки.

Дослідження вилучених ембріонів 13-ї доби розвитку групи впливу кадмієм продемонстрували 28,5% відставання в формуванні зовнішніх критеріїв ембріогенезу, а саме: порушення торсії та флексії, відставання у формуванні сомітів (рис.3.2). Флексія то торсія ембріонів на ранніх етапах пренатального розвитку є загальноприйнятим критерієм нормального перебігу ембріогенезу. Також важливим маркером є формування ембріональних мозкових пухирів, що є важливим формоутворюючим процесом розвитку головного мозку і в подальшому нервової системи. В групі впливу хлоридом кадмію у 3,8% визначалось збільшення мозкових

пухирів, що розцінювалось нами також як результат негативного впливу кадмію. Закладка та формування інших ознак, які є критерієм нормального протікання ембріогенезу (бруньки передніх та задніх кінцівок, розвиток сомітів, закладка ока) не мали видимих порушень. Масометричні показники ембріонів досліджуваного терміну також продемонстрували відставання ембріонального розвитку, яке не мало достовірної різниці. В групі впливу хлоридом кадмію середній показник маси ембріонів становив  $0,78 \pm 0,02$  мг, а в групі контролю –  $0,81 \pm 0,02$  мг.

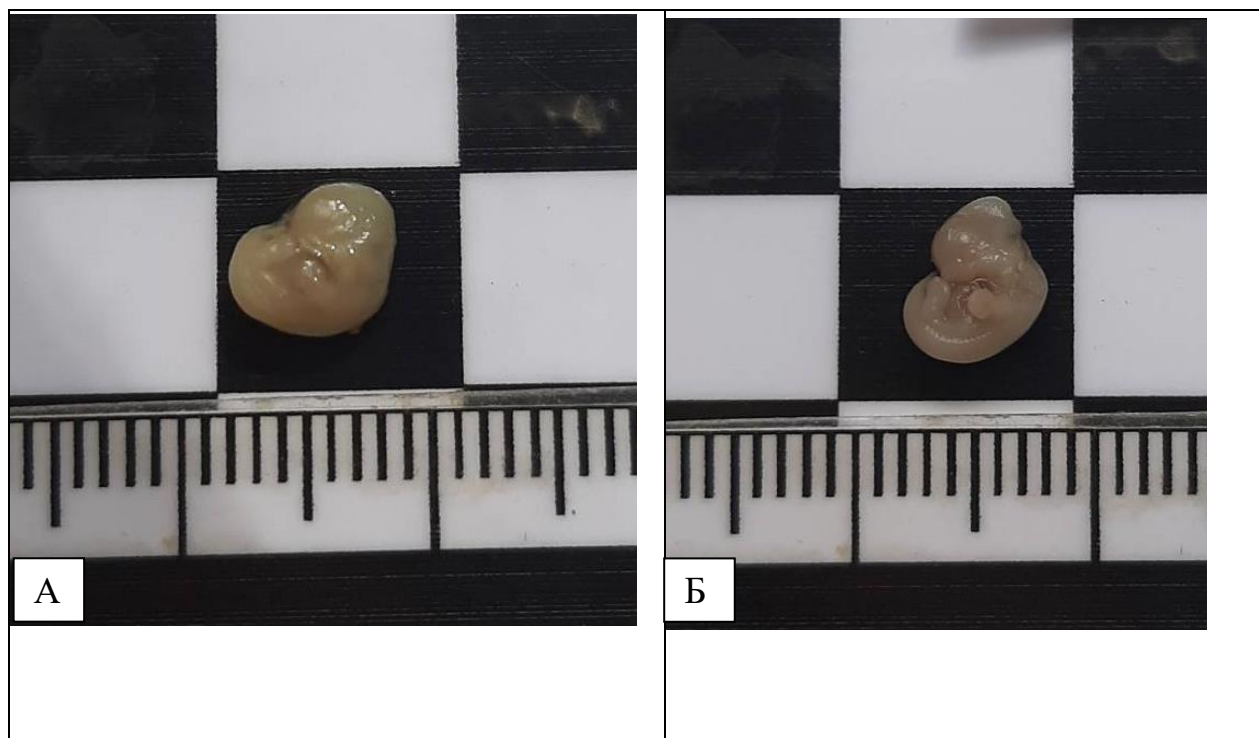


Рис.3.2. Фото ембріонів 13-ї доби розвитку. А – контроль. Б – група впливу хлоридом кадмію. Фото зроблено на лінійці та калібрувальній поверхні для співставлення розміру: довжина стінки квадрату – 10мм.

На 19 добу ембріогенезу в експерименті продовжувалась тенденція зменшення кількості ембріонів при збереженні кількості жовтих тіл вагітності яєчників самиць в групі впливу хлоридом кадмію. Середній показник кількості ембріонів в контрольній групі становив  $12,50 \pm 0,88$ , а при впливі кадмієм цей показник знижувався до  $9,00 \pm 0,97$ , тобто кількість

ембріонів зменшувалась на 28%, що свідчить про ембріотоксичний вплив досліджуваного чинника.

Ембріони контрольної групи відповідали критеріям ембріонального розвитку даного терміну (за НН): розділення пальців на кінцівках, закладка вібрис, закриття очного яблука повіками. В групі впливу хлоридом кадмію визначалось до 29,3 % порушень цих критеріїв ембріонального розвитку в різному ступені.

Також визначалась асиметрія розташування плодів у рогах матки. Зустрічались навіть випадки повної асиметрії, коли один ріг матки був зовсім пустий і не містив ні ембріонів ні резорбцій (рис.3.3). Такий стан свідчить про пригнічення функції яєчників хронічним впливом хлориду кадмію.

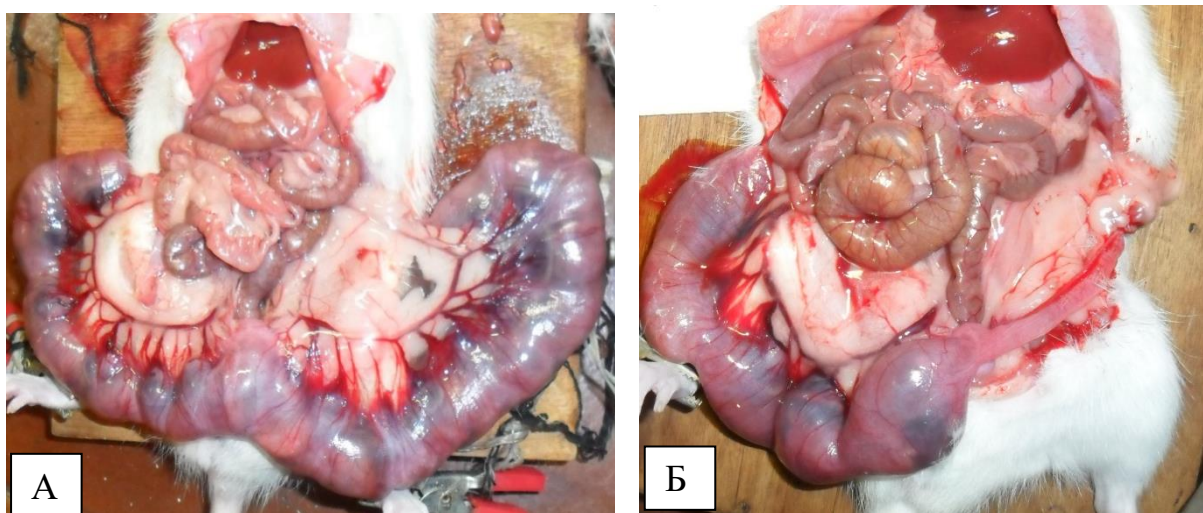


Рис. 3.3. Фото дворогої матки самиці щура з ембріонами 19-ї доби вагітності під час оперативного вилучення. А – контрольна група; Б – група впливу хлоридом кадмію. В групі впливу хлоридом кадмію добре помітно зменшення кількості ембріонів в рогах матки та їх відсутність в лівому розі.

В групі впливу кадмієм нами спостерігався випадок відсутності розвитку голови ембріона (аненцефалія), яка супроводжувалась гіперемією шкіри, відставанням розділення пальцевої пластинки кінцівок, відставання

масометричних показників (рис.3.4). Даний ембріон гістологічно не досліджувався і не включався до статистичних даних.

Виконуючи поставлену задачу визначення ступеню ембріотоксичності хронічного впливу хлориду кадмію, нами обраховувались показники загальної, доімплантаційної та післяімплантаційної ембріональної смертності. Показники різних видів ембріональної смертності є загальноприйнятими критеріями для визначення ступеню ембріотоксичності речовин. Розрахування таких показників здійснюється за формулами з урахуванням кількості жовтих тіл вагітності в яєчниках самиці та відповідності жовтих тіл кількості ембріонів в кожному розі матки самиці. Також враховуються кількісні показники резорбцій в матці та кількість мертвих ембріонів, що визначаються на момент оперативного вилучення. Показники розраховувались нами на двох термінах дослідження і мали певну тенденцію в усіх дослідних групах

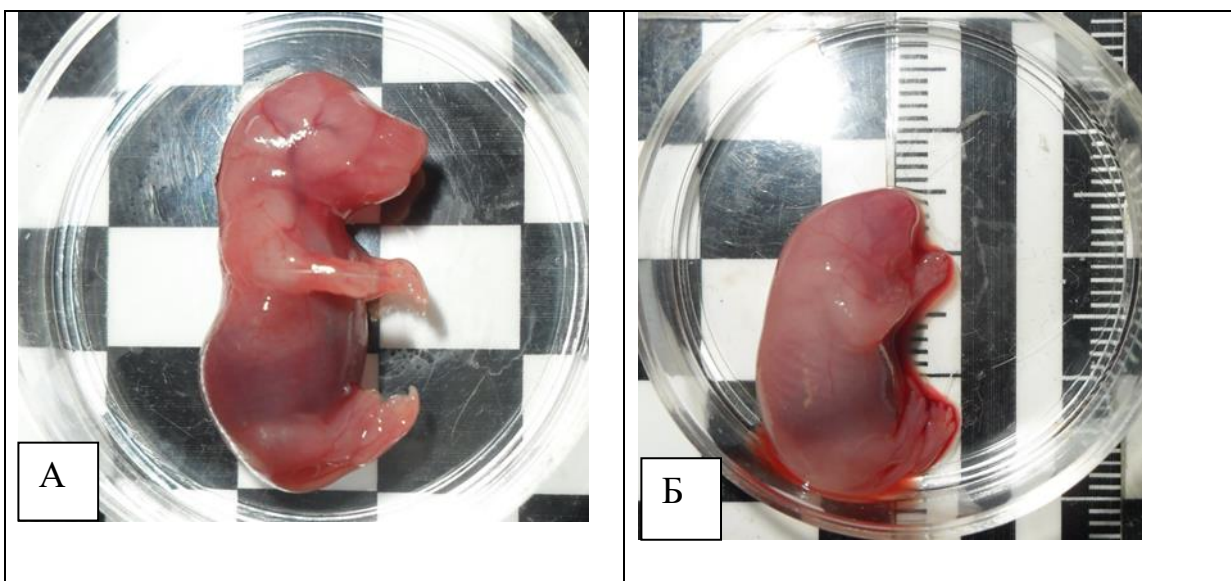


Рис.3.4. Фото нефіксованих ембріонів 19-ї доби розвитку. А – контроль. Б – група впливу хлоридом кадмію (аненцефалія плоду). Фото зроблено на лінійці та калібрувальній поверхні для співставлення розміру: довжина стінки квадрату – 10мм.

Як показали отримані результати аналізу, в групі впливу хлоридом кадмію спостерігається високий рівень загальної ембріональної смертності,

як на 13-ій так і на 19-ій добі розвитку ембріонів (рис.3.5). В контрольній групі завжди визначається ембріональна смертність, але в надто низьких показниках. На 13-тій добі експерименту показник ЗЕС в групі ізольованого впливу кадмієм  $0,22 \pm 0,03$ , який у 4,4 рази перевищував контрольні показники. Така різниця мала достовірність  $p=0,001$  і свідчить про високий рівень ступеню ембріотоксичності хлориду кадмію. На 19-ту добу ембріогенезу в групі кадмієвої інтоксикації показник ЗЕС збільшувався до  $0,25 \pm 0,04$ , що у 4,2 рази перевищувало контрольні показники ( $0,06 \pm 0,02$ ), різниця показників мала достовірну різницю ( $p=0,001$ ). Такий високий ступінь загальної ембріональної смертності свідчить про високі показники резобцій та невідповідності кількості жовтих тіл яєчників самиць до кількості живих ембріонів в матці тварин при хронічному впливі хлоридом кадмію в зазначених дозі та способі введення в експерименті на щурах.

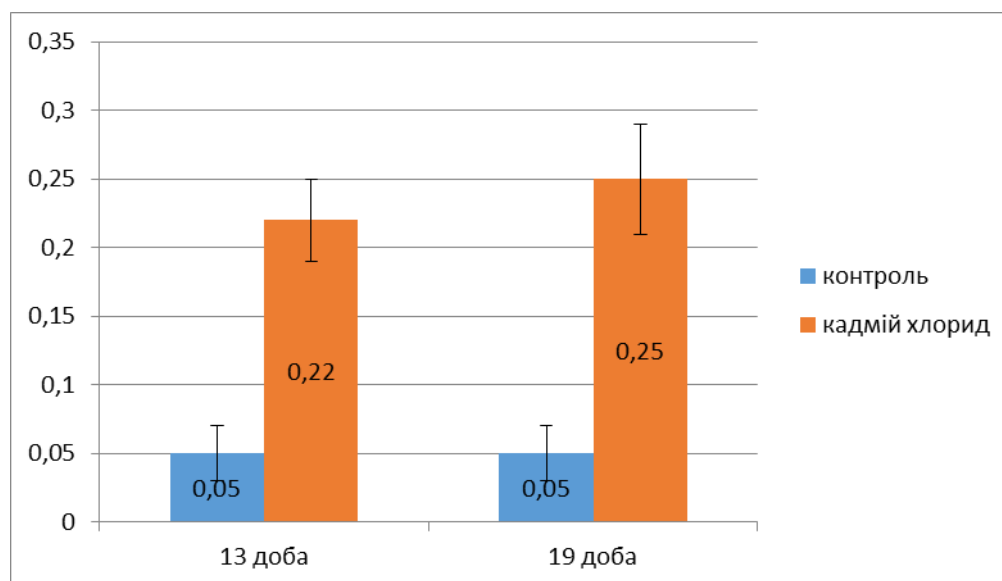


Рис.3.5. Середні показники загальної ембріональної смертності на 13-ій та 19-ій добі ембріонального розвитку щурів в контрольній та експериментальній групах.

Таким чином, аналіз отриманих результатів довів високий рівень ембріотоксичності хлориду кадмію при ентеральному хронічному введенні в дозі  $2,0 \text{ мг/кг}$  в експерименті на щурах.

Показник загальної ембріональної смертності прямо корелює з показниками доімплантаційної та післяімплантаційної смертностей. Доімплантаційна ембріональна смертність в групі ізольованого впливу хлоридом кадмію на 13 – ій добі збільшувалась до  $0,07 \pm 0,02$  (контроль –  $0,02 \pm 0,02$ ), тобто у 3,5 разів перевищувала контрольні показники (достовірність різниці  $p=0,001$ ). На 19-ту добу дослідження вплив кадмію призводив до підвищення показників доімплантаційної ембріональної смертності до  $0,15 \pm 0,03$  проти  $0,03 \pm 0,01$  в контролі (рис.3.6). Таким чином, показник доімплантаційної ембріональної смертності при хронічному впливі хлоридом кадмію в зазначених дозах достовірно зростає в порівнянні до контрольних показників як на 13-тій так і на 19-тій добі експерименту в порівнянні до контролю, що свідчить про високий рівень ембріотоксичності хлориду кадмію в даному способі та дозі введення.

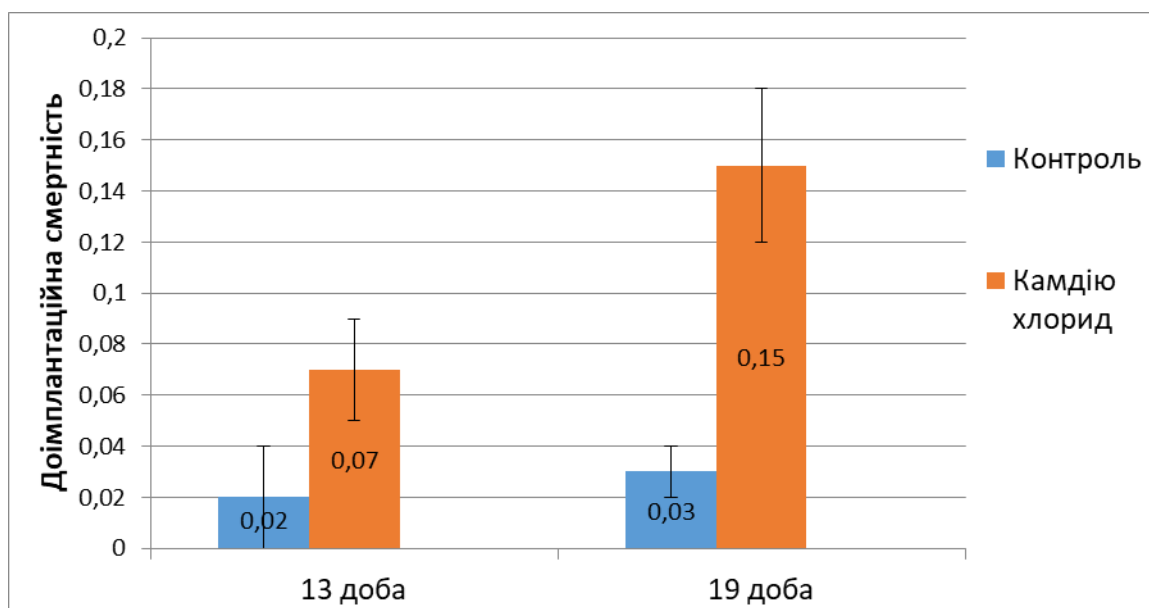


Рис. 3.6. Середній показник доімплантаційної смертності в піддослідних групах на 13-ій та 19-ій добі ембріогенезу.

Післяімплантаційна ембріональна смертність, в розрахунках якої враховувався показник резорбції ембріонів після імплантації, в групі впливу хлоридом кадмію також достовірно зростала на обох термінах дослідження.



На 13-ту добу даний показник в групі впливу кадмію становив  $0,15 \pm 0,03$  проти контролю  $0,03 \pm 0,01$ . На 19-ту добу показник становив  $0,11 \pm 0,03$  проти контрольної групи –  $0,04 \pm 0,02$  (рис.3.7).

Як показали отримані результати, післяімплантаційна смертність при впливі хлоридом кадмію ізолювано зростала в більшому ступеню на 13-ту добу ембріогенезу, перевищуючи контроль в 5 разів. А наприкінці ембріонального розвитку даний показник зменшувався.

Обрахування показників загальної, доімплантаційної та післяімплантаційної ембріональної смертності показали, що в групі впливу хлоридом кадмію спостерігається високий рівень загальної ембріональної смертності, як на 13-ій так і на 19-ій добі розвитку ембріонів. Таким чином, аналіз отриманих результатів довів високий рівень ембріотоксичності хлориду кадмію в порівнянні до контролю при ентеральному хронічному введенні в дозі 2,0 мг/кг в експерименті на щурах .

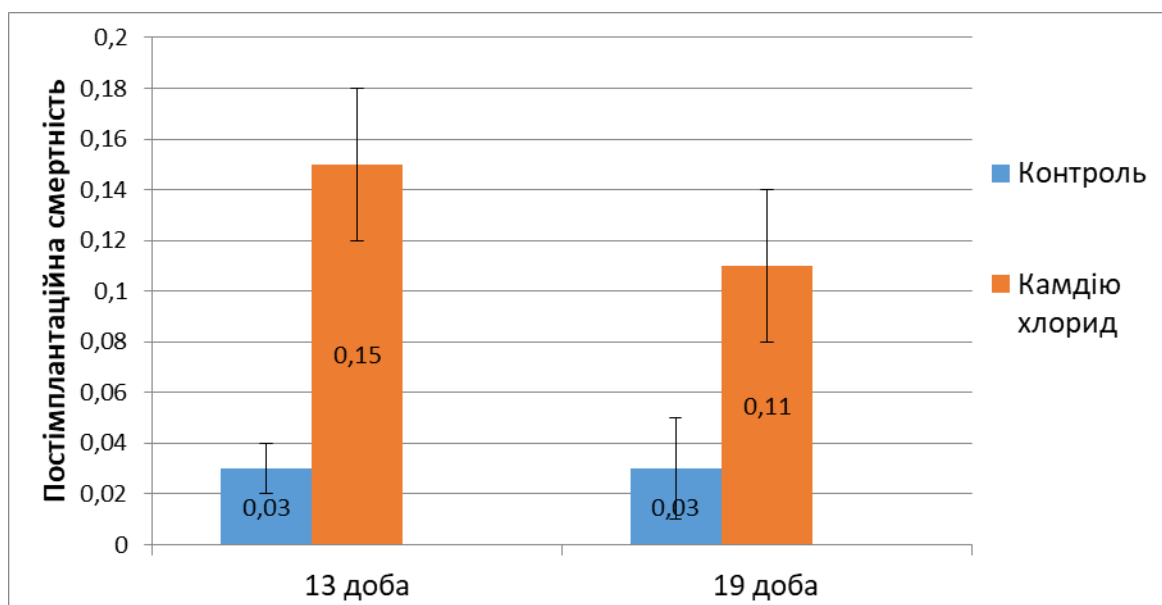


Рис. 3.7 Середній показник післяімплантаційної смертності в піддослідних групах на 13-ій та 19-ій добі ембріогенезу.

Таким чином, порівняння результатів ембріотропної дії хлориду кадмію в дозі 2,0 мг/кг з показниками контрольної групи виявило його ембріотоксичність: при практично однаковій кількості жовтих тіл вагітності

спостерігається достовірне ( $p \leq 0,05$ ) зниження кількості живих плодів як на 13-ій добі, так і на 19-ій добі ембріогенезу в групах впливу кадмієм, що відбувається за рахунок збільшення показників всіх видів ембріональної смертності та кількості ембріонів.

### **3.2. Визначення рівня накопичення кадмію та міді в тонкій кишці і крові дорослих самиць та в ембріонах щурів при ізольованому внутрішньошлунковому введенні хлориду кадмію в дозі 2,0 мг/кг в експерименті.**

Для виконання поставленої мети дослідження - визначення ступеню накопичення кадмію та виявлення можливого диселементозу під час експерименту проводили забір крові з хвостової вени, вилучали тонку кишку вагітних самиць та ембріонів. Визначення ступеню накопичення мікроелементів проводилось з використанням поліелементного аналізу в усіх групах для співставлення результатів.

Для вирішення поставлених завдань ми проводили визначення рівня накопиченню кадмію та міді в двох спрямуваннях. Перший напрямок це визначення рівня накопичення зазначених мікроелементів в тонкій кишці та в крові самиць. Другий напрямок - визначення накопичення кадмію та купруму в ембріонах. Отримані дані дозволили визначити динаміку змін мікроелементного складу впродовж вагітності самиці та ходу ембріогенезу, бо забір матеріалу відбувався двічі: на 13-ій добі та наприкінці ембріогенезу (19-та доба).

Аналіз та порівняння отриманих результатів показав наступне. Навіть в контрольній групі впродовж експерименту в крові самиць збільшується рівень кадмію на 40%. При ізольованому введенні хлориду кадмію на 13-тій добі ембріогенезу вміст цього мікроелемента в крові самиць збільшується в 3 рази у порівнянні до контролю, що є логічним. Наприкінці ембріогенезу вміст кадмію в крові самиць групи ізольованого введення в 3,1 раз

перевищував контроль, що було логічним, бо введення кадмію продовжувалось (рис. 3.8).

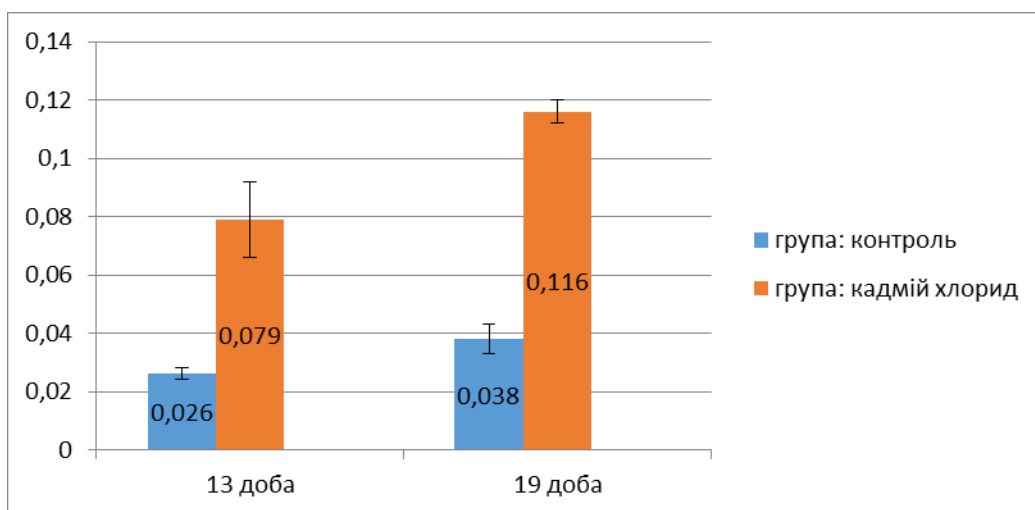


Рис. 3.8 - Динаміка показників рівня накопичення кадмію (мкг/г) в крові вагітних самиць на 13-ту та 19-ту добу експерименту.

Нами також досліджувались та аналізувались зсуви мікроелементного балансу з накопичення міді. Показники купруму в контрольній групі на 13-ту добу становили  $0,88 \pm 0,08$ , а при введенні хлориду кадмію спостерігалось збільшення накопичення міді до  $1,24 \pm 0,23$ . На 19-ту добу ембріонального розвитку, в контрольній групі було зафіксовано показники купруму  $1,04 \pm 0,31$ , а при впливі кадмію спостерігалось незначне збільшення накопичення міді до  $1,18 \pm 0,16$  (рис.3.9).

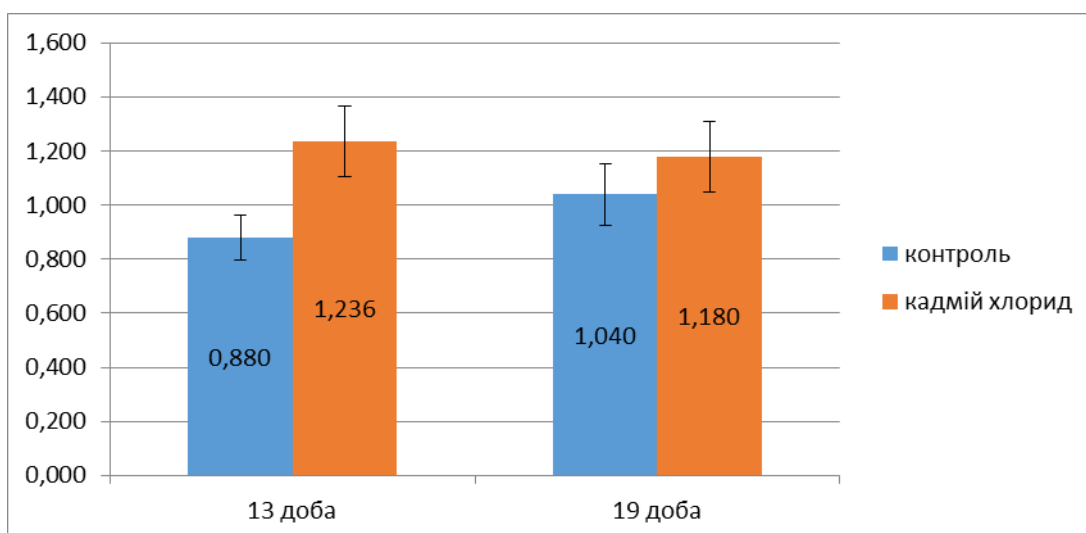


Рис. 3.9 - Динаміка показників рівня накопичення міді (мкг/г) в крові вагітних самиць на 13-ту та 19-ту добу експерименту.

Таким чином, на 13-ту добу експерименту при ізольованому введенні кадмію вміст міді в крові самиць збільшився в 1,4 рази порівняно до контрольної групи. На 19-ту добу вагітності в крові самиць групи ізольованого введення кадмію рівень міді в 1,1 рази перевищував контрольну групу. Таким чином, ізольоване введення хлориду кадмію викликає не тільки підвищення рівня кадмію у крові, що є логічним і очевидним, але і викликає диселементоз по рівня міді.

Аналіз показників накопичення кадмію в тонкій кишці вагітних самиць показав наступне. Як і в попередньому аналізі крові визначено, що в контрольній групі наприкінці ембріогенезу рівень кадмію в структурах тонкої кишки збільшується. На 13-ту добу в групі ізольованого введення хлориду кадмію рівень накопичення цього мікроелементу зростає в 33,7 разів, а на 19-ій добі в 68,9 разів (рис. 3.10). Отримані результати є логічними, бо введення хлориду кадмію відбувалось внутрішньошлунково зондуванням і стінка шлунку і тонкої кишки була першим бар'єром проникнення кадмію в організм.

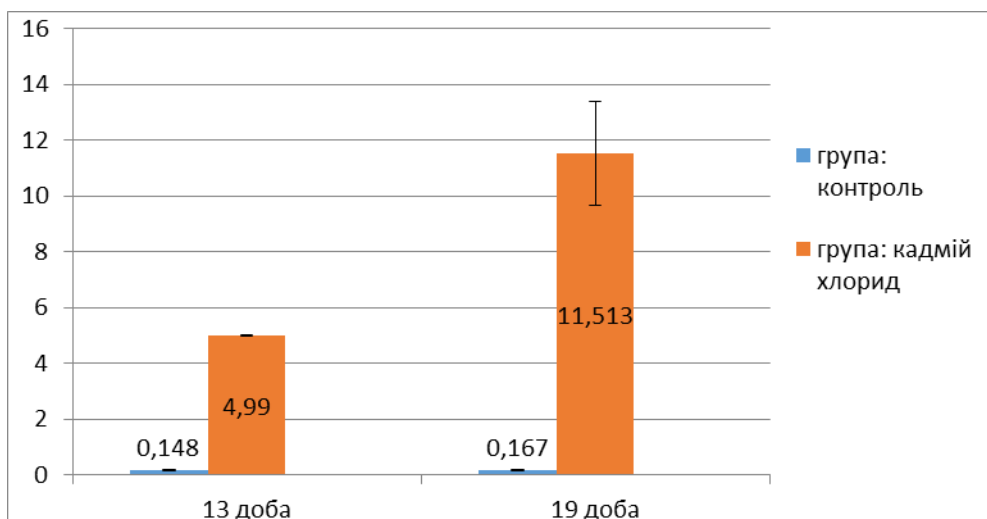


Рис. 3.10 - Динаміка показників рівня кадмію (мкг/г) в тонкій кишці вагітних самиць на 13-ту та 19-ту добу експерименту в групі ізольованого введення хлориду кадмію у порівнянні до контрольних показників.

Отримані результати експерименту накопичення міді в тонкій кишці показали, що в контролі рівень міді на 13-ту добу становив  $41,60 \pm 4,41$  мкг/г, а при введенні хлориду кадмію спостерігалось зменшення показників до  $20,20 \pm 3,63$  мкг/г. На 19-ту добу в контрольній групі рівень накопичення міді сягав  $37,30 \pm 4,20$  мкг/г, а при впливі кадмію показники зменшились до  $30,30 \pm 2,99$  мкг/г (рис. 3.11).

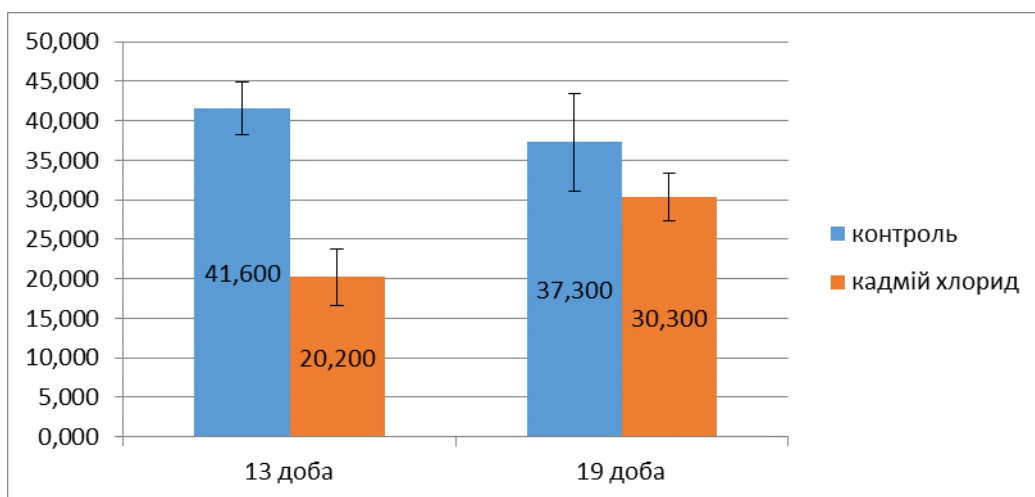


Рис. 3.11 - Динаміка показників рівня міді (мкг/г) в тонкій кишці вагітних самиць на 13-ту та 19-ту добу експерименту в групі ізольованого введення хлориду кадмію у порівнянні до контрольних показників.

Таким чином, ізольоване введення хлориду кадмію достовірно знижує рівень накопичення структурами тонкої кишки міді порівняно до групи контролю.

Як зазначалось вище, другим напрямком досліджень було визначення та порівняння рівня накопичення кадмію і міді в ембріонах на досліджуваних термінах експерименту. Отримані результати в контрольній групі показали недостовірне збільшення показників кадмію в ембріонах. На 13-ту добу ембріонального розвитку в групі ізольованого введення хлориду кадмію зафіксовано збільшення показників у 8,5 разів, а на 19-ту добу ембріогенезу в 9,3 рази відповідно до контролю, що було очікуваним. (рисунок 3.12).

Отримані результати рівня накопичення міді в ембріонах в контрольній групі продемонстрували збільшення показників міді наприкінці

ембріогенезу, що є логічним, бо ембріони активно зростають, формується їх кісткова система.

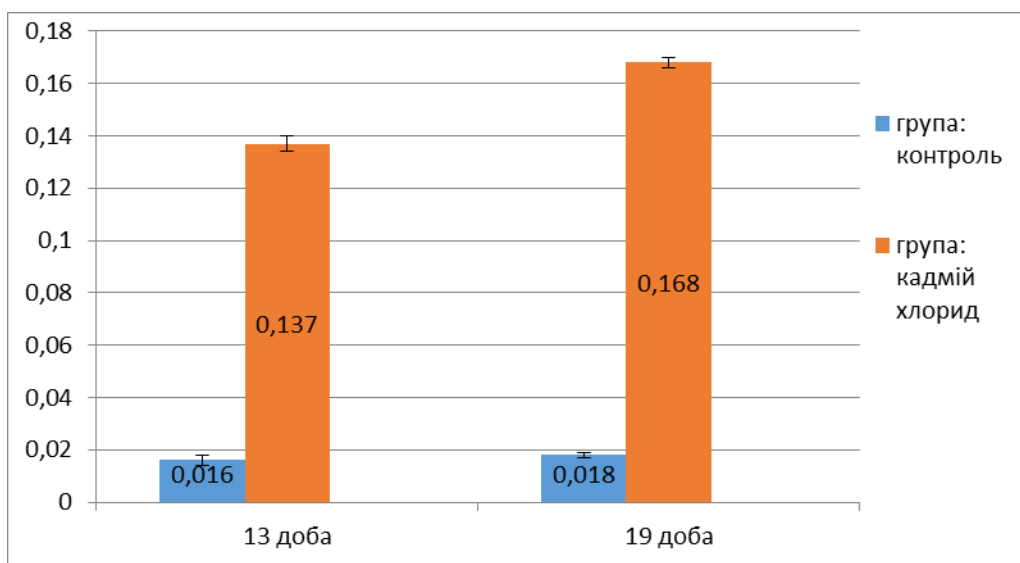


Рис. 3.12 - Динаміка показників рівня кадмію (мкг/г) в ембріонах на обох досліджуваних термінах розвитку в групі ізолюваного введення хлориду кадмію в порівнянні до контрольних показників.

В групі ізолюваного введення хлориду кадмію на 13-ту добу дослідження зафіксовано зменшення цих показників у 1,4 рази (рис.3.13). Накопичення міді в ембріонах на 19-ту добу ембріогенезу ( $1,038 \pm 0,04$  мкг/г) зменшувалось в 1,2 рази відповідно до контролю ( $0,832 \pm 0,02$  мкг/г).

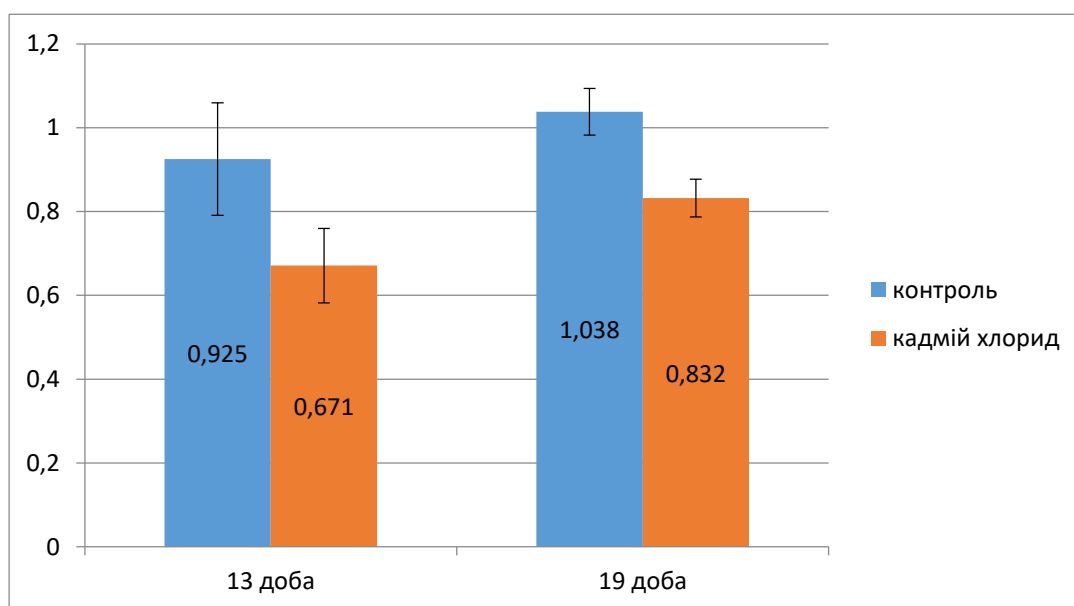


Рис.3.13 - Динаміка показників рівня міді (мкг/г) в ембріонах на обох досліджуваних термінах розвитку в групі ізольованого введення хлориду кадмію в порівнянні до контрольних показників.

Таким чином, ізольоване введення хлориду кадмію викликає диселементоз по рівня накопичення міді в організмі ембріонів.

### **3.3. Вплив ізольованого введення хлориду кадмію на морфологічні структури стінки тонкої кишки самиць.**

Тонка кишка - це орган травного тракту, який розташовується між шлунком і товстою кишкою. Тонка кишка розділяється на 3 частини, а саме на дванадцятипалу кишку, порожню кишку та клубову. Даний відділ кишечника має велике значення у процесах травлення і виконує декілька функцій в організмі. Окрім секреторної функції – вироблення кишкового соку, яка здійснюється епітелієм слизової оболонки, велике значення має травна функція, що полягає в розщепленні компонентів хімусу до доступних для всмоктування речовин. Травна функція здійснюється як ферментами підшлункової залози та печінки, так і виробленими у певній кількості власними ферментами тонкої кишки. У тонкій кишці відбувається порожнинне, пристіночне, мембранозне та внутрішньоклітинне травлення. У ході порожнинного травлення нутрієнти розщеплюються до олігомерів, а потім у процесі пристінкового та мембранозного травлення розпадаються до мономерів. Наступною важливою функцією є всмоктувальна, переважна більшість продуктів розщеплення поживних речовин всмоктується саме у тонкій кишці. Для забезпечення ефективного всмоктування та збільшення всмоктувальної поверхні слизова оболонка тонкого кишечника має певні морфологічні особливості та утворення у вигляді ворсин, складок та крипт. Всмоктування нутрієнтів здійснюється в кровоносні та лімфатичні капіляри ворсин. Тонка кишка також має депонуючу та моторно-евакуаторну функції.

Через тонкий кишечник виводяться кінцеві продукти обміну речовин - ексреторна функція. Ендокринна функція тонкої кишки полягає у виробленні різних гормонів ендокриноцитами.

Продукція слизу клітинами слизової оболонки забезпечує виконання бар'єрно-захисної функції, а розміщення всередині стінки одиночних та групових лімфоїдних вузлів і імунокомпетентних клітин - виконання імунної функції. Відомо, що кадмій, як і інші важкі метали, надійшовши в організм тварин та людини з їжею, знижують моторну та секреторну функцію шлунково-кишкового тракту, активність ферментів, тим самим негативно впливають на перетравність і всмоктування поживних речовин.

Нами проводився аналіз отриманих результатів довжини тонкої кишки експериментальних тварин для порівняння з контрольними показниками. В групі ізольованого впливу кадмієм на 13-ту добу довжина тонкої кишки становила  $108 \pm 6,7$  см, яка не мала достовірної різниці з контролем -  $114 \pm 12,7$  см у зв'язку з високим рівнем варіативності досліджуемого показника. На 19-ту добу також не визначалось достовірної різниці між вимірами довжини тонкої кишки у контролі та при впливі кадмієм ( $103,8 \pm 10,8$  см,  $109,25 \pm 14,3$  см відповідно).

Стінка тонкої кишки щура складається з чотирьох оболонок: слизової, підслизової, м'язової та серозної. Слизова оболонка тонкої кишки формує внутрішній рельєф: ворсинки, крипти та циркулярні складки. (рис.3.14). Ворсинки - пальцеподібні випинання слизової оболонки у просвіт кишки, які містять кровоносні та лімфатичні капіляри і здатні до активного скорочення. Їх рухомість забезпечується наявністю пучків гладких міоцитів з м'язової пластинки.



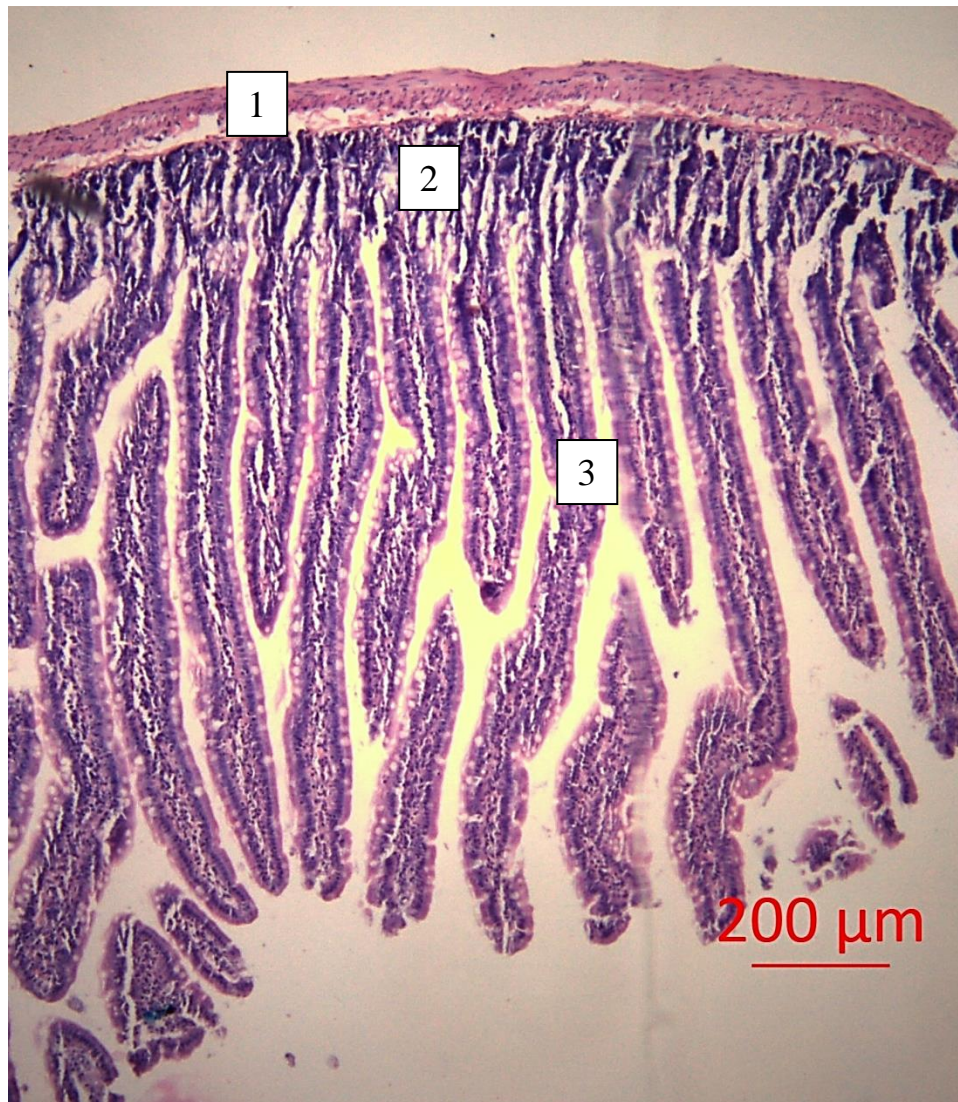


Рис. 3.14. Мікрофото зрізу стінки тонкої кишки самиці щура контрольної групи на 13-тій добі експерименту. Фарбування гематоксилін-еозин. Збільшення 10x4. Позначення:

1. М'язова оболонка .
2. Крипти слизової оболонки.
3. Ворсини.

Крипти - це поглиблення епітелію у власну пластинку слизової оболонки, навколо однієї ворсинки знаходиться декілька крипт, що становлять разом з ворсиною структурно-функціональний елемент слизової оболонки (рис.3.15)

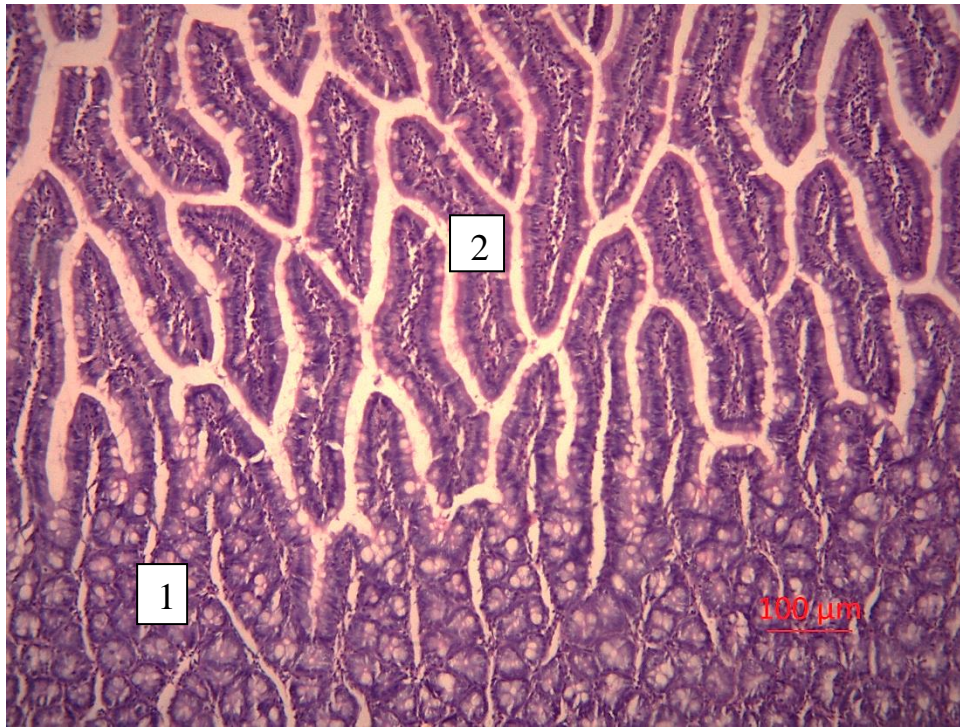


Рис. 3.15. Мікрофото зрізу стінки тонкої кишки самиці щура контрольної групи на 13-тій добі експерименту. Фарбування гематоксилін-еозин. Збільшення 10x10. Позначення:

1. Крипти слизової оболонки.
2. Ворсини тонкої кишки.

Кишкові ворсинки - виріст власної пластинки слизової оболонки кишки. Вони мають гребенеподібну або листоподібну форму, вкриті епітелієм і утворені пухкою сполучною тканиною власної пластинки, у якій містяться гладкі міоцити, ретикулярні волокна, а також густа сітка судин гемомікроциркуляторного русла (ГМЦР). У центрі кожної кишкової ворсинки проходить досить широкий лімфатичний капіляр (синус), який сліпо починається в області верхівки, що з'єднується з лімфатичними судинами підслизової оболонки кишечника. В ці капіляри з просвіту тонкої кишки надходять продукти розщеплення жирів (жирні кислоти та гліцерин). Довкола лімфокапіляру сформована сітка ГМЦР, що забезпечує всмоктування амінокислот як продуктів розщеплення білків та всмоктування простих вуглеводів. Основною функцією кишкових ворсинок, є збільшення всмоктуючої площі слизової оболонки. За рахунок ворсинок усмоктувальна

поверхня тонкої кишки збільшується в 8-10 разів. Ворсинки тонкої кишки також захищають кишку від отрут, токсинів, грубої їжі і всіляких хворобливих мікроорганізмів та є своєрідним захисним бар'єром природної фізіології.

Слизова оболонка ворсини побудована з трьох шарів: епітеліальної, власної та м'язової пластинок. Виділяють три різновиди епітеліоцитів, а саме: стовпчасті, з посмугованою облямівкою; келихоподібні, що виробляють слиз, та кишкові ендокриноцити, які функціонально забезпечують процеси пристінкового травлення (рис.316). Стовпчасті епітеліоцити з посмугованою облямівкою являються основними клітинами, що забезпечують пристінкове травлення і всмоктування у тонкій кишці. На їх поверхні абсорбуються поживні речовини та ферменти, які ними ж і розщеплюються. Келихоподібні ентероцити - це різновид клітин епітелію ворсинок, які по суті є слизовими залозами. Ці клітини продукують вуглеводно-протеїнові комплекси – муцини (головний компонент слизу), які виконують захисну функцію та полегшують просування хімусу по кишці. Кількість келихоподібних клітин та форма змінюється впродовж секреторного циклу від стовпчастої до келихоподібної та визначається наявністю гранул слизового секрету, який добре помітно при гістологічному дослідженні (рис.316).

Епітелій тонкої кишки має певні відмінності клітинного складу епітелію у ворсинках та криптах. В епітелії крипт крім зазначених вище клітин виявляються два додаткові види клітин: безоблямівкові ентероцити та клітини Панета (екзокриноцити з ацидофільними гранулами).

Ворсинку і крипту розглядають як єдину систему у складі слизової оболонки тонкої кишки. Між ними існує певні розділення у виконанні основних функцій, властивих слизовій оболонці. Цю систему крипта-ворсина можна розглядати як структурно-функціональний елемент слизової оболонки тонкої кишки. Вкриті однаковим видом епітелію, ворсинки та крипти мають і певні відмінності в клітинному складі цього епітелію.

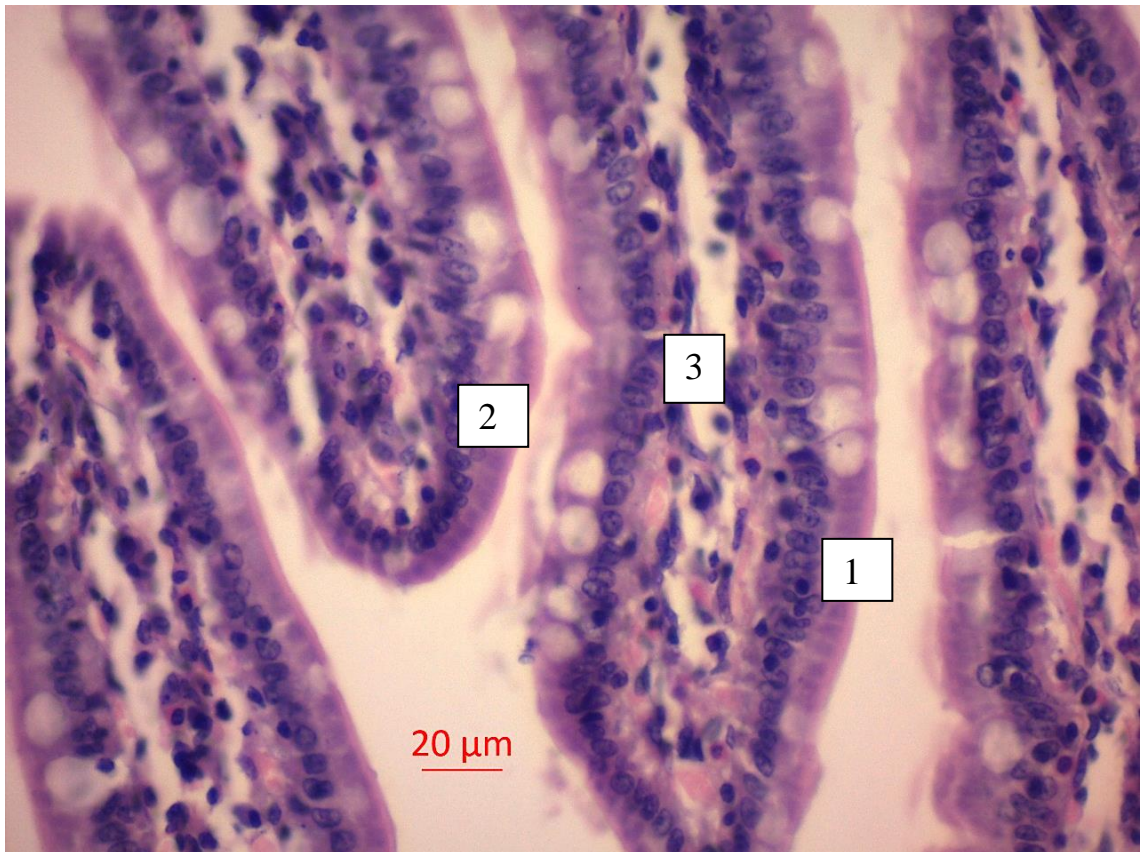


Рис. 3.16. Мікрофото зрізу ворсини тонкої кишки самиці щура контрольної групи на 13-тій добі експерименту. Фарбування гематоксилін-еозин. Збільшення 10x 40. Позначення:

1. Одношаровий стовбчастий епітелій.
2. Келихоподібні клітини.
3. Лімфатичний капіляр.

За літературними даними переважними клітинами в епітелії, що покриває ворсинки і вистилає крипти, є стовпчасті (облямівкові) ентероцити. Однак в епітелії ворсинки ці клітини вищі, мають більш виражену щіткову облямівку, ніж в епітелії крипт. Це забезпечує значно інтенсивніші процеси всмоктування, у крипті всмоктування хоч і здійснюється, але в незначному обсязі. Більш інтенсивні процеси всмоктування, що забезпечуються ворсинкою, обумовлені і тим, що в ворсинці є власний скорочувальний апарат, який забезпечує її насосну функцію, а також особлива конструкційна система гемо- та лімфомікроциркуляції (рис.3.17, рис.3.18).

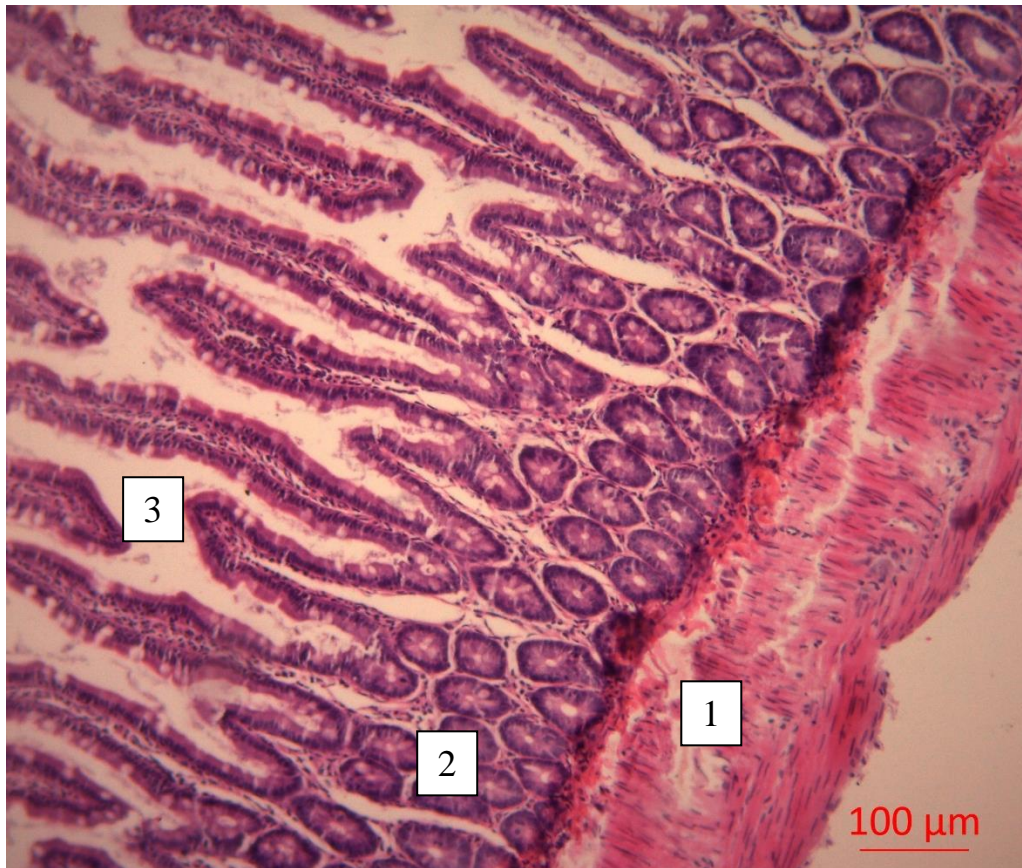


Рис. 3.17. Мікрофото зрізу стінки тонкої кишки самиці щура контрольної групи на 19-тій добі експерименту. Фарбування гематоксилін-еозин. Збільшення 10x10. Позначення:

1. М'язова оболонка.
2. Крипти
3. Ворсини.

В той же час, кишкова крипта, яку ще називають залозою Ліберкюна, бере на себе деякі специфічні функції. В епітелії, що її вистилає, знаходяться малодиференційовані клітини. Вони захищені у глибині крипти, тобто, захищені від шкідливих впливів своїм місцезнаходженням. Розмножуючись і мігруючи у бік епітелію крипт і в бік епітелію ворсинок, ці клітини диференціюються у всі види клітин стовпчастого епітелію. Таким чином, крипта є постачальником нових клітин для епітелію ворсинок. В епітелії крипт є клітини Панета, які відсутні в епітелії ворсинок, секрет цих клітин має значення для всієї слизової оболонки.

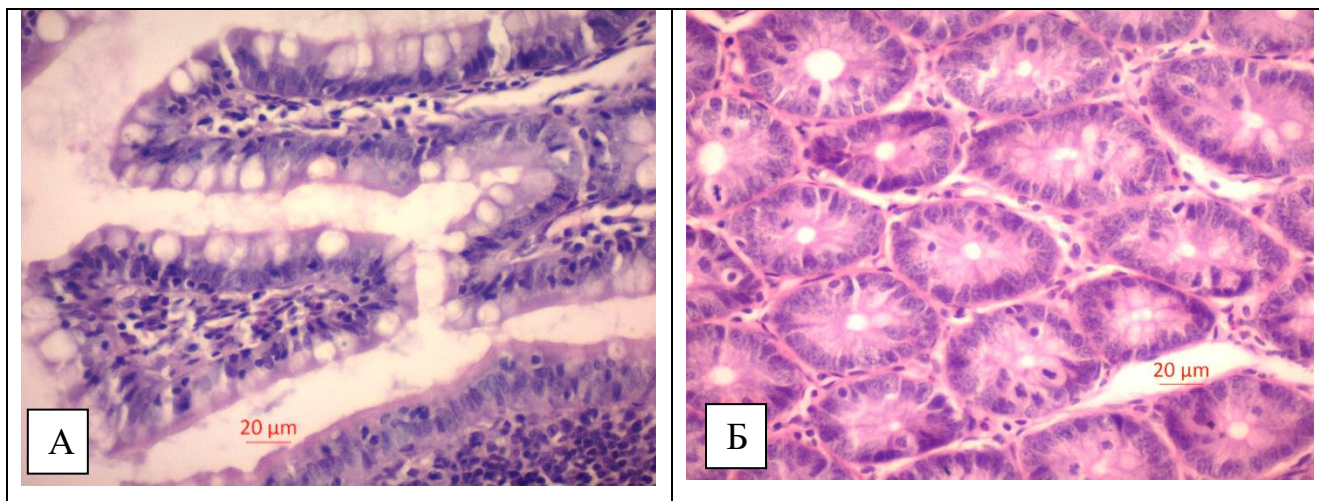


Рис.3.18 Мікрофото зрізу стінки тонкої кишки самиці щура групи ізольованого впливу хлориду кадмію на 19-тій добі експерименту. Фарбування гематоксилін-еозин. Збільшення: 40x10. Позначення: А. Гістологічна будова ворсини. Добре помітно келихоподібні клітини. Б. Гістологічна будова крипти.

Аналіз отриманих морфометричних даних щодо гістологічних структур тонкої кишки в групі ізольованого впливу кадмієм проводився у порівнянні до групи контролю на обох термінах. Діаметр ворсин тонкої кишки в контрольній групі не мав достовірної різниці між показниками 13-тої ( $85,61 \pm 3,18$  мкм) доби та 19-тої ( $79,84 \pm 2,70$  мкм). В групі ізольованого впливу хлоридом кадмію на 13-тій добі експерименту спостерігалась тенденція до витончення ворсин тонкої кишки до  $70,23 \pm 1,21$  мкм, що добре помітно на фото (рис.3.19). Дана різниця була достовірною  $P \leq 0,05$ . А на 19-ту добу, тобто наприкінці ембріогенезу суттєво зростала до  $89,47 \pm 2,50$  мкм. При цьому спостерігалась тенденція до витончення слизової оболонки ворсини при хронічному впливі кадмієм. В контрольній групі на 13-ту добу експерименту товщина слизового шару становила  $17,00 \pm 0,67$  мкм, а в групі впливу кадмієм зменшувалась до  $15,74 \pm 0,87$  мкм (рис.3.20). На 19-тій добі ембріонального розвитку в контрольній групі даний показник становив  $16,96 \pm 1,50$  мкм, а при хронічній кадмієвій інтоксикації на цьому терміні становив  $15,46 \pm 0,83$  мкм.



Рис. 3.19. Мікрофото зрізу ворсини тонкої кишки самиці щура контрольної групи на 13-тій добі експерименту. Фарбування гематоксилін-еозин. Збільшення: 40x10.

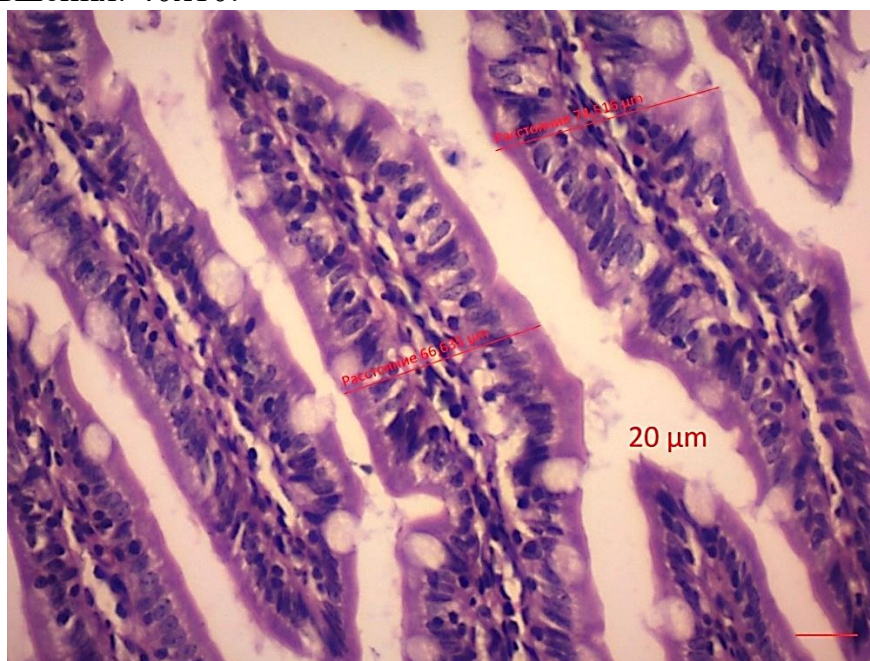


Рис. 3.20. Мікрофото зрізу ворсини тонкої кишки самиці щура групи ізольованого впливу хлоридом кадмію на 13-тій добі експерименту. Фарбування гематоксилін-еозин. Збільшення: 40x10.

На 19-ту добу експерименту, тобто наприкінці терміну вагітності товщина ворсин тонкої кишки самиці щура в контрольній групі визначалась на рівні  $79,84 \pm 2,70$  мкм, а в групі хронічного впливу кадмієм суттєво зростала до  $91,47 \pm 2,51$  мкм. Тенденція, яка визначалась за показниками

товщини слизової оболонки ворсини на 13-тій добі залишалась, тобто спостерігали витончення слизового шару до  $15,46 \pm 0,83$  мкм. (фото рис.3.21; рис.3.22)

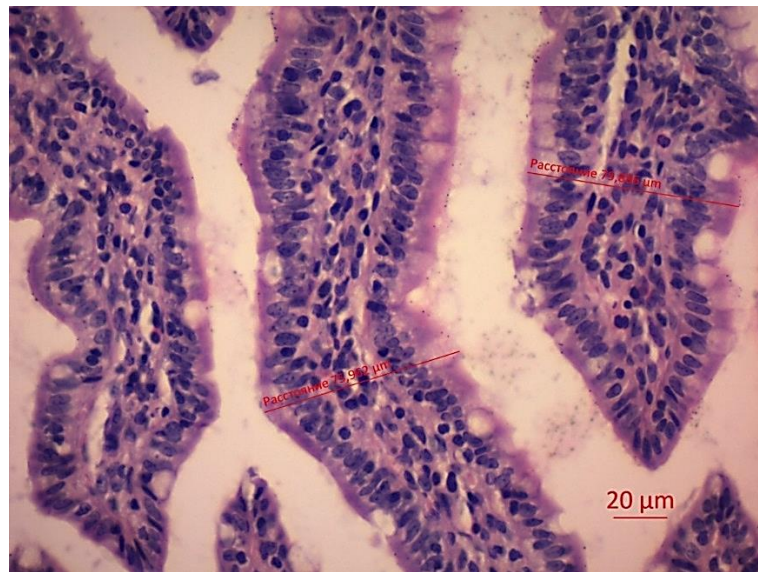


Рис. 3.21. Мікрофото зрізу ворсини тонкої кишки самиці щура контрольної групи на 19-тій добі експерименту. Фарбування гематоксилін-еозин. Збільшення:40x10.



Рис. 3.22. Мікрофото зрізу ворсини тонкої кишки самиці щура групи ізольованого впливу хлоридом кадмію на 19-тій добі експерименту. Фарбування гематоксилін-еозин. Збільшення: 40x10.

Нами також на гістологічних препаратах зразків тонкої кишки підраховувалась кількість келихоподібних клітин слизової оболонки



ворсини як показника функціонального статусу тонкої кишки в контрольній групі та групі впливу хлоридом кадмію. На терміні 13-тої доби після впливу хлоридом кадмію кількість келихоподібних клітин недостовірно зростала -  $13,32 \pm 1,41$  у порівнянні до контрольних показників  $12,70 \pm 1,08$ .

Але ситуація динамічно змінювалась на 19-ту добу експерименту, тобто наприкінці дослідження. В контролі даний показник становив  $11,40 \pm 1,03$ , а при впливі хлоридом кадмію достовірно ( $p \leq 0,05$ ) зростав до  $16,05 \pm 1,57$ . Тобто, при довготривалому введенні внутрішньошлунково розчину кадмію кількість келихоподібних клітин збільшується для захисту слизової оболонки тонкої кишки від впливу негативного чинника.

Нами визначались та обраховувались також і морфометричні зміни на гістологічних препаратах в криптах стінки тонкої кишки. Нами визначались та порівню вались між групами контролю та ізольованого впливу кадмієм наступні морфометричні показники крипт тонкої кишки: діаметр зовнішній та внутрішній крипти, індекс діаметру крипти. Як показало обрахування та співставлення отриманих результатів, при ізольованому введенні кадмію, визначається зменшення діаметрів крипт, як внутрішнього, так і зовнішнього на обох термінах дослідження. В контролі показник зовнішнього діаметру на 19-ту добу недостовірно знижувався. При впливі кадмієм також визначалось звуження діаметру крипти, але різниця у порівнянні до контрольних показників була достовірною. На 13-ту експерименту діаметр крипти в контрольній групі становив  $52,11 \pm 2,24$  мкм, а при впливі кадмієм знижувався до  $42,98 \pm 1,27$  мкм (достовірність різниці  $p \leq 0,05$ ). Тенденція зменшення діаметру крипти прослідковувалась наприкінці експерименту, тобто на 19-тій добі. В контролі показник зовнішнього діаметру крипти становив  $49,92 \pm 1,79$  мкм, а в групі впливу кадмієм знижувався до  $43,34 \pm 1,93$  мкм. Така різниця була достовірною (достовірність різниці  $p \leq 0,05$ ). Отримані показники дозволили розрахувати індекс діаметру крипти тонкої кишки, який довів достовірність зниження досліджуваних показників на обох термінах експерименту. В контрольній групі індекс на двох термінах не мав

достовірної різниці і становив на 13-ту добу  $28,90 \pm 2,24$ , а на 19-тій добі  $29,91 \pm 1,79$ . При впливі хлоридом кадмію на 13-ту добу цей показник достовірно знижувався до  $26,27 \pm 2,13$ , а на 19-ту до  $25,80 \pm 1,27$ .

Таким чином, ізольований вплив хлоридом кадмію призводив до звуження зовнішнього і внутрішнього діаметру крипти, що підтверджується розрахунком індексу діаметру крипти тонкої кишки.

### **3.4. Вплив ізольованого введення хлориду кадмію на морфологічні структури стінки тонкої кишки ембріонів.**

Основні органи травної системи утворюються у процесі розвитку ембріональної кишкової трубки ентодермального походження, яка спочатку сліпо закінчується на головному та хвостовому кінцях тіла зародка. Пізніше на тілі зародка утворюються ротова та анальна бухти, які поглиблюються та формують глоткову (фарінгеальну) та клоачну перетинки, внаслідок цього кишкова трубка стає відкритою з обох кінців. Вона ділиться на передню, тулубову та задню кишки. З передньої кишки утворюються епітеліальні структури ряду органів ротової порожнини, глотки, стравоходу. Середня кишка служить джерелом розвитку одношарового епітелію шлунку, тонкої та початкового відділу товстої кишок, печінки та підшлункової залози. Із задньої кишки утворюються частин товстої кишки. Сполучнотканинні та гладеньком'язові структури органів травлення формуються з мезенхіми, а серозні оболонки – з вісцерального листка спланхнотому. Вплив негативної дії ксенобіотиків під час ранніх етапів ембріонального розвитку може призвести до порушень формоутворюючих процесів травного тракту. Тому на 13-ту добу ембріогенезу нами фіксувались цілі ембріони, які заливались у парапласт і виготовлялись гістотопографічні зрізи (рис.3.23). Для досягнення поставленої мети, ми вивчали можливі порушення та зміни в гістологічній будові стінки кишки при впливі хлоридом кадмію у порівнянні до контролю.

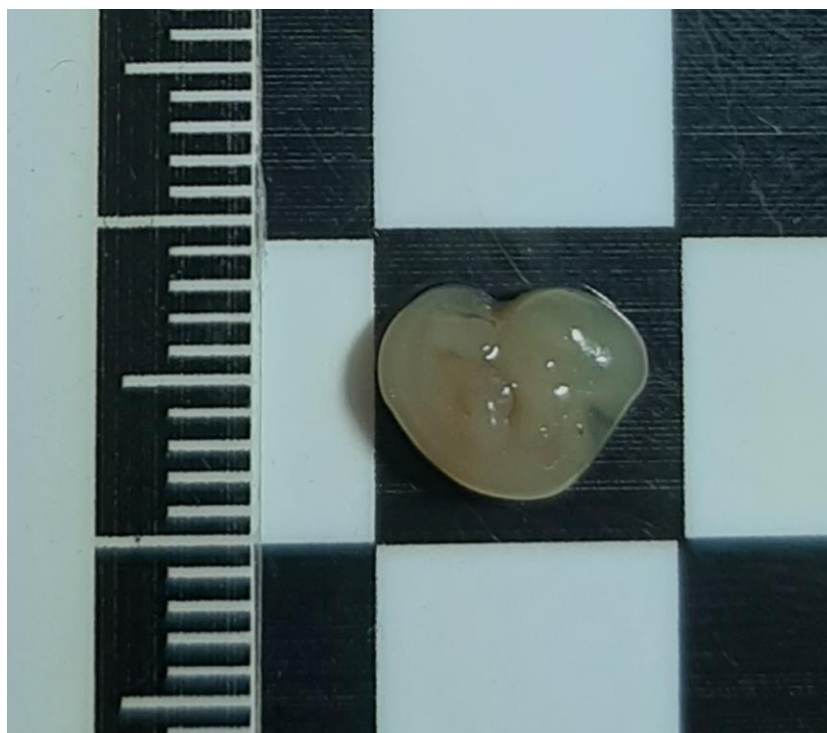


Рис. 3.23 Фото фіксованого ембріону 13-ї доби розвитку групи впливу хлоридом кадмію. Фото зроблено на лінійці та калібрувальній поверхні для співставлення розміру: довжина стінки квадрату – 10мм.

На гістотопографічних зрізах черевної порожнини кишечника більшу частину порожнини займає печінка, яка виконує на цей час кровотворну функцію (рис.3.24). Частки печінки відокремлені, під ними розташована закладка шлунку та частина середньої кишки, з якої розвивається тонка кишка ембріона. Порожнина тонкої кишки ще містить вторинні порожнини після процесу облітерації просвіту кишки багаторядним епітелієм. Злиття чисельних вторинних порожнин сформує в подальшому розвитку порожнину кишки, а мезодермальні клітини стануть провізорними структурами, з яких в подальшому сформуються ворсини кишки. Ширина шлунку в контролі становила  $130,53 \pm 3,05$  мкм, а в групі введення кадмію –  $162,83 \pm 4,71$  мкм, тобто визначалось розширення з достовірністю  $p \leq 0,05$ . Ширина тонкої кишки в контрольній групі становила  $86,48 \pm 3,52$  мкм, а в групі впливу хлоридом кадмію зростала до  $101,63 \pm 4,51$  мкм. Різниця мала достовірність  $p \leq 0,05$ . Таким чином, на 13-ту добу експерименту вплив кадмієм на організм вагітної самиці призводив до збільшення показників

ширини шлунку та тонкої кишки ембріонів. На цьому етапі розвитку травного тракту ворсинки тонкої кишки не сформовані і на фото не визначаються.



Рис. 3.24. Мікрофото зрізу ембріона щура групи ізольованого впливу хлоридом кадмію на 13-тій добі експерименту. Фарбування гематоксилін-еозин. Збільшення:10x10. Позначення: 1. Печінка; 2. Шлунок; 3 Тонка кишка.

Тонка кишка на ранніх етапах органогенезу у щура складається з щільного шару епітеліальних клітин слизової оболонки та товстого шару мезенхімних клітин, які на даному терміні 13-тої доби ембріонального розвитку розташовані пухко і займають значну площу (рис.3.25). Порівняння товщини слизової оболонки тонкої кишки на 13-тій добі ембріогенезу в контрольній та кадмієвій групах показало наступне. В контрольній групі товщина слизової оболонки становить  $24,87 \pm 1,43$  мкм і представлена видовженими стовбчастими клітинами з чіткими ядрами. В групі кадмієвого впливу товщина слизового шару достовірно збільшувалась ( $p \leq 0,05$ ) до  $31,29 \pm 1,71$  мкм, щільність розташування самих клітин зменшувалось.

Таким чином, вже на 13-тій добі ембріонального розвитку визначались зміни у формоутворюючих процесах тонкої кишки ембріонів при впливі кадмієм на вагітну самицю.

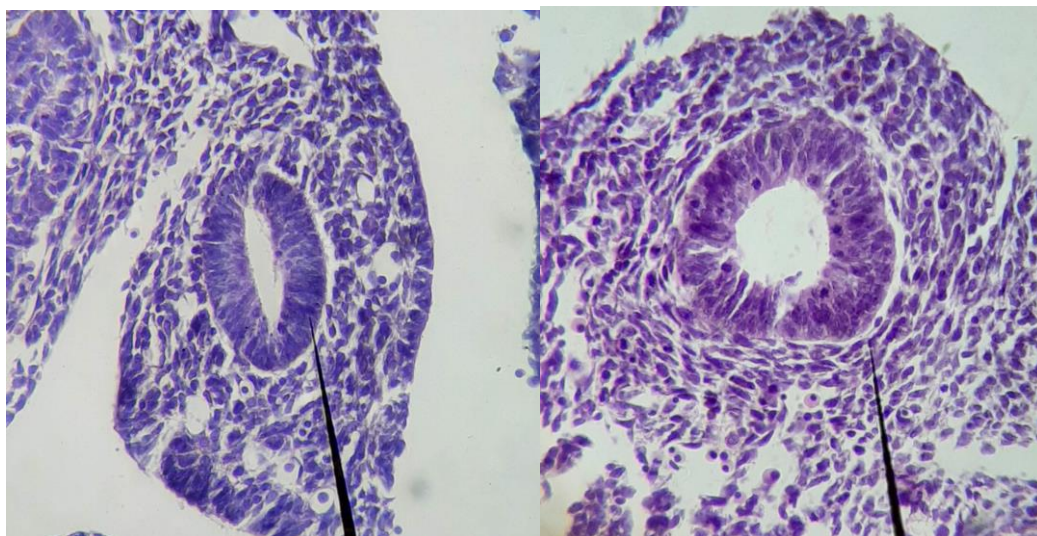


Рис. 3.25. Мікрофото зрізу тонкої кишки ембріона щура групи контролю (А) та групи ізольованого впливу хлоридом кадмію(Б) на 13-тій добі експерименту. Фарбування гематоксилін-еозин. Збільшення: 40x10.

На 19-ту добу ембріогенезу у фіксованих ембріонів видаляли кишечник разом зі шлунком, відсікали шлунок та відділи товстої кишки, а зразки тонкої кишки заливали в парапласт для подальших гістологічних досліджень (рис.3.26). Петлі тонкої кишки були добре сформовані, вкриті очеревиною, зовнішніх вад розвитку кишечника не визначалось у ембріонів, що опосередковано пережили вплив кадмієм під час експерименту.

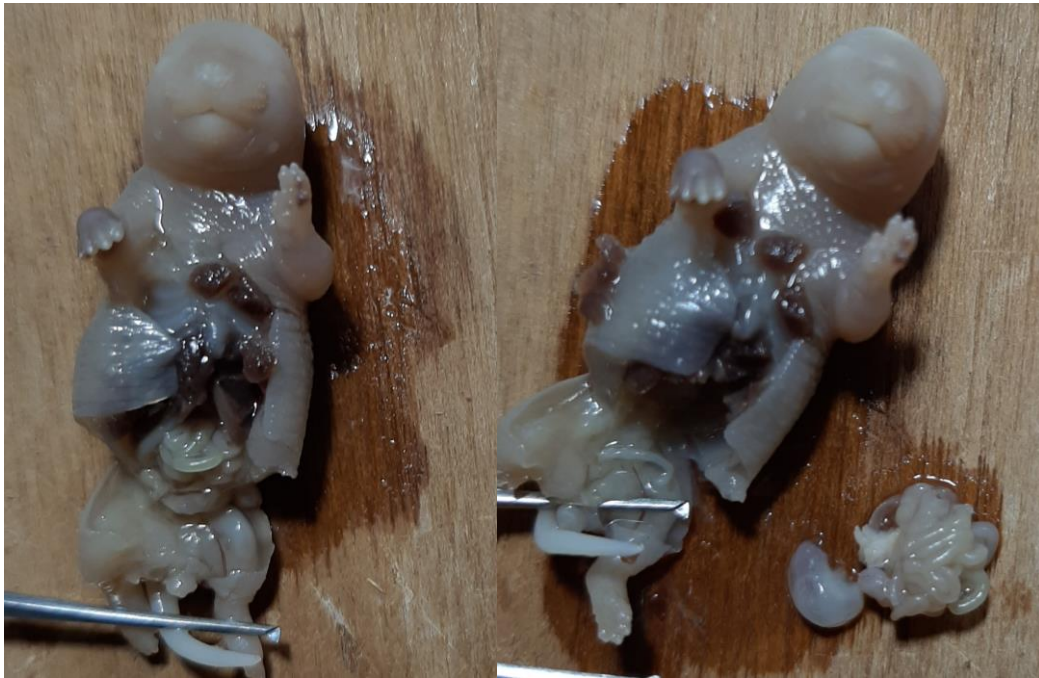


Рис.3.26. Ембріон щура контрольної групи 19-тої доби експерименту під час оперативного вилучення тонкої кишки.

На гістологічних препаратах тонкої кишки визначалась добре сформована стінка з усіма шарами і вже формуються ворсинки (рис.3.27). Нами проводилось на гістологічних препаратах вимірювання товщині стінки та діаметру ворсини тонкої кишки ембріонів щурів, які опосередковано підлягали впливу хлориду кадмію через хронічну інтоксикацію самиць для порівняння з контрольними показниками.

В контрольній групі товщина стінки тонкої кишки на 19-ту добу ембріогенезу становила  $68,28 \pm 3,07$  мкм, а при впливі кадмієм спостерігалось витончення стінки до  $48,11 \pm 4,63$  мкм, тобто, опосередкований вплив кадмію на розвиток ембріона та органогенез травної системи призводив до достовірного ( $p \leq 0,05$ ) зменшення показника товщини стінки тонкої кишки (рис.3.27). При цьому в групі впливу кадмієм змінювався діаметр ворсини слизової оболонки тонкої кишки. В контрольній групі середній показник діаметру становив  $31,74 \pm 3,72$  мкм, а при впливі кадмієм визначалось потовщення до  $41,81 \pm 4,63$  мкм (рис.3.28).



Рис. 3.27. Мікрофото зрізу тонкої кишки щура контрольної групи на 19-тій добі експерименту. Фарбування гематоксилін-еозин. Збільшення 10x10. Позначення: 1. Порожнина кишки; 2. Стінка кишки; 3 Ворсини тонкої кишки.

Ворсини тонкої кишки на цьому терміні дослідження не є остаточно сформованими, вкриті одношаровим епітелієм, в просвіті ворсини розвивається гемомікроциркуляторне русло. При впливі хлоридом кадмію визначалась велика різноманітність форми ворсин тонкої кишки з вмістом значної кількості мезенхімних клітин всередині та на верхівці ворсини (рис.3.28) на відміну від контролю (рис.3.29).



Рис. 3.28. Мікрофото зрізу тонкої кишки щура групи введення хлориду кадмію на 19-тій добі експерименту. Фарбування гематоксилін-еозин. Збільшення 10x10.

Зовнішній шар епітеліальної тканини ворсин тонкої кишки містить локації скупчення та розпушеного розташування клітин. На цьому терміні дослідження крипти слизової оболонки не сформовані, відсутні, фактично на момент народження (20-21 доба) ми не визначали крипт тонкої кишки ні в контрольній групі ні в експериментальних (рис.3.29).



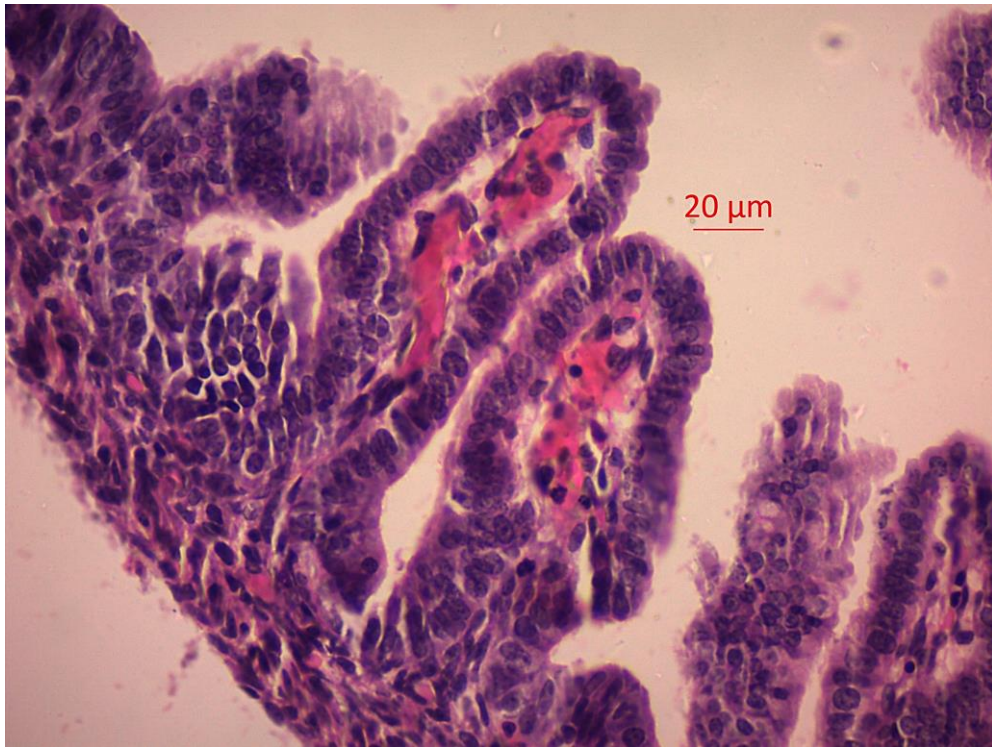


Рис. 3.29. Мікрофото зрізу ворсинок тонкої кишки щура контрольної групи на 19-тій добі експерименту. Фарбування гематоксилін-еозин. Збільшення: 40x10.

Таким чином, хронічний щоденний вплив на вагітну самицю хлоридом кадмію призводить до змін в структурі тонкої кишки ембріонів. В порівнянні до показників контрольної групи, при впливі кадмієм у ембріонів зменшується товщина стінки тонкої кишки та збільшується діаметр ворсин слизової оболонки кишки.

### **Висновки за розділом**

Ізольований вплив хлориду кадмію в дозі 2,0 мг/кг в порівнянні до контрольної групи мав виражену ембріотоксичну дію, що виражалась у зниженні кількості живих плодів як на 13-й так і на 19-й добі ембріогенезу при практично однаковій кількості жовтих тіл вагітності яєчників самиць.

Обрахування та співставлення з контрольними показниками загальної, доімплантаційної та післяімплантаційної ембріональної смертності довели, що в групі ізольованого впливу хлоридом кадмію в зазначеній дозі та

способі введення спостерігається високий рівень показників ембріональної смертності як на 13-й так і на 19-й добі розвитку ембріогенезу.

Ізольоване введення хлориду кадмію збільшує вміст кадмію в крові самиць у порівнянні до контролю як на 13-тій добі (в 3 рази) так і наприкінці експерименту – 19 доба (в 3,1 рази). Накопичення міді в крові контрольній групі при введенні хлориду кадмію також достовірно збільшувалось.

Накопичення рівня кадмію в тонкій кишці вагітних самиць достовірно ( $p \leq 0,001$ ) збільшується в групі ізольованого введення хлориду кадмію на обох термінах дослідження. Одночасно накопичення міді в тонкій кишці показали, що при введенні хлориду кадмію спостерігалось зниження показників як на 13-ту добу так і на 19 добу експерименту. Тобто, введення кадмію провокує диселементоз по міді у експериментальних тварин.

Ізольоване введення хлориду кадмію вагітним самицям призводить до накопичення цього мікроелементу ембріонами. На 13-ту добу ембріонального розвитку в групі ізольованого введення хлориду кадмію зафіксовано збільшення показників у 8,5 разів, а на 19-ту добу ембріогенезу в 9,3 рази відповідно до контролю. Накопичення міді в ембріонах на 19-ту добу ембріогенезу зменшувалось в 1,2 рази в порівнянні до контрольних значень.

Хронічний внутрішньошлунковий вплив хлориду кадмію в дозі 2,0 мг/кг призводить до достовірного витончення ворсин та слизової оболонки тонкої кишки самиць щурів.

При впливі хлоридом кадмію в зазначеній дозі в слизовій оболонці ворсин тонкої кишки самиць зростала кількість келихоподібних клітин на обох термінах дослідження, що свідчить про посилення захисної функції слизової оболонки тонкої кишки від дії негативного чинника.

При впливі кадмієм визначалось звуження зовнішнього і внутрішнього діаметру крипти, що підтверджується розрахунком індексу діаметру крипти тонкої кишки.

Хронічний щоденний вплив на вагітну самицю хлоридом кадмію призводить до змін в структурі тонкої кишки ембріонів, які визначаються вже 13-тій добі експерименту і стають більш виразні на 19-ту добу. В порівнянні до показників контрольної групи, при впливі кадмієм у ембріонів збільшується товщина стінки тонкої кишки та збільшується діаметр ворсин слизової оболонки кишки.

На 13-ту добу експерименту ширина тонкої кишки ембріонів в контрольній групі становила  $86,48 \pm 3,52$  мкм, а в групі впливу хлоридом кадмію зростала до  $101,63 \pm 4,51$  мкм. Різниця мала достовірність  $p \leq 0,05$ . Введення хлориду кадмію призводило також і до збільшення товщини слизового шару до 31,29 мкм, в порівнянні до контрольної групи (24,87 мкм).

**Результати даного розділу оприлюднені в наступних публікаціях [246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253]:**

1. Шаторна В.Ф., Руденко К.М. Визначення ступеню ембріотоксичності хлориду кадмію при ентеральному введенні впродовж всього періоду вагітності. Вісник проблем біології і медицини. 2020. 3 (157): 66-70. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-3-157-66-70
2. Колосова І. І., Руденко К. М., Люлько І. В., Топка Е. Г., Коссе В. А., Філіппов Ю. А., Алексеєнко З. К. Порівняльний аналіз ефектів впливу кадмію хлориду на ембріогенез щурів на різних термінах вагітності. Вісник проблем біології і медицини. 2021;3 (161): 258-262. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-3-161-258-262
3. Tymchuk K. M., Kryzhanovskyi D. G., Trushenko O. S., Shevchenko I. F., Zherzhova T. A., Davydenko I. V., Konovalova O. S. Experimental study of copper succinate on embryoletality of cadmium chloride in white rats. Bulletin of problems biology and medicine. 2022; 4 (167): 114-118. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-4-167-114-118

4. Shatorna V. F., Tymchuk K. M. Dynamics of cadmium accumulation in the blood and small intestine in a chronic experiment on rats. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2023;1, (168): 97-101. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-1-168-97-101
5. Шаторна В.Ф., Тимчук К.М. Вплив хронічного ізольованого введення хлориду кадмію на морфологічні структури стінки тонкої кишки вагітних самиць щурів. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2023; 4, (84): 252-256. DOI 10.31718/2077–1096.23.4.252
6. Руденко К.М., Шаторна В.Ф., Зарічний П.Б. Ступінь ембріотоксичності хлориду кадмію при комбінованому введенні з сукцинатом міді в експерименті на щурах. *Інтеграція освіти, науки та бізнесу в сучасному середовищі: зимові диспути: тези доп. II Міжнародної науково-практичної інтернет конференції*, 4-5 лютого 2021 р. 2021;2: 245-247.
7. Тимчук К. М., Шаторна В.Ф. Експериментальне визначення ступеню ембріотоксичності хлориду кадмію при хронічному ентеральному введенні вагітним самицям білих щурів. *XI Міжнародній науково-практичній конференції «The latest information and communication technologies in education»* 27-29 листопада, 2023, Флоренція, Італія, с.94-95.
8. Тимчук К. М., Шаторна В.Ф. Вплив хлориду кадмію на показники ембріонального розвитку щура в експерименті. *Міжнародна науково-практична конференція «Наука, освіта, технології та суспільство в XXI столітті: наукові ідеї та механізми реалізації»* 30 січня 2024 р. м. Полтава, Україна, с.40-41

## РОЗДІЛ 4

### ВПЛИВ СУКЦИНАТУ МІДІ НА ТОКСИЧНІСТЬ ХЛОРИДУ КАДМІЮ ПРИ КОМБІНОВАНОМУ ВВЕДЕННІ

На сьогодні є актуальним вивчення та пошук нових мікроелементів, що являються біоантагоністами, відносно токсичності та накопичення сполук кадмію в організмі. Дослідження біотехнологічних препаратів, до складу яких входять мікроелементи у формі сукцинатів, є перспективним у наш час, тому що застосовуються в медико-біологічних експериментальних роботах та все більше використовуються у фармації. В даному розділі представлено результати та аналіз даних, щодо впливу сукцинату міді на показники накопичення, та ембріотоксичності хлориду кадмію. Також розглянуто комбінований вплив сукцинату міді з хлоридом кадмію на розвиток тонкої кишки ембріонів та морфогенез тонкої кишки вагітних самиць.

#### **4.1. Вплив комбінованого введення сукцинату міді і хлориду кадмію на показники ембріотоксичності в експерименті на щурах.**

Незважаючи на зменшення кількості ембріонів в матках самиць щурів в групі ізольованого введення хлориду кадмію ( $9,25 \pm 0,72$ ), в групі комбінованого впливу хлоридом кадмію та сукцинатом міді на 13-тій добі ембріогенезу середня кількість ембріонів дорівня вала  $11,00 \pm 0,28$ , що ми розцінюємо як компенсаторний вплив сукцинату міді на ембріотоксичність хлориду кадмію при комбінованому введенні. Наприкінці ембріогенезу (19-та доба) вплив досліджуваних чинників зберігав тенденцію до збільшення і призводив до наступних числових показників кількості ембріонів в групах: контроль –  $12,5 \pm 0,88$ , ізольований вплив кадмію –  $9,00 \pm 0,96$ , комбіноване введення кадмію з сукцинатом міді –  $10,13 \pm 0,74$ . Під час оперативного вилучення ембріонів визначалось не лише збільшення кількості ембріонів,

але і зменшення кількостей резорбцій в рогах матки самиці щура (рис. 4.1). Тобто в групі комбінованого впливу кадмієм з сукцинатом міді кількість ембріонів у порівнянні до групи ізольованого впливу кадмієм збільшувалась у 1,13 разів. Дана різниця мала достовірність  $p=0,05$ .

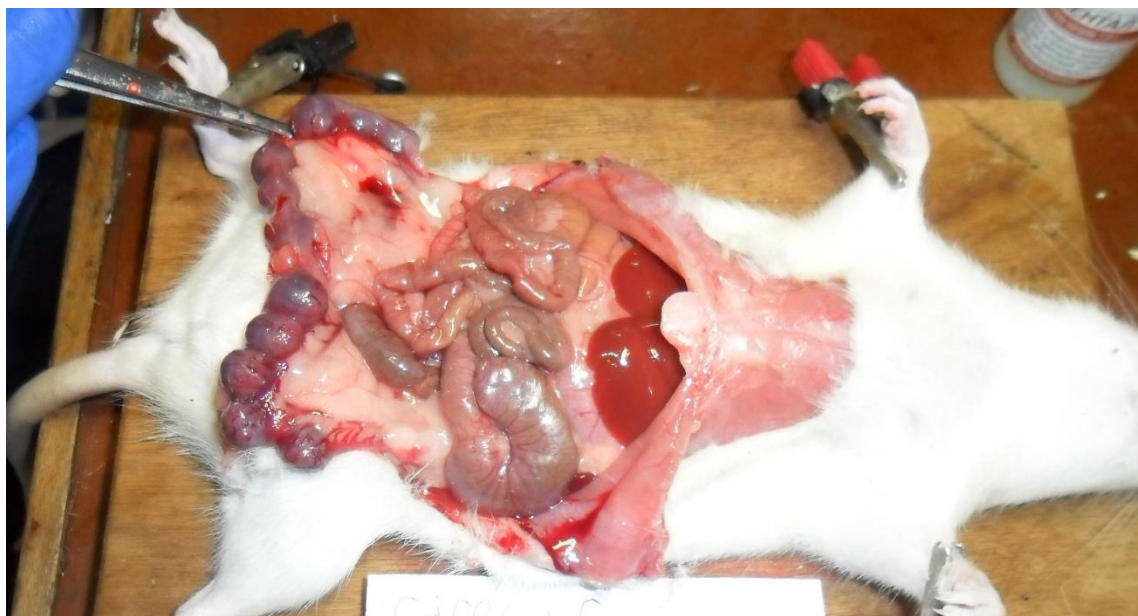


Рис. 4.1. Фото матки самиці щура з ембріонами 13-ї доби вагітності під час оперативного вилучення групи комбінованого впливу хлоридом кадмію з сукцинатом міді.

Ембріони розташовувалися симетрично в рогах матки, судини матки мали нормальне кровонаповнення. На ранніх етапах дослідження (13-та доба вагітності) ембріони, що були вилучені з матки мали 12,7% ознак відставання згідно критеріїв ембріогенезу, а саме порушення торсії та флексії. Цей показник був значно менший за такий в групі ізольованого впливу хлоридом кадмію. Масометричні показники ранніх ембріонів продемонстрували відновлення середніх значень маси наближених до контрольних -  $0,80 \pm 0,02$  мг. Даний показник маси ранніх ембріонів не мав достовірної різниці з групою ізольованого впливу кадмієм, проте визначалась тенденція до відновлення маси ембріонів у бік контрольних показників вже на 13-ту добу експерименту (рис.4.2). Така ж тенденція відновлення досліджуваних параметрів загального ходу ембріогенезу визначалась нами і на 19-ту добу

експерименту. Отримані дані свідчать про позитивний вплив сукцинату міді на хід ембріогенезу при комбінованому введенні з кадмієм в експерименті на щурах.

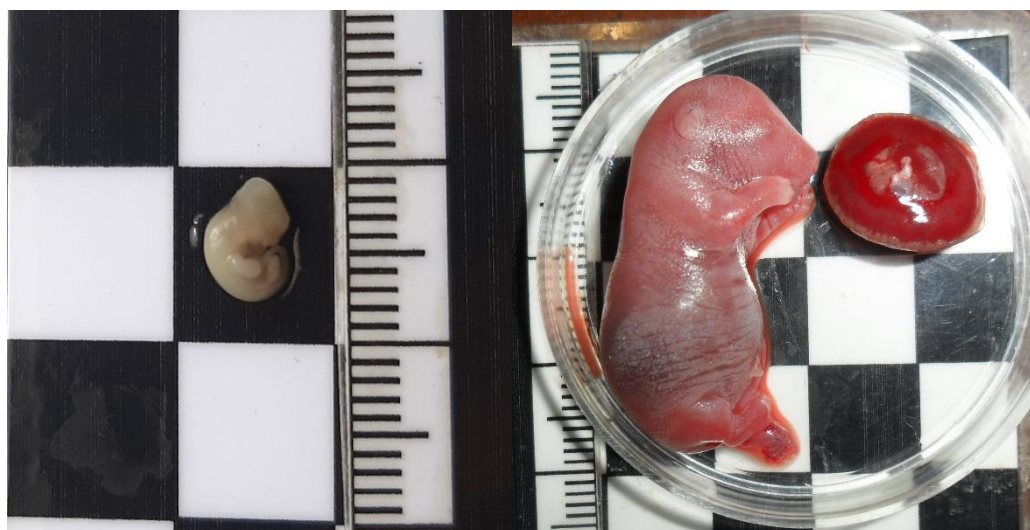


Рис. 4.2. Фото нефіксованих ембріонів 13-тої та 19-ї доби розвитку групи впливу хлоридом кадмію та сукцинатом міді. Фото зроблено на лінійці та калібрувальній поверхні для співставлення розміру: довжина стінки квадрату – 10мм.

Аналіз розрахунків в групі комбінованого введення показників доімплантаційної, післяімплантаційної та загальної ембріональних смертностей в порівнянні до групи ізольованого впливу кадмієм показав наступне.

Загальна ембріональна смертність (ЗЕС) обраховувалась нами як різниця між кількістю живих ембріонів та кількістю жовтих тіл вагітності в яєчниках самиць на обох термінах вагітності. Як зазначалося вище, в контролі даний показник був сталим на 13-й і 19-й добі і дорівня вав  $0,05 \pm 0,02$ , а при ізольованому впливі хлоридом кадмію загальна ембріональна смертність достовірно зростала. Комбіноване введення хлориду кадмію з сукцинатом міді знижувало досліджуваний показник в 2 рази як на 13-й так і 19-й добі в порівнянні до групи ізольованого впливу, що свідчить про біоантогоністичний характер впливу міді на ембріотоксичність кадмію в експерименті на щурах.

Ембріони контрольної групи відповідали критеріям ембріонального розвитку за Гамбургером та Гамільтоном (НН). Масометричні показники ембріонів на 19-ту добу також продемонстрували незначне відставання ембріонального розвитку, яке не мало достовірної різниці з контролем.

Таким чином, як показав аналіз та порівняння загальної ембріональної смертності на обох термінах розвитку, найвищий рівень ЗЕС визначався в групі ізольованого введення хлориду кадмію (рис.4.3). Комбіноване введення сукцинату міді з хлоридом кадмію достовірно знижує рівень загальної ембріональної смертності у щурів в експерименті.

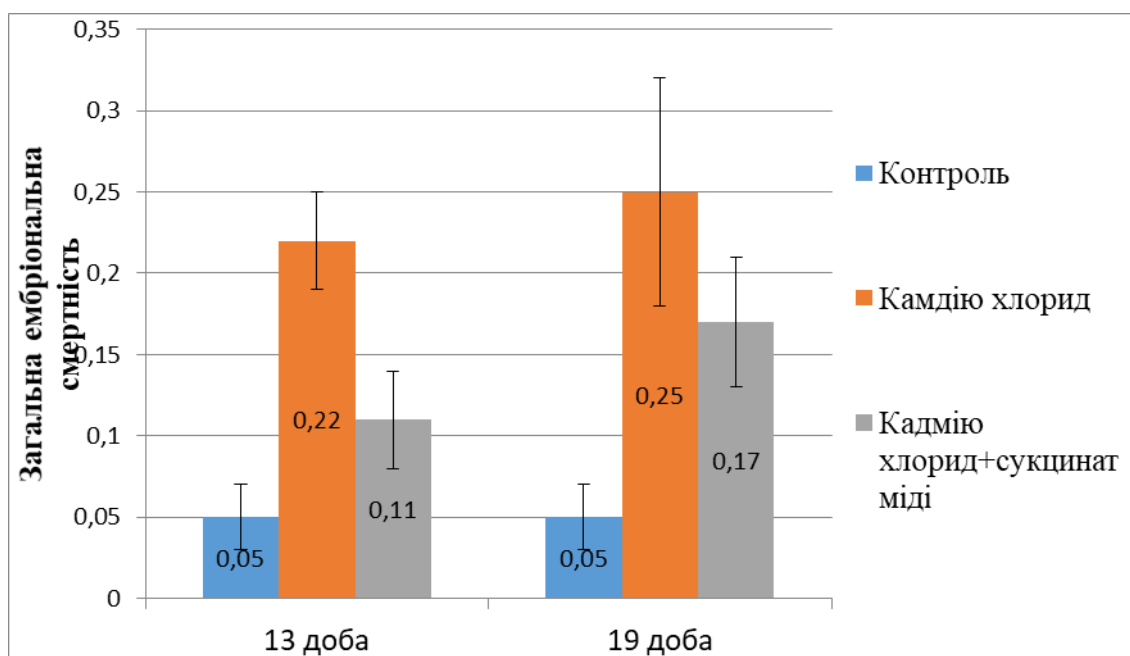


Рис. 4.3. Динаміка середніх показників загальної ембріональної смертності в піддослідних групах на 13-й та 19-й добі ембріогенезу.

Показник загальної ембріональної смертності корелює з показниками доімплантаційної та післяімплантаційної смертності ембріонів. Як зазначалося вище, доімплантаційна смертність (ДІС) при впливі кадмієм на 13-й добі збільшувалась у 3,5 рази в порівнянні до контролю, але вона зростала і при комбінованому введенні хлориду кадмію з сукцинатом міді –  $0,07 \pm 0,03$ , тобто показник дорівня вав такому у групі впливу кадмієм. А на 19-ту добу експерименту визначались динамічні зміни цього показника. В



групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом міді наприкінці ембріогенезу показник ДІС майже в 2 рази менший за такий групи впливу кадмієм. Вплив кадмію призводив до підвищення доімплантаційної смертності до  $0,15 \pm 0,06$ , а при введенні хлориду кадмію з сукцинатом міді дорівня вав  $0,08 \pm 0,03$  (рис.4.4).

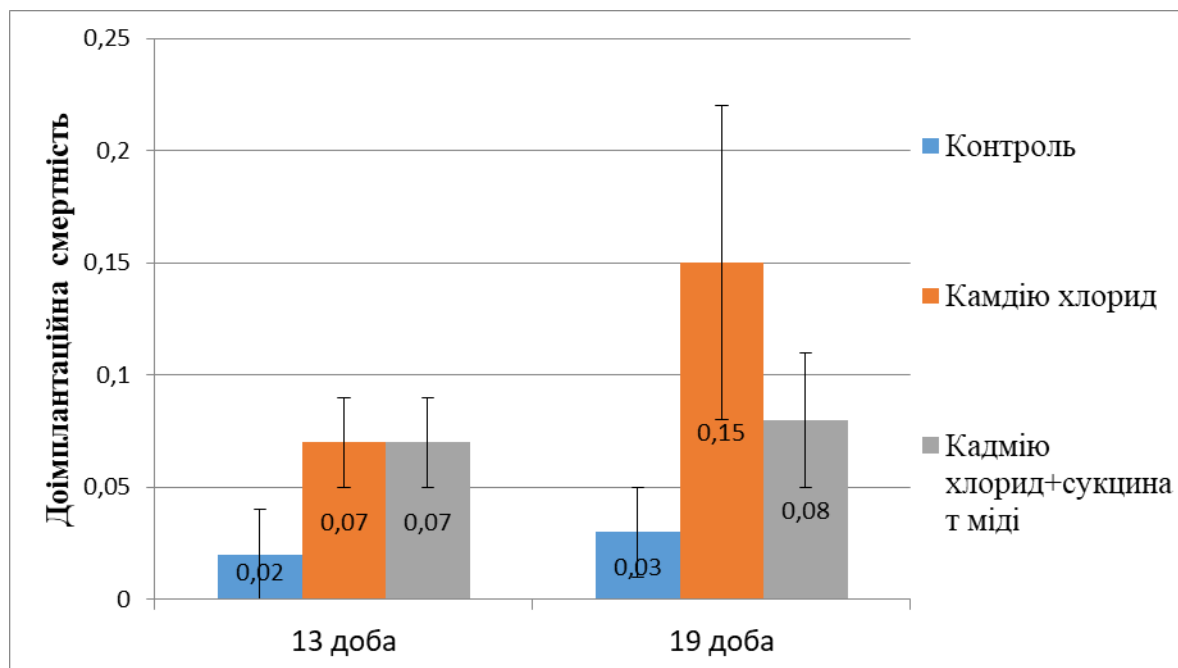


Рис. 4.4. Динаміка середнього показника доімплантаційної смертності в піддослідних групах на 13-й та 19-й добі ембріогенезу.

Таким чином, сукцинат міді має модифікуючий вплив на показники ембріотоксичності хлориду кадмію при їх одночасному введенні вагітним самицям в експерименті на щурах. Незважаючи на те, що на 13-й добі вагітності доімплантаційна смертність в групі комбінованого введення дорівня вала показнику групи ізольованого введення кадмію, наприкінці ембріогенезу ми визначали зниження досліджуваного параметру. Тобто, комбіноване введення кадмію з сукцинатом міді достовірно знижує показник доімплантаційної смертності в другій половині експерименту майже в 2 рази, не зважаючи на той факт, що самиці продовжували приймати ту саму дозу кадмію, що і при ізольованому впливі.

Показник постімплантаційної смертності (ПІС), в розрахунках якого враховувався показник резорбції ембріонів після імплантації, в піддослідних групах показав наступне. Як зазначалося вище, ПІС зростала в групі кадмієвої інтоксикації як на 13-ту так і на 19-ту добу експерименту. Комбіноване введення сукцинату міді з хлоридом кадмію призводило до зменшення ПІС, незважаючи на високий рівень при ізольованому введенні (рис.4.5).

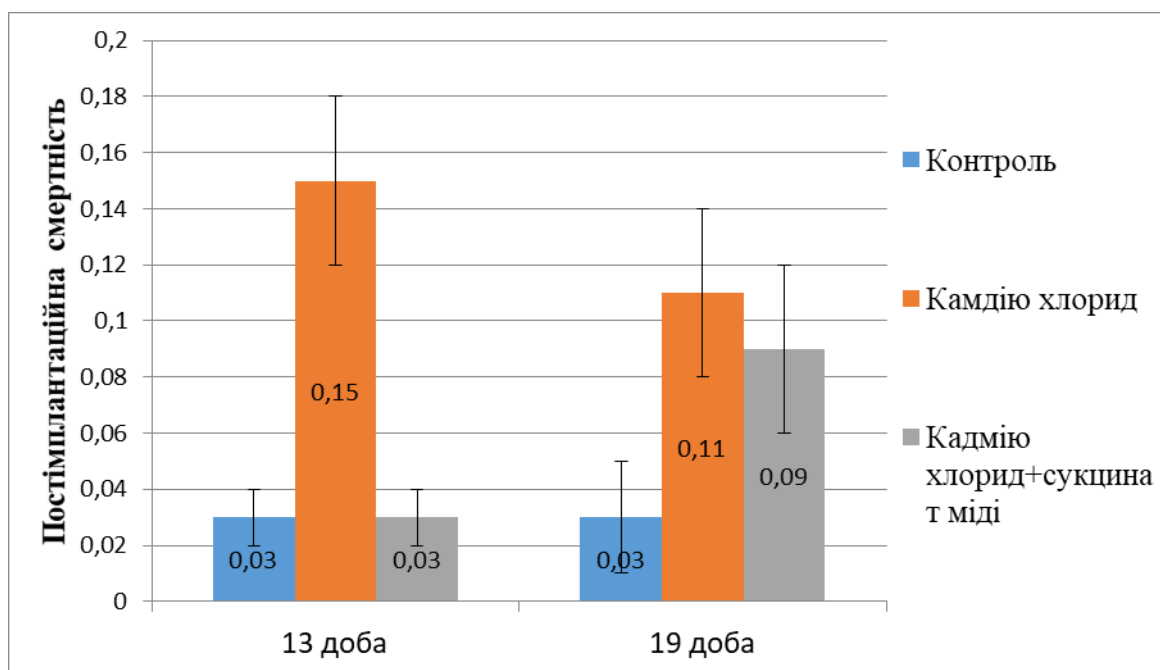


Рис. 4.5. Динаміка середнього показника післяімплантаційної смертності в піддослідних групах на 13-й та 19-й добі ембріогенезу.

На 13-ту добу експерименту в групі ізольованого введення хлориду кадмію відмічалось збільшення показників до  $0,15 \pm 0,03$ , проти контролю  $0,03 \pm 0,01$ , а при комбінованому введенні з сукцинатом міді показники знизились у 5 разів, а саме сягали  $0,03 \pm 0,02$ , та стали ідентичними до контрольних даних, що свідчить про позитивну динаміку роботи сукцинату, як біоантагоністу кадмію.

На 19-ту добу експерименту на щурах показник постімплантаційної смертності (ПІС) ізольованого введення хлориду кадмію становив  $0,11 \pm 0,03$ , що у 2,75 рази більше проти контрольної групи -  $0,03 \pm 0,02$ . Комбіноване

введення хлориду кадмію з сукцинатом міді призводило до зменшення ПС порівняно з групою кадмієвої інтоксикації і становив  $0,09 \pm 0,03$  (рис.4.5). Таким чином, показник ПС на обох термінах експерименту знижувався в групі комбінованого введення в порівнянні до ізолюваного впливу кадмію.

Обрахування показників загальної, доімплантаційної та післяімплантаційної ембріональної смертності показали, що в групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом міді спостерігається зменшення показників смертності в групі на обох термінах розвитку ембріонів. Таким чином, аналіз та порівняння отриманих результатів довів зменшення показників ембріотоксичності кадмію при комбінованому введенні кадмію з сукцинатом міді. Отримані дані дозволяють розглядати сукцинат міді як потенційний біоантагоніст кадмію при хронічному внутрішньошлунковому одночасному введенні в експерименті на щурах.

#### **4.2. Визначення рівня накопичення кадмію та міді в тонкій кишці і крові дорослих самиць та в ембріонах щурів при комбінованому введенні хлориду кадмію з сукцинатом міді в хронічному експерименті на щурах.**

Для вирішення поставлених завдань дослідження, нами проводилось визначення і порівняння рівня накопиченню кадмію та міді в двох напрямках. Перший - визначення накопичення зазначених мікроелементів в тонкій кишці та в крові самиць. Другий - визначення накопичення кадмію та купруму в ембріонах. Отримані результати дозволили визначити динаміку змін мікроелементного складу, впродовж вагітності самиці та ембріогенезу. Забір матеріалу відбувався на 13-ій та 19-ій добі.

Аналіз та порівняння отриманих результатів показав наступне. Навіть в контрольній групі впродовж ембріогенезу в крові самиць недостовірно збільшується рівень кадмію. Як описувалось раніше (розділ3) на 13-ту добу ембріогенезу при ізолюваному введенні хлориду кадмію вміст цього

мікроелемента у крові в 3 рази збільшується у порівнянні до контролю, що є логічним (рис.4.6).

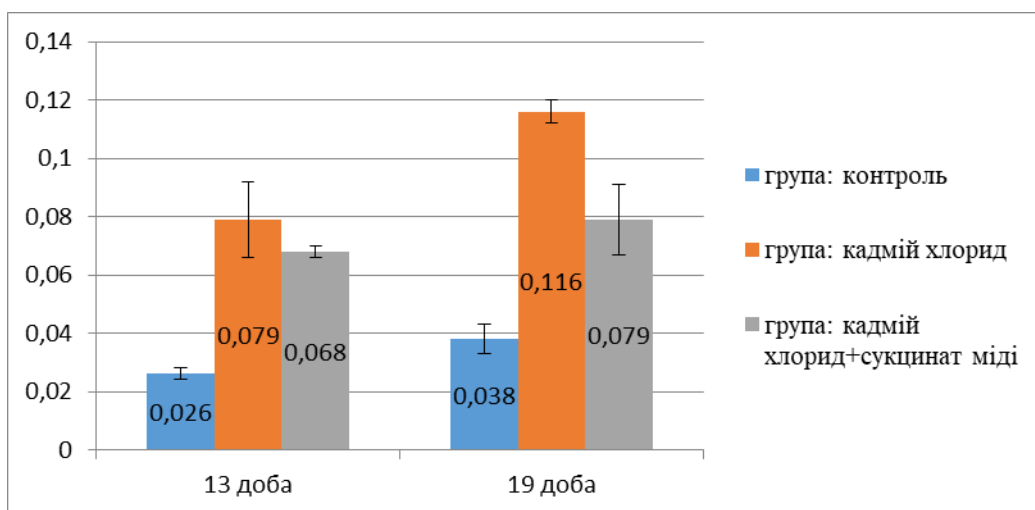


Рис. 4.6. Динаміка показників рівня кадмію (мкг/г) в крові вагітних самиць на 13-ту та 19-ту добу експерименту.

У групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом міді, незважаючи на тотожність дози введення кадмію, вміст кадмію в крові на 13-тій добі експерименту становив  $0,068 \pm 0,02$  мкг/г, тобто був достовірно ( $p \leq 0,05$ ) нижчий за такий в групі ізольованого введення хлориду кадмію. Таким чином, рівень кадмію лише в 2,6 разів вище ніж у контролі, але між показником накопичення в групі ізольованого введення кадмію достовірної різниці не визначалось, спостерігалась лише тенденція до зниження рівня кадмію. Наприкінці ембріогенезу (19-та доба експерименту) вміст кадмію в крові самиць групи ізольованого введення в 3,1 раз перевищував контроль, а у групі комбінованого введення лише в 2,1 рази (рис. 4.6). На 19-ту добу експерименту рівень кадмію в групі комбінованого введення кадмію та сукцинату міді становив  $0,079 \pm 0,02$  мкг/г, що було вже достовірно нижче ( $p \leq 0,001$ ) за показник в групі ізольованого впливу кадмієм (рис.4.6).

Тобто, комбіноване введення кадмію з сукцинатом міді знижує рівень кадмію в крові на обох досліджуваних термінах, що може свідчити про можливий біоантагоністичний характер сукцинату міді відносно хлориду кадмію.

Нами було досліджено та проаналізовано зсуви мікроелементного балансу з накопичення міді в крові самиць на обох досліджуваних термінах. На 13-ту добу ембріогенезу при ізольованому введенні кадмію вміст міді в крові збільшився в 1,4 рази ( $1,24 \pm 0,23$  мкг/г) порівняно до контрольної групи ( $0,88 \pm 0,08$  мкг/г) (рис.4.7).

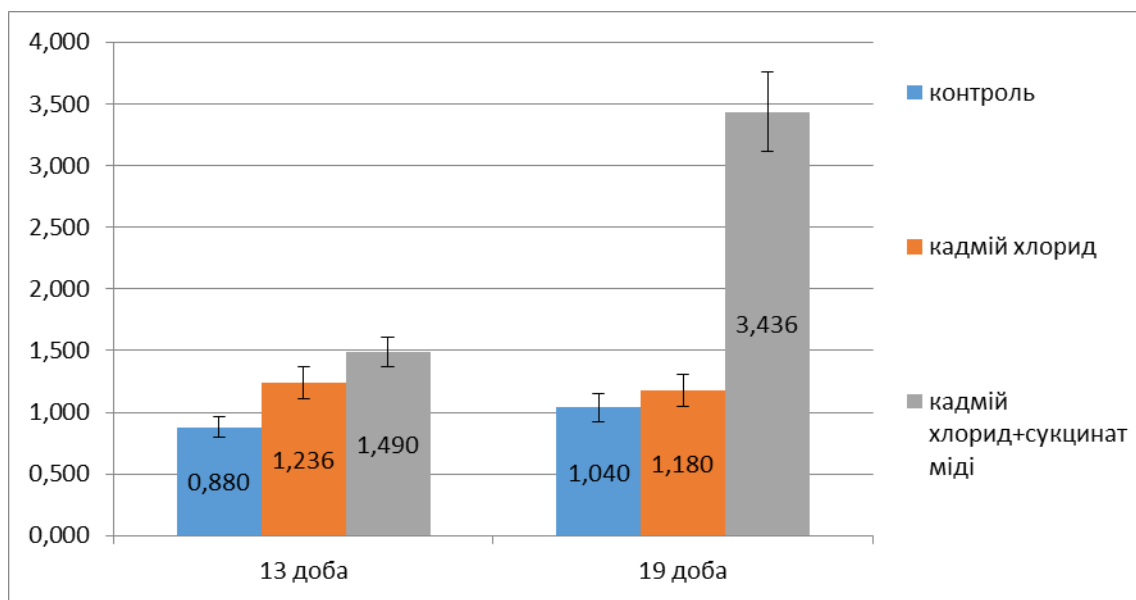


Рис. 4.7. Динаміка показників рівня накопичення міді (мкг/г) в крові вагітних самиць на 13-ту та 19-ту добу експерименту.

У групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом міді, вміст даного металу в крові очікувано виріс в 1,7 рази відповідно до контролю ( $1,49 \pm 0,12$  мкг/г), та лише в 1,2 рази збільшився відносно групи ізольованого введення хлориду кадмію. На 19-ту добу ембріонального розвитку в крові самиць групи ізольованого введення, рівень міді в 1,1 рази ( $1,18 \pm 0,16$  мкг/г) перевищував контрольну групу ( $1,04 \pm 0,31$  мкг/г), а у групі комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді вміст важкого металу збільшився в 3,3 рази ( $3,44 \pm 0,32$  мкг/г) відносно контрольних показників, та в 2,9 рази в порівнянні до групи ізольованого введення кадмію, що було прогнозованим (рис.4.7).

Таким чином, комбіноване введення хлориду кадмію з сукцинатом міді викликає достовірне збільшення показників міді в обох групах, проте знижував рівень кадмію. Збільшення рівня накопичення міді в крові самиць

групи комбінованого введення не є показовим, тому що дослідні тварини щоденно отримували мідь.

Аналіз показників накопичення кадмію в тонкій кишці вагітних самиць показав наступне. Як і в попередньому аналізі крові визначено, що в контрольній групі наприкінці ембріогенезу рівень кадмію в структурах тонкої кишки збільшується (рис. 4.8).

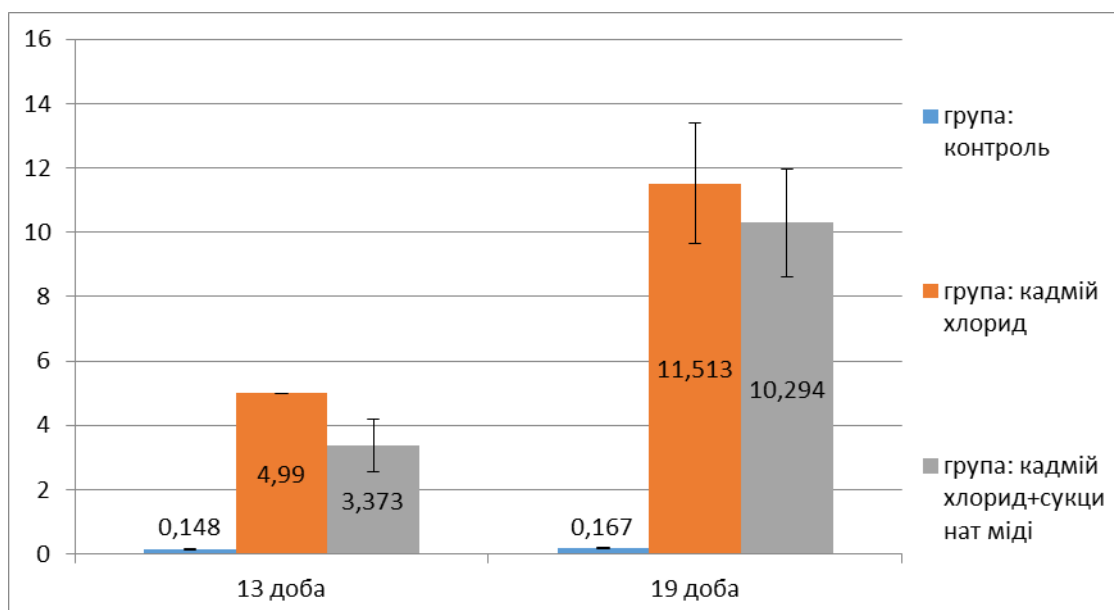


Рис. 4.8. Динаміка показників рівня накопичення кадмію (мкг/г) в тонкій кишці вагітних самиць на 13-ту та 19-ту добу експерименту.

На 13-ту добу в групі ізольованого введення хлориду кадмію рівень накопичення кадмію зростає в 33,7 разів, а на 19-ій добі в 68,9 разів. Отримані результати є логічними, бо введення хлориду кадмію відбувалось внутрішньошлунково, зондуванням і стінка шлунку і тонкої кишки була першим бар'єром проникнення кадмію в організм.

Проте, комбіноване введення такої ж дози кадмію з сукцинатом міді продемонструвало зниження рівня кадмію в стінці тонкої кишки в порівнянні до групи ізольованого введення, як на 13-ту ( $3,37 \pm 0,82$  мкг/г), так і на 19-ту ( $10,29 \pm 1,68$  мкг/г) добу хронічного експерименту.

Аналіз динаміки накопичення міді у тонкій кишці самиць експериментальних груп продемонструвала наступне. На 13-тій добі експерименту ізольоване введення хлориду кадмію призводило до зниження

рівня міді в 2,1 рази ( $20,2 \pm 3,63$  мкг/г) порівняно з контролем ( $41,6 \pm 3,31$  мкг/г), та збільшення в групі ізолюваного введення хлориду кадмію з сукцинатом міді в 1,4 рази ( $58,4 \pm 3,58$  мкг/г), а відносно групи ізолюваного введення показник зріс в 2,9 рази відповідно (рис.4.9.).

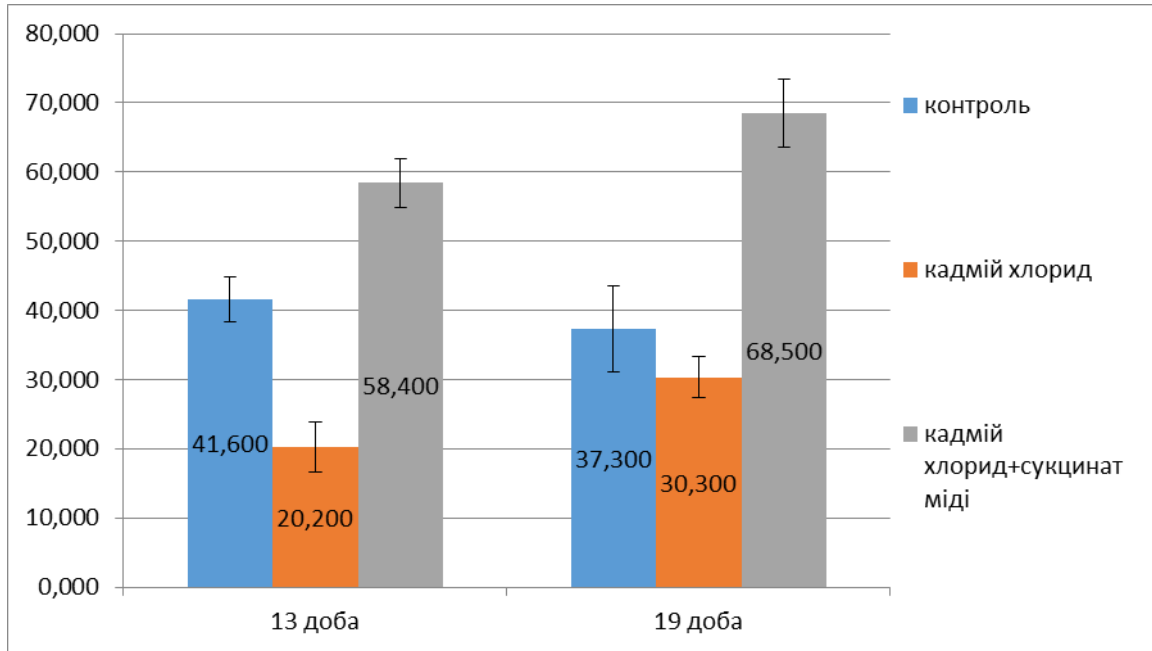


Рис. 4.9. Динаміка показників рівня накопичення міді (мкг/г) в тонкій кишці вагітних самиць на 13-ту та 19-ту добу експерименту.

На 19-ту добу рівень міді також зменшився в 1,2 рази ( $30,3 \pm 2,99$  мкг/г) в групі ізолюваного впливу, в порівнянні до контролю ( $37,3 \pm 6,20$  мкг/г), але у групі комбінованого введення збільшився в 1,8 рази ( $68,5 \pm 4,95$  мкг/г), що було очікуваним. Таким чином, ізолюване введення хлориду кадмію достовірно знижує рівень накопичення структурами тонкої кишки міді порівняно до групи контролю, а комбіноване введення хлориду кадмію з сукцинатом міді підвищують рівень накопичення міді у стінці тонкої кишки, незважаючи на той факт, що кількість кадмію, яку отримували самиці залишається однаковою з групою ізолюваного введення хлориду кадмію (рис.4.9.).

Другим напрямком досліджень було визначення та порівняння рівня накопичення кадмію та міді в ембріонах на обох термінах експерименту, а саме на 13-ту та 19-ту добу ембріогенезу. Отримані результати в контрольній

групі показали недостовірне збільшення показників кадмію в ембріонах впродовж експерименту, бо тварини знаходились під час експерименту у кадмій навантаженому регіоні(рис. 4.10).

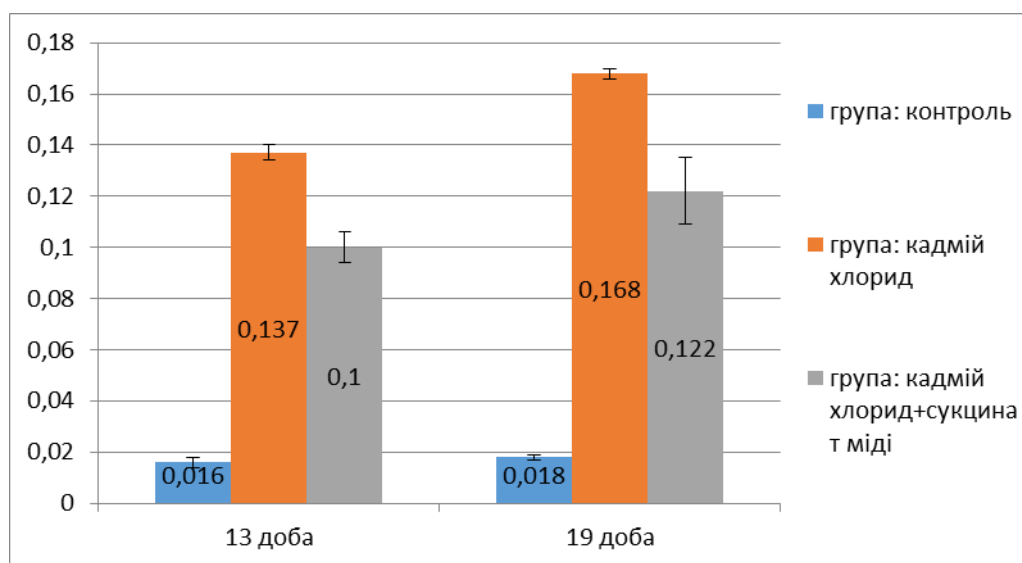


Рис. 4.10. Динаміка показників рівня накопичення кадмію (мкг/г) в ембріонах на обох досліджуваних термінах розвитку.

На 13-ту добу ембріонального розвитку в групі ізольованого введення хлориду кадмію зафіксовано збільшення показників у 8,5 разів, а на 19-ту добу ембріогенезу в 9,3 рази відповідно до контролю, що було очікуваним. У групі комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді зафіксовано зменшення показників накопичення важкого металу, порівняно з групою ізольованого введення, як на 13-ту так і на 19-ту добу. На 13-ту добу збільшення отриманих даних у групі комбінації у порівнянні до контрольних показників накопичення перевищило у 6,3 разів ( $0,1 \pm 0,006$  мкг/г), а на 19-ту добу в 6,8 разів ( $0,122 \pm 0,013$  мкг/г) експерименту (рис. 4.10). Різниця між показниками накопичення була достовірною ( $p=0,05$ ).

Отримані результати рівня накопичення міді в ембріонах в контрольній групі продемонстрували збільшення показників міді наприкінці ембріонального розвитку, що є логічним, бо ембріони активно зростають, та формується їх кісткова система (рис.4.11).



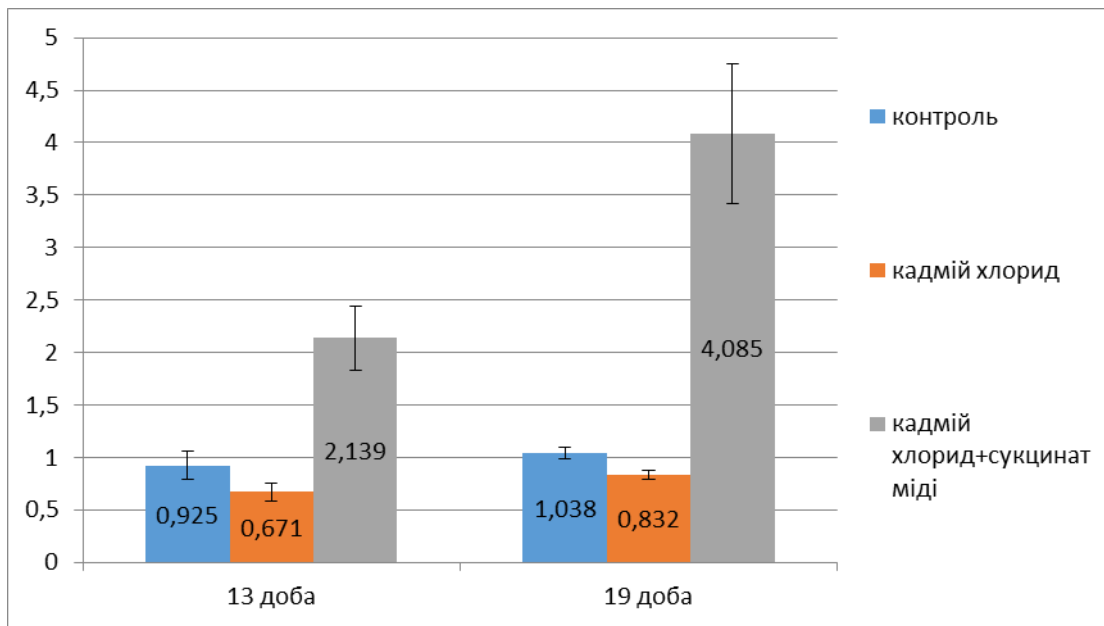


Рис. 4.11. Динаміка показників рівня накопичення міді (мкг/г) в ембріонах вагітних самиць на 13-ту та 19-ту добу експерименту.

В групі ізолюваного введення хлориду кадмію на 13-ту добу експерименту зафіксовано зменшення цих показників у 1,4 рази, а на 19-ту добу ембріогенезу в 1,2 рази відповідно до контролю. У групі комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді на 13-ту добу ембріогенезу зафіксовано достовірне збільшення показників у 2,3 рази ( $2,139 \pm 0,305$  мкг/г) відповідно до контролю ( $0,925 \pm 0,134$  мкг/г). Також на 19-ту добу експерименту рівень міді зріс у 3,94 рази ( $4,085 \pm 0,671$  мкг/г), порівняно до контрольних показників ( $1,038 \pm 0,056$  мкг/г), що було очікуваним (рис.4.11).

Таким чином, аналіз отриманих результатів накопичення кадмію в усіх досліджуваних біологічних зразках (кров, тонка кишка самиць, ембріони), показав, що в групах комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді визначається зниження рівня накопичення кадмію у порівнянні до групи ізолюваного введення кадмію, незважаючи на тотожність дози по кадмію.

Аналіз отриманих результатів накопичення міді в усіх досліджуваних біологічних зразках (кров, тонка кишка самиць, ембріони) продемонстрував, що в групах комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді

визначається збільшення рівня накопичення міді, порівняно як до групи ізольованого введення кадмію так і до контролю.

Комбіноване введення сукцинату міді з хлоридом кадмію має модифікуючий вплив на накопичення хлориду кадмію як в крові та кишці самиці щура, так і в ембріонах, а сам сукцинат міді може розглядатися як можливий біоантагоніст кадмію.

#### **4.3. Зміни морфогенезу тонкої кишки вагітних самиць щурів при комбінованому впливі кадмію та сукцинату міді.**

В даному розділі представлено морфологічні зміни будови тонкої кишки щурів при хронічному комбінованому впливі хлориду кадмію та сукцинату міді за умов ентерального введення вагітній самиці впродовж всієї вагітності.

Як і в попередніх аналізах ми порівнювали зміни в будові тонкої кишки самиць при комбінованому впливі хлориду кадмію та сукцинату міді. Аналіз отриманих результатів довжини тонкої кишки експериментальних тварин не мав достовірної різниці з контрольними показниками та показниками групи ізольованого впливу хлоридом кадмію. Аналіз отриманих морфометричних даних щодо гістологічних структур тонкої кишки в групі комбінованого впливу проводився у порівнянні до групи контролю та групи ізольованого впливу кадмієм на обох термінах.

Структура крипта-ворсинка розглядалась як єдина система у складі слизової оболонки тонкої кишки, нами аналізувались і порівнювались товщина слизової оболонки, зовнішні і внутрішні діаметри ворсинок та крипт (рис.4.12). Аналіз гістологічного дослідження зразків у всіх експериментальних груп визначив тенденцію до витончення слизової оболонки при хронічному впливі досліджуваних чинників у порівнянні до контрольних показників.

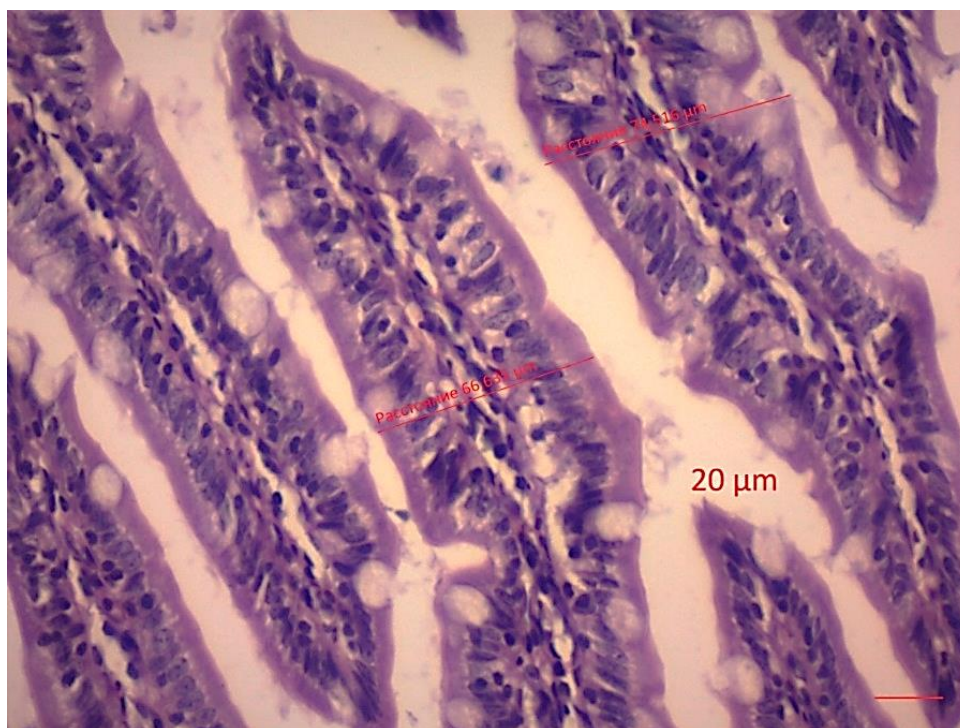


Рис. 4.12. Мікрофотографія зрізу ворсинок тонкої кишки самиці щура комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді на 13-ій добі експерименту з фіксованим розміром. Добре помітні келихоподібні клітини, заповнені секретом. Фарбування гематоксилін-еозин. Збільшення 10x40.

У контрольній групі на 13-ту добу експерименту товщина слизового шару становила  $17,00 \pm 0,67$  мкм, у групі ізольованого впливу кадмієм зменшувалась до  $16,74 \pm 0,87$  мкм, а при комбінованому введенні кадмію з сукцинатом міді відмічалось ще більше витончення  $15,18 \pm 0,93$  мкм (рис.4.12).

Як зазначалося вище, діаметр ворсинок тонкої кишки в контрольній групі не мав достовірної різниці між показниками 13-тої доби ( $85,61 \pm 3,18$  мкм) та 19-тої доби ( $79,84 \pm 2,70$  мкм). Вплив хлоридом кадмію на 13-тій добі експерименту призводив до витончення ворсинок тонкої кишки до  $70,23 \pm 1,21$  мкм, а на 19-ту добу перевищував контрольні показники і становив  $89,47 \pm 2,51$  мкм. У групі комбінованого впливу кадмію з сукцинатом міді показники діаметру ворсинок тонкої кишки мали тенденцію наближення до контрольних: на 13-ту добу  $74,57 \pm 4,41$  мкм, а на 19-ту –  $71,90 \pm 5,31$  мкм (рис.4.12).



Рис. 4.13. Мікрофотографія зрізу ворсинок та крипт тонкої кишки самиці щура комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді на 19-ій добі експерименту. Добре помітні келихоподібні клітини, заповнені секретом. Фарбування гематоксилін-еозин. Збільшення 10x10.

Нами також підраховувалась та порівнювалась між групами кількість келихоподібних клітин як показника функціонального статусу внутрішнього шару тонкої кишки. При ізольованому впливі хлоридом кадмію на терміні 13-ої доби кількість келихоподібних клітин недостовірно зростала до  $13,32 \pm 1,41$  (контроль  $12,7 \pm 1,08$ ), а при комбінованому введенні хлориду кадмію з сукцинатом міді їх кількість зменшувалась до  $11,12 \pm 1,61$  (рис.4.12). На 19-ту добу експерименту, в контролі даний показник становив  $11,40 \pm 1,03$ , вплив хлоридом кадмію збільшував до  $16,05 \pm 1,57$ , а при комбінованому введенні хлориду кадмію з сукцинатом міді їх кількість суттєво зросла до  $19,6 \pm 1,73$ . Тобто, при довготривалому введенні внутрішньошлунково розчину хлориду кадмію з сукцинатом міді кількість келихоподібних клітин збільшується для захисту слизової оболонки тонкої кишки від впливу негативного чинника (рис.4.13).

Визначення та обрахування морфометричних змін на гістологічних препаратах в криптах стінки тонкої кишки, а саме: зовнішній та внутрішній діаметр крипти, індекс діаметру крипти при порівнянні показало наступне. На 13-ту добу експерименту зовнішній діаметр крипти в контрольній групі становив  $52,11 \pm 2,24$  мкм, а при впливі кадмієм знижувався до  $42,98 \pm 1,27$  мкм, комбінований вплив кадмію з міддю проявляв тенденцію до відновлення до контрольних показників -  $49,26 \pm 2,34$  мкм (рис. 4.14).

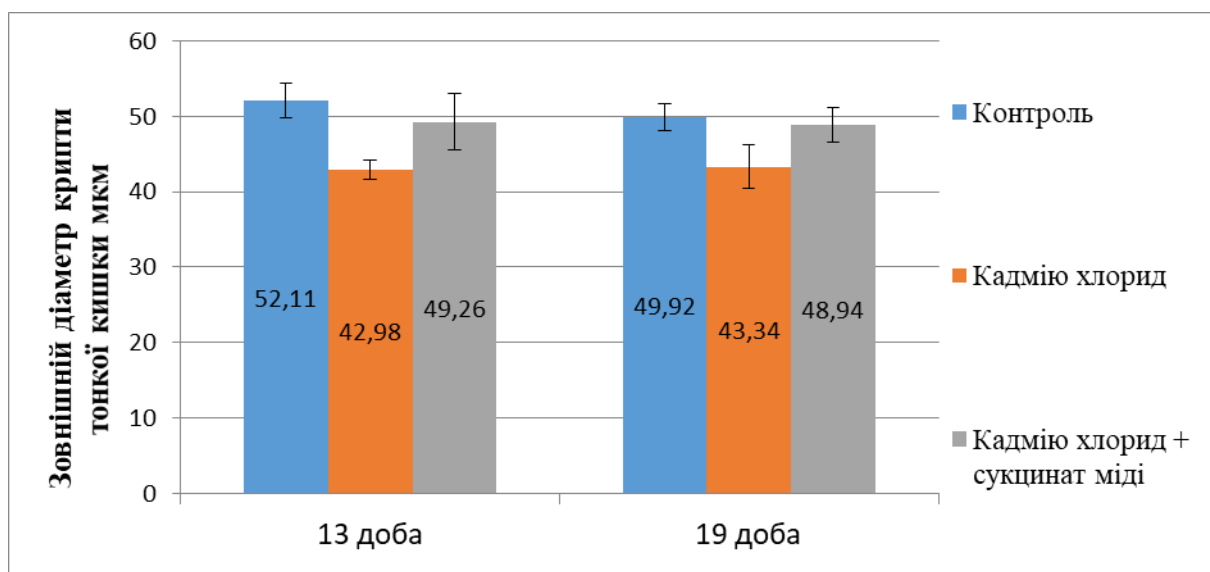


Рис. 4.14. Динаміка показників зовнішнього діаметру крипт тонкої кишки (мкм) самиць щурів експериментальних груп на обох досліджуваних термінах розвитку.

На 19-ту добу при впливі хлоридом кадмію також визначалось достовірне зменшення діаметру крипти до  $43,34 \pm 1,93$  мкм (контроль  $49,92 \pm 1,79$  мкм). У групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом міді показник становив  $48,94 \pm 3,12$  мкм, тобто не мав достовірної різниці з контролем. Таким чином, комбіноване введення кадмію з сукцинатом міді відновлює показники зовнішнього діаметру крипт тонкої кишки до контрольних (рис. 4.14).

Отримані результати свідчать, що комбіноване введення сукцинату міді має модифікуючий вплив міді на токсичність хлориду кадмію на структури

тонкої кишки при їх одночасному надходженні в організм в експерименті на щурах.

Отримані результати внутрішнього діаметру крипт тонкої кишки на 13-ту добу ембріогенезу показали при порівнянні, що у групі ізольованого введення хлориду кадмію зафіксовано достовірне зниження показників ( $11,07 \pm 1,27$  мкм), проти контрольних даних ( $15,05 \pm 1,24$  мкм), а у групі комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді дані наблизились до контрольних (рис.4.15).

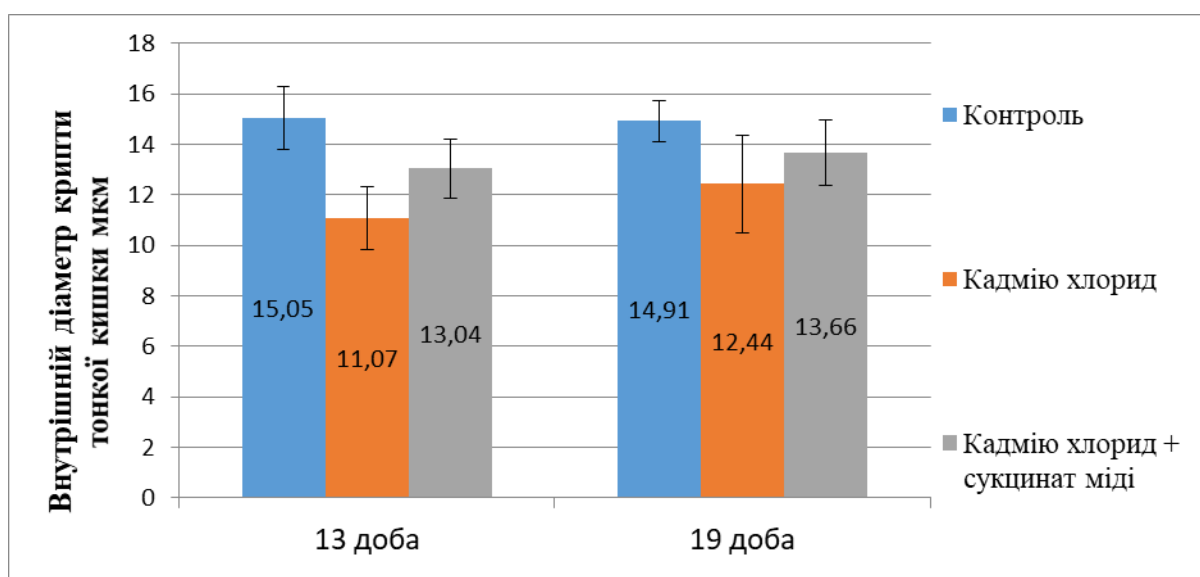


Рис. 4.15. Динаміка показників внутрішнього діаметру крипт тонкої кишки (мкм) самиць щурів на обох досліджуваних термінах розвитку.

На 19-ту добу ембріонального розвитку у групі ізольованого введення хлориду кадмію ( $12,44 \pm 1,93$  мкм) відмічається не достовірне зниження показників внутрішнього діаметру крипти, порівняно з контролем ( $14,91 \pm 0,79$  мкм), а група комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді ( $13,66 \pm 1,29$  мкм) показала позитивну динаміку (рис.4.15).

Отримані показники дозволили розрахувати індекс діаметру крипти тонкої кишки, який продемонстрував зниження досліджуваних показників в експериментальних групах на обох термінах дослідження в порівнянні до контролю. В контрольній групі індекс діаметру крипти на двох термінах не мав достовірної різниці і становив на 13-ту добу  $28,90 \pm 2,24$ , а на 19-ту добу

29,91±1,79, при впливі хлоридом кадмію на 13-ту добу цей показник достовірно знижувався до 25,80±1,27, а на 19-ту до 26,27±2,13. А в групі комбінованого впливу становив відповідно 26,50±1,13 на 13-ту добу та 27,91±1,48 на 19-ту добу. Отримані результати свідчать про компенсаторний вплив сукцинату міді на токсичність хлориду кадмію при їх хронічному комбінованому введенні в організм в експерименті на щурах (рис. 4.16).

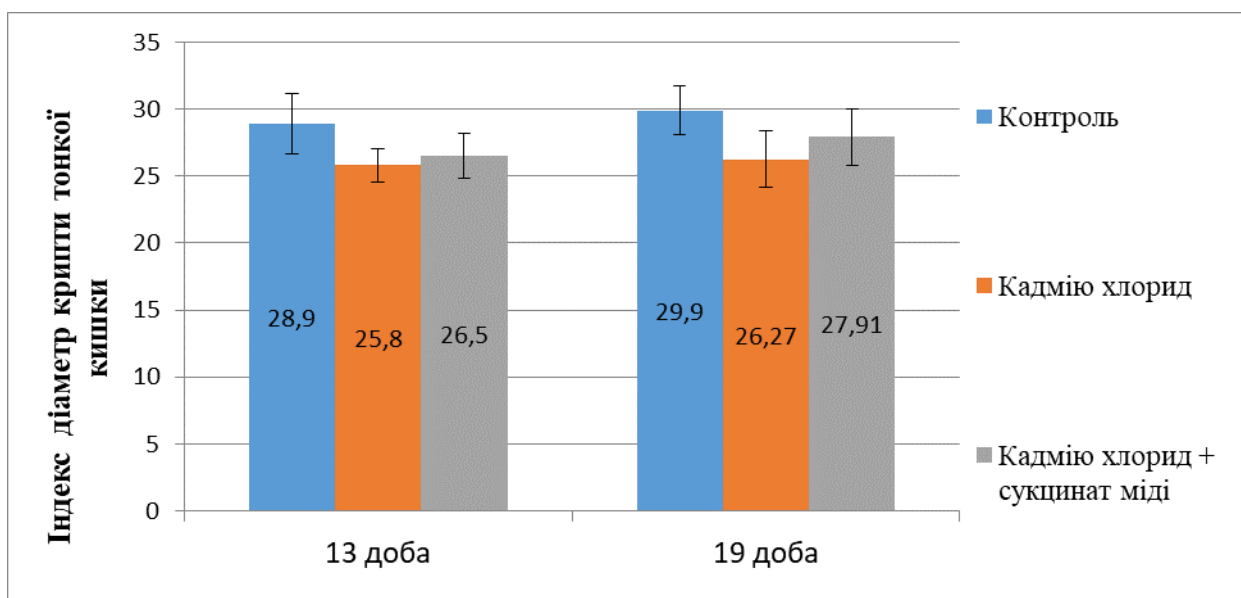


Рис. 4.16. Динаміка змін індексів діаметру крипти тонкої кишки вагітних самиць на обох досліджуваних термінах усіх груп.

Розглянуті результати експериментального дослідження виявляють біоантагоністичний характер сукцинату міді до дії хлориду кадмію на будову тонкої кишки і доводять, що сукцинат міді є потенційним антагоністом хлориду кадмію в зазначеній дозі та способі введення в експерименті на щурах.

#### 4.4. Зміни морфогенезу тонкої кишки ембріонів щурів при комбінованому впливі хлориду кадмію та сукцинату міді.

У процесі розвитку ембріональної кишкової трубки, що спочатку сліпо закінчуються на головному та хвостовому кінцях тіла зародка, пізніше утворюються основні органи травної системи. Первинна кишка є джерелом

розвитку одношарового епітелію шлунку, тонкої і початкового відділу товстої кишок, печінки та підшлункової залози. Під час ранніх етапів ембріонального розвитку вплив негативної дії ксенобіотиків, може призвести до порушень формоутворюючих процесів травного тракту живих організмів. Тому на 13-ту добу ембріогенезу, нами фіксувались цілі ембріони, які заливались у парапласт, та виготовлялись гістотопографічні зрізи. Для досягнення поставленої мети, ми вивчали можливі порушення та зміни, в гістологічній будові стінки кишки, при комбінованому впливі хлоридом кадмію з сукцинатом міді, порівняно до контрольної групи та групи ізольованого впливу хлоридом кадмію.

На гістотопографічних зрізах черевної порожнини кишечника 13-тої доби ембріогенезу ширина тонкої кишки достовірно зростала в групі впливу хлоридом кадмію в порівнянні до контрольних показників. У групі комбінованого введення хлориду кадмію та сукцинату міді ширина стінки тонкої кишки ембріона становила  $89,73 \pm 2,48$  мкм, що свідчить про позитивну динаміку показників. Такий показник свідчив про позитивний вплив сукцинату міді при комбінованому надходженні з кадмієм у порівнянні до групи ізольованого впливу кадмієм, бо відбувалось зменшення показника у бік до контрольних значень. На даному етапі розвитку ворсинки тонкої кишки не визначаються в зразках групи комбінованого введення.

Як і в попередніх зразках груп контролю та ізольованого впливу кадмієм тонка кишка ембріона щура на даному терміні ембріогенезу складається з щільного шару епітеліальних клітин слизової оболонки та товстого шару мезенхімних клітин, які розташовані пухко і займають значну площу. Порівняння показника середнього значення товщини слизової оболонки тонкої кишки на 13-тій добі ембріогенезу в усіх дослідних групах показало наступне. В групі кадмієвого впливу товщина слизового шару достовірно збільшувалась ( $p \leq 0,05$ ) до  $31,29 \pm 1,71$  мкм в порівнянні до контрольної групи ( $24,87 \pm 1,43$  мкм) та визначалось зменшення щільності розташування самих клітин. Комбіноване введення хлориду кадмію та



сукцинату міді призводить до відновлення до даних контрольної групи показнику товщини слизового шару стінки тонкої кишки ембріонів:  $27,9 \pm 1,04$  мкм. Таким чином, ми визначали на 13-тій добі ембріонального розвитку модифікуючий вплив сукцинату міді на негативну дію кадмію на формоутворюючі процеси травного тракту в експерименті на щурах. Комбіноване введення хлориду кадмію з сукцинатом міді призводить до зменшення негативного впливу кадмію на гістологічні показники формоутворюючих процесів тонкої кишки ембріонів в експерименті на щурах.

Як і в попередніх дослідженнях на 19-ту добу ембріогенезу у фіксованих ембріонів видаляли кишечник, заливали в парапласт для подальших гістологічних досліджень. Нами було зафіксовано, що петлі тонкої кишки були добре сформовані, вкриті очеревиною, зовнішніх вад розвитку кишечника не визначалось у ембріонів, що опосередковано пережили комбінований вплив кадмію з сукцинатом міді під час експерименту.

На гістологічних препаратах ембріонів тонкої кишки 19-ої доби визначалась добре сформована стінка з усіма шарами і вже формуються ворсинки (рис.4.17). Ми також проводили для порівняння на гістологічних препаратах вимірювання товщини стінки та діаметру ворсини тонкої кишки ембріонів щурів, які опосередковано підлягали комбінованому впливу хлориду кадмію з міддю для порівняння з контрольними показниками.

У групі комбінованого впливу хлориду кадмію з сукцинатом міді середній показник товщини стінки тонкої кишки становив  $57,97 \pm 3,63$  мкм. Цей показник наближався до контрольних даних 19-тої доби ( $68,28 \pm 3,07$  мкм). При впливі кадмієм спостерігалось витончення стінки до  $48,11 \pm 4,63$  мкм, тобто комбінований вплив хлориду кадмію з сукцинатом міді мав модифікуючий вплив на досліджувані показники, незважаючи на продовження введення кадмію наприкінці ембріогенезу.

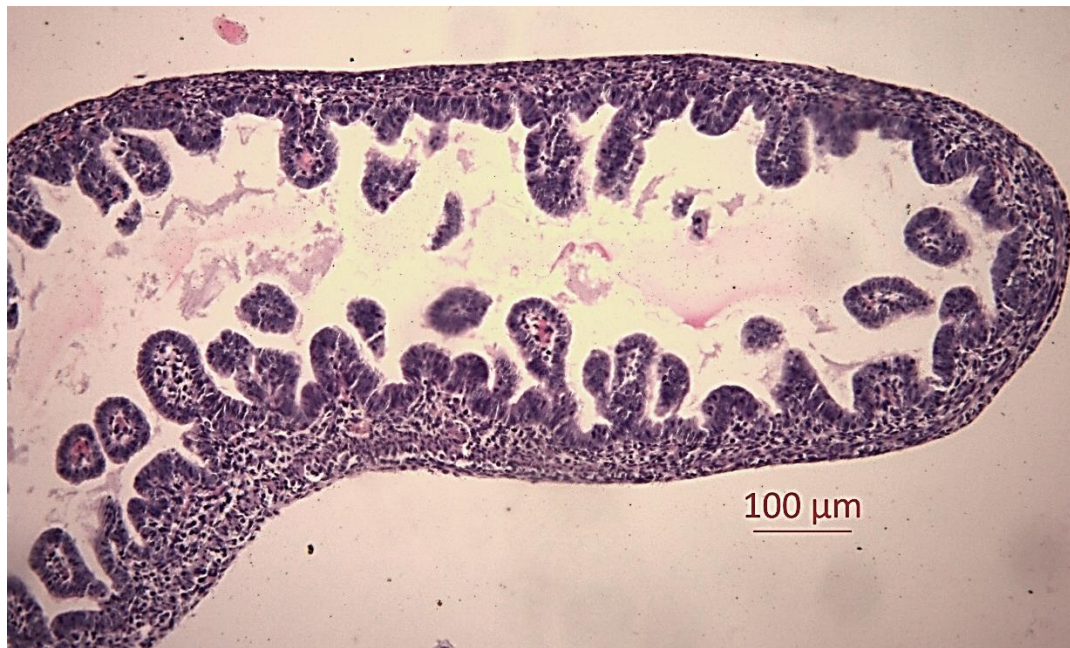


Рис. 4.17. Мікрофото зрізу тонкої кишки щура групи комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді на 19-тій добі експерименту. Фарбування гематоксилін-еозин. Збільшення 10x10.

Як зазначалося вище, в групі впливу кадмієм визначалось потовщення діаметру ворсини слизової оболонки тонкої кишки до  $41,81 \pm 4,63$  мкм. А у групі комбінованого впливу хлориду кадмію з сукцинатом міді, збільшувався діаметр ворсини тонкої кишки ембріонів до  $52,27 \pm 4,38$  мкм, що також мало достовірну різницю і з групою ізольованого введення хлориду кадмію ( $p \leq 0,05$ ) і з контрольними показниками ( $p \leq 0,001$ ), де середній показник діаметру у становив  $31,74 \pm 3,72$  мкм.

Як і в контрольній групі, ворсини тонкої кишки в групі комбінованого впливу на цьому терміні дослідження не є остаточно сформованими, вкриті одношаровим епітелієм, у просвіті ворсини розвивається гемомікроциркуляторне русло. При комбінованому впливі кадмію та міді як і при впливі хлоридом кадмію визначалась велика різноманітність форми ворсин тонкої кишки на відміну від контрольної групи. На 19-ту добу дослідження крипти слизової оболонки тонкої кишки в групі комбінованого введення ми не визначали крипт ні в контрольній групі, а ні в експериментальних групах.

Таким чином, можемо відмітити, що хронічний щоденний вплив на вагітну самицю хлоридом кадмію призводить до змін в структурі тонкої кишки ембріонів, а комбіноване введення кадмію з сукцинатом міді має модифікуючий позитивний вплив на досліджувані параметри.

### **Висновки за розділом**

В групах комбінованого введення хлориду кадмію (2,0мкг/г) в поєднанні з сукцинатом міді (0,1мг/кг) у порівнянні до групи ізольованого введення кадмію визначається модифікуючий вплив міді на ембріотоксичні показники хлориду кадмію, що доводить інгібування міддю процесів всмоктування і ембріотоксичної дії кадмію на організм піддослідних тварин. При комбінованому введенні хлориду кадмію з сукцинатом міді відновлюються показники загальної, доімплантаційної та післяімплантаційної смертності та збільшується показник середнього значення кількості ембріонів.

Комбіноване введення сукцинату міді з хлоридом кадмію знижує рівень накопичення кадмію в зразках крові, тонкої кишки самиць, ембріонів в порівнянні до групи ізольованого введення кадмію на обох досліджуваних термінах (на 13-ту та 19-ту добу ембріогенезу) в хронічному експерименті на щурах.

Комбіноване введення кадмію з сукцинатом міді відновлює діаметр ворсинок та індекс діаметру крипти слизової оболонки тонкої кишки самиць щурів у бік контрольних показників.

Комбіноване введення кадмію з міддю достовірно збільшує показник кількості келихоподібних клітин слизової оболонки тонкої кишки самиць щурів як у порівнянні до групи впливу хлоридом кадмію, так і в порівнянні до контрольних показників.

Комбіноване введення хлориду кадмію з сукцинатом міді має модифікуючий позитивний вплив на параметри тонкої кишки ембріонів на 13-ту та 19-ту добу ембріогенезу. Показники товщини стінки тонкої кишки наближались до контрольних, не зважаючи на витончення стінки при ізольованому впливі кадмієм.

Розглянуті результати експериментального дослідження виявляють біоантагоністичний характер сукцинату міді до негативної дії хлориду кадмію на будову тонкої кишки як дорослих самиць, так і ембріонів і доводять, що сукцинат міді є потенційним біоантагоністом хлориду кадмію в зазначеній дозі та способі введення в експерименті на щурах У групі комбінованого впливу хлориду кадмію з сукцинатом міді середній

**Результати представлених досліджень опубліковані в [254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263]**

1. Руденко К.М. Зниження ступеню ембріотоксичності хлориду кадмію при комбінованому введенні з сукцинатами міді в експерименті на щурах. Вісник проблем біології і медицини. 2020; 4 (158): 69-73. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-4-158-69-73
2. Руденко К. М., Коссе В. А., Трушенко О., Люлько І. В., Топка Е. Г., Філіппов Ю. О., Алексеєнко З. К. Вплив кадмію та купруму на показники смертності в ембріогенезі щурів при внутрішньошлунковому введенні. Вісник проблем біології і медицини. 2021;3 (161): 101-105. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-3-161-101-105
3. Руденко К. М., Писаревська І. А., Жержова Т. А., Черненко Г. П., Євтушенко Т. В., Бойко О., Мякушко В. А. Показники впливу хлориду кадмію та сукцинату міді на показники смертності в ембріогенезі білих щурів при ентеральному введенні. Вісник проблем біології і медицини. 2021; 4 (162): 83-86. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-4-162-83-86

4. Tymchuk K. M., Abramov S. V., Kryzhanovsky D. G., Fedchenko M. P., Filipenko V. V., Chernenko G. P., Myakushko V. A. Embryotoxic effect of cadmium chloride and cuprum during the entire pregnancy period in white rats. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2022;3 (166): 115-119. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-3-166-115-119
5. Tymchuk K. M., Kryzhanovskyi D. G., Trushenko O. S., Shevchenko I. F., Zherzhova T. A., Davydenko I. V., Konovalova O. S. Experimental study of copper succinate on embryoletality of cadmium chloride in white rats. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2022; 4 (167): 114-118. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-4-167-114-118
6. Shatorna V. F., Tymchuk K. M. Morphological changes in the structure of the small intestine wall of pregnant female rats under the influence of chronic administration of cadmium chloride and copper succinate. *Bulletin of problems in biology and medicine*. 2023; 4 (171) : 116-125. DOI 10.29254/2077-4214-2023-4-171-116-125
7. Руденко К.М., Шаторна В.Ф., Зарічний П.Б. Ступінь ембріотоксичності хлориду кадмію при комбінованому введенні з сукцинатом міді в експерименті на щурах. *Інтеграція освіти, науки та бізнесу в сучасному середовищі: зимові диспути: тези доп. II Міжнародної науково-практичної інтернет конференції, 4-5 лютого 2021 р.* 2021;2: 245-247.
8. Шаторна В.Ф., Срижак О.В., Тимчук К.М. Зміни морфогенезу тонкої кишки вагітних самиць щурів при впливі хлориду кадмію та сукцинату міді. XII International science conference “Youth, education and science through today’s challenges” – December 04-06, 2023, Bordeaux, France – С.38-40.
9. Шаторна В.Ф., Тимчук К.М. Вплив комбінованого ввелення хлориду кадмію та сукцинату міді на показники ембріонального розвитку щура в експерименті. X International Scientific and Practical

Conference “Trends and prospects for the development of modern education” - November 20-22, 2023, Munich, Germany - С.57-59.

10. Шаторна В.Ф., Тимчук К.М. Визначення ступеню ембріотоксичності кадмію при комбінованому введенні з міддю впродовж всього періоду вагітності в експерименті на щурах. XII International science conference “Youth, education and science through today’s challenges” – December 04-06, 2023, Bordeaux, France – С.29-32.

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ ДАНИХ

Пошук нових мікроелементів, що володіють біоантагоністичними властивостями відносно токсичності та накопичення важких металів в організмі дослідних тварин є важливою медико-біологічною задачею, яку вирішують експериментально багато сучасних морфологічних шкіл. Для досягнення поставленої мети необхідним є комплексний підхід з визначення не лише морфологічних змін під впливом досліджуваних чинників, але і визначення змін рівня накопичення металів, динаміки зміни накопичення на різних термінах експерименту, гістологічних аналізів змін в органах, порушень ходу нормального розвитку ембріонів дослідних тварин та розрахувань показників ембріональної смертності на різних термінах ембріогенезу. Біотехнологічні препарати, до складу яких входять мікроелементи у формі сукцинатів, є перспективними та сучасними, тому що широко застосовуються в медико-біологічних експериментальних роботах та все більше використовуються у фармації, їх застосування є одним з пріоритетних напрямків сучасної фундаментальної і практичної медицини. Бурштинова кислота та її солі сукцинати - визначені як внутрішньоклітинні метаболіти, важливі проміжні продукти обміну живих організмів, що приймають активну участь у процесах клітинного дихання. Вміст продуктів бурштинової кислоти в плазмі крові людини в нормі становить у середньому 0,5 мг/100 мл, вони добре впливають на обмін речовин, підтримують діяльність ендокринної та нервової системи, доставляють кисень тканинам, покращують засвоюваність поживних речовин, підвищують мікроциркуляцію в органах і тканинах без зміни системної гемодинаміки. Через дефіцит бурштинової кислоти в організмі утворюються вільні радикали, як є і при оксидативному стресі під час впливу важкими металами, що негативно впливає на здоров'я в цілому. Бурштинова кислота

та її солі, як продукти обміну речовин, володіють потужною захисною дією і є стимуляторами вироблення імунітету до нових для організму шкідливих речовин. Сукцинатовмісні лікарські препарати призначаються з лікувально-профілактичною метою у вигляді замісної, регулюючої і модулюючої терапії в кардіології, неврології, гепатології. Натрію сукцинат входить до складу ряду лікарських засобів на основі антибіотиків та глюкокортикостероїдів [264]. Мінеральні речовини у вигляді сукцинатів дозволені до використання у харчових продуктах, досліджуються в сільському господарстві та фармації. Сукцинати металів, отримані класичними методами, не завжди відповідають вимогам чистоти, тому українськими вченими створено пріоритетний напрямок у нанотехнології, за допомогою якого отримані надчисті карбоксилати основних харчових кислот біогенних металів: цинку, магнію, марганцю, заліза, міді та ін. [265]. Проведення експериментальних робіт, що включають аналіз фармакотерапевтичного впливу засобів на основі бурштинової кислоти та її похідних в якості можливих біоантагоністів важким металам наразі є актуальним питанням для дослідників.

Існує певний дефіцит наукової інформації результатів досліджень з виявлення можливої біоантагоністичної властивості сукцинатів щодо токсичності та ембріотоксичності важких металів. Останні роботи, що зустрічались з виявлення потенційних характеристик протекторної протидії важким металам, були дослідження з використанням комбінованого впливу важких металів та наноаквахелатів цитратів мікроелементів [266, 267]. В ряді наукових експериментальних робіт співробітників Дніпровського державного медичного університету доведено, що комбіноване введення цитратів мікроелементів таких як германій, селен, цинк, залізо з важкими металами знижує токсичні характеристики досліджуваних важких металів, тобто цитрати володіють біоанатагоністичною дією по відношенню до солей кадмію та свинцю.

Нами використовувався наноаквахелат сукцинату міді як можливий потенційний біоантагоніст кадмію. Дослідники мікроелементологи



вважають, що мідь – це один з найважливіших мікроелементів, необхідних для життя, який використовується в організмі як кофактор багатьма важливими ферментами, бере участь в регуляції процесів клітинного циклу, зокрема апоптозу. При цьому дослідники зосереджують увагу, що під час захворювань (COVID-19) особливо важливо підтримувати нормальне надходження міді як і інших есенціальних елементів, бо доведено, що тяжкість захворювання пацієнтів з COVID-19 корелює зі співвідношенням Zn/Cu в організмі. Дослідники стверджують, що під час вірусної інфекції мідь є есенціальним мікроелементом та відіграє важливу роль у функціонуванні та підтримці імунної системи людини, бере участь у функціональній активності критичних імунних клітин: Т-хелпери, В-клітини, природні кілери нейтрофілів і макрофаги. Доведено, що люди з дефіцитом Cu демонструють виняткову сприйнятливість до інфекцій через зменшення кількості і функції клітин крові, підвищення рівня міді в плазмі підвищує як вроджений, так і адаптивний імунітет у людей. Дослідження, які проведені в різних країнах, показують, що в умовах аліментарного дефіциту мікроелементів, який має місце у 20-30% населення, зміна статусу есенціальних мікроелементів може розглядатися як потенційно регульований фактор ризику COVID-19 [197].

Баланс мікроелементу міді в організмі має велике значення і для підтримки морфо-функціонального стану травної системи. Медико-біологічні дослідження балансу мікроелементів продемонстрували, що загострення виразкової хвороби дванадцятипалої кишки супроводжується порушенням мікроелементного складу крові та їх балансу в організмі хворих, що вказує на стан полібіоелементного дефіциту хворих. Відновлення балансів мікроелементів шляхом введення оригінальних солей мікроелементів металів призводили до ознак нормалізації їх обміну, а тому вважаються доцільними при лікуванні загострення виразкової хвороби дванадцятипалої кишки. Лікарі-дослідники вважають, що рекомендований спосіб є цілком природним, і, водночас, безпечним методом лікування [268].

Приведені результати наукового дослідження продемонстрували зміни у процесах акумуляції есенціальних мікроелементів, таких як мідь, рослинами, що є підґрунтям у вивченні їх використання у медицині, біології та фармацевтичній промисловості з метою профілактики та корекції патологічних станів або диселементозів, пов'язаних з рівнем міді в організмі [269].

Визначення змін ступеню ембріотоксичності впродовж експерименту та між групами ізольованого впливу хлоридом кадмію і комбінованого впливу кадмію з сукцинатом міді проводилось нами за критерієм ембріотоксичності, які включали: середні показники кількості ембріонів у посліді, загальної, доімплантаційної та післяімплантаційної смертності ембріонів, що розраховувались нами та порівня вались між всіма групами.

Узагальнюючи дані ембріотоксичності по всім групам, нами розглядались стандартні критерії ембріотоксичності та зміни, що виникають під впливом досліджуваних факторів. Якщо в контрольній групі показник кількості ембріонів на обох досліджуваних термінах не мав достовірної різниці, то в групі ізольованого впливу кадмієм визначалось зниження кількості ембріонів. На 13-тій добі кількість ембріонів зменшувалась в 1,3 рази, а на 19-тій в 1,4 рази. В групах комбінованого введення кадмію з міддю показники кількості були вищими за групу ізольованого впливу кадмієм, але були нижче за контрольні показники. Не зважаючи на той факт, що показники в групі комбінованого введення були достовірно ( $p=0,05$ ) нижче за контрольні, вони перевищували показники групи ізольованого впливу кадмієм в 1,2рази (13-та доба) та у 1,1 раз (19-та доба) (рис.5.1). Таким чином, комбіноване надходження в організм сукцинату міді з хлоридом кадмію знижує рівень ембріотоксичного впливу кадмію на організм вагітних самиць в експерименті на щурах. Тобто, експериментально доведено біоантагоністичну дію сукцинату міді на показники токсичності кадмію.

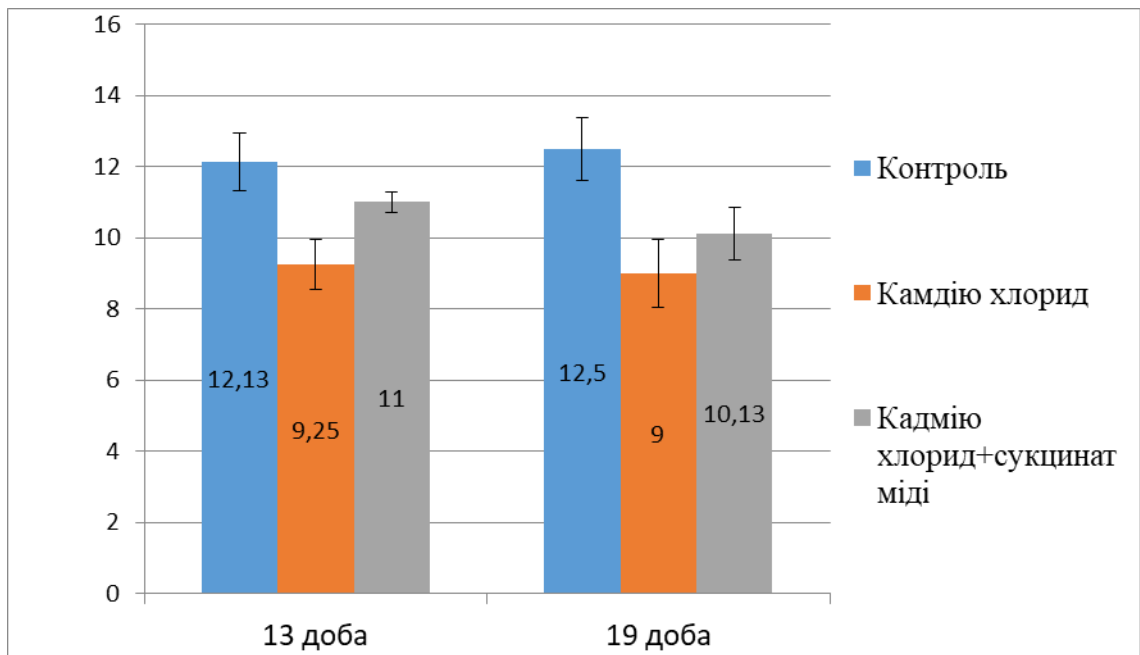


Рис. 5.1. Динаміка змін середніх показників кількості ембріонів в посліді по всім групам на обох термінах дослідження.

Аналіз та порівняння показника загальної ембріональної смертності між усіма групами продемонструвало підвищення рівня смертності в групі ізолюваного впливу у 4,4 та у 5 разів в порівнянні до контролю на обох термінах дослідження. А в групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом міді достовірно знижується рівень ЗЕС в 2 рази в порівнянні до групи ізолюваного введення кадмію. Даний показник ЗЕС - є базовим показником ембріотоксичності досліджуваної речовини.

Аналіз показників доімплантаційної смертності в нашому експерименті на щурах показали, що було підвищення ДІС в групі ізолюваного впливу 3,5 рази на 13-ту добу експерименту, а на 19-ту добу збільшились у 5 разів порівняно до контролю. В групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом міді на 13-ту добу показники залишились без змін, порівняючи з групою ізолюваного введення, але на 19-ту добу відмічається зниження показника ДІС у 1,9 разів порівняно з групою ізолюваного введення хлориду кадмію, та зростання ДІС у 2,6 рази порівняно до контрольної групи.

Аналіз отриманих результатів постімплантаційної смертності показав наступне. На 13-ту і на 19-ту добу експерименту спостерігається збільшення

показників у групі ізольованого введення у 3 рази та у 3,6 рази відповідно до контролю. А у групах комбінованого введення на 13-ту добу зафіксовано наближення показників до контрольних даних, що свідчить про позитивну динаміку роботи сукцинату міді, як біоантагоніста проти токсичності кадмію. На 19-ту добу визначається тенденція до відновлення ПІС у групі комбінованого введення, порівняно з групою ізольованого введення, а саме зниження у 1,2 рази, але підвищення показників ПІС у 3 рази порівняно з контролем. Отже, показник постімплантаційної смертності на обох досліджуваних термінах досліду знижувався в групі комбінованого введення, в порівнянні до ізольованого впливу кадмію

Найбільш коректним порівнянням отриманих результатів буде порівняння з результатами експериментальних робіт науковцями Дніпровського державного медичного університету під керівництвом професора Нефьодової О.О. В даних експериментах проводився також хронічний вплив хлоридом та цитратом кадмію на вагітних самиць щурів і розраховувались показники всіх видів ембріональної смертності. Авторами було представлено, що показники загальної ембріональної смертності в групах впливу хлоридом кадмію перевищували контрольні значення більше ніж в 3 рази, як на 13-ту добу, так і на 20-ту добу вагітності самиць. У групах впливу цитратом кадмію цей показник був у 2,3 рази вищим, ніж в контрольній групі на обох досліджуваних термінах вагітності. Але в даних експериментах доза введення по кадмію була у 2 рази нижчою, а в якості коректорів досліджувались цитрати селену, германію, цинку, заліза [156, 267].

Представлені в нашому дослідженні результати узгоджуються з даними, що були продемонстровані в низці робіт з виявлення результатів впливу різних солей кадмію та цитратів мікроелементів визначено збільшення показників ЗЕС під час ізольованого введення кадмію, що обумовлено достовірним зростанням показника ДІС в групах впливу хлоридом кадмію. Наведені дані свідчать про ембріотоксичність впливу

солей кадмію при їх внутрішньошлунковому введенні в експерименті на щурах. В групі комбінованого впливу солей кадмію цитрату та цитратів цинку, селену, нанокompозиту (цитрати йоду, сірки, селену) показники ЗЕС були достовірно нижчі за групи ізольованого впливу кадмієм, хоча доїмплантаційна смертність була вищою в групі комбінованого введення хлориду кадмію та цитрату селену. Відповідно до отриманих нами даних, результати інших досліджень вказують на збільшення показника середніх значень кількості ембріонів в групах комбінованого введення. Збільшення кількості ембріонів в посліді забезпечувалось зниженням ДІС та ПІС ембріонів щурів. Дані експерименту свідчать про компенсаторний вплив цитратів цинку, селену та композиту йод+сірка+селен на ембріотоксичність солей кадмію при їх комбінованому введенні у щурів.

Таким чином, комбіноване введення цитратів селену, цинку, нанокompозиту (цитратів йоду, селену, сірки) доказово знижує ембріотоксичний ефект солей кадмію в хронічному експерименті при зазначених дозах та способі введення, що виражається в підвищенні кількості ембріонів в посліді та зниженні ЗЕС в експерименті на щурах. При цьому, можна відмітити, що доза хлориду кадмію 1,0 мг/кг в досліді на самицях щурів у 2 рази менша, ніж у нашому експерименті [270, 271]. У циклі представлених результатів експериментального пошуку потенційних біоантагоністів ембріотоксичності кадмію не використовувались сукцинати, не визначались можливі протекторні властивості міді.

Вплив важких металів на пренатальний розвиток та кардіогенез провокує порушення розвитку та виживаності ембріонів, що досліджувалось в дослідних роботах як з біології, так і з медицини. Експериментально доведено, що при спільній дії мікроелементів кадмій і свинець провокують розвиток загрози переривання вагітності, тоді як мідь та цинк мають превентивну дію, щодо появи даної патології у вагітних жінок. Кадмій та цинк мають схожі електронні конфігурації, валентність і подібні біологічні впливи. Кадмій здатний замінити цинк у багатьох біологічних системах, саме

тому вважається антиметаболітом цинку [272, 273]. Отримані експериментальні дані бажано використовувати при комплексному спостереженні за жінкою під час її вагітності, з метою попередження загрози переривання вагітності.

Аналіз та порівняння нами експериментальних даних, щодо впливу сукцинату міді на показники накопичення мікроелементів в стінках тонкої кишки та в крові під впливом хлориду кадмію у вагітних самиць в хронічному експерименті показали наступне. У групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом міді, вміст кадмію в крові на обох досліджуваних термінах був достовірно нижчий за такий в групі ізольованого введення хлориду кадмію. Отже, комбіноване введення кадмію з сукцинатом міді знижує рівень кадмію в крові самиць щурів, що свідчить про можливий біоантагоністичний характер сукцинату міді відносно хлориду кадмію. Проте визначались і зсуви мікроелементного балансу з накопичення міді в крові самиць на обох досліджуваних термінах, що свідчить про наявність диселементозу при введенні кадмію дослідним тваринам.

У групі ізольованого введення рівень накопичення кадмію у структурах тонкої кишки зростає дуже суттєво, бо введення хлориду кадмію відбувалось внутрішньошлунково і стінка шлунку і тонкої кишки була першим бар'єром проникнення кадмію в організм, проте рівень міді в зразках знижувався. А комбіноване введення такої ж дози кадмію з сукцинатом міді продемонструвало зниження рівня кадмію в стінці тонкої кишки в порівнянні до групи ізольованого введення та відновлення рівня міді, як на 13-ту, так і на 19-ту добу хронічного експерименту.

Визначення та порівняння рівня накопичення кадмію в ембріонах на обох термінах експерименту продемонстрували збільшення показників в групі ізольованого введення хлориду кадмію, а в групі комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді зафіксовано зменшення показників накопичення важкого металу. Введення хлориду кадмію викликало порушення балансу міді в ембріонах. Результати нашого

експерименту свідчать, що ізольоване введення кадмію провокує диселементоз по міді, а комбіноване введення сукцинату міді з хлоридом кадмію має модифікуючий вплив на накопичення хлориду кадмію як в крові та кишці самиці щура, так і в ембріонах, а сам сукцинат міді може розглядатися як можливий біоантагоніст кадмію.

Порівняння отриманих результатів з даними медичних обстежень виявило досить цікаву тенденцію. У дітей із підвищеним вмістом кадмію у волоссі визначено більш виражене зниження рівня есенціальних елементів, а саме цинку, селену, заліза, хрому, марганцю. Відповідно до отриманих нами даних, результати інших досліджень підтверджують факт про формування диселементозів при потраплянні кадмію в організм. Градієнт накопичення ВМ в окремих органах визначається в різних хронічних експериментах цинку [274]. Аналіз результатів особливостей накопичення кадмію у внутрішніх органах щурів, після тривалого внутрішньочеревного введення хлориду кадмію та наночастинок сульфідів показали, що найбільш інтенсивне накопичення кадмію спостерігалось у нирках та печінці експериментальних тварин, що зумовлено як особливостями токсикокінетики, так і шляхом введення досліджуваних сполук в організм.

З метою визначення ролі сукцинатів та їх можливого використання як протекторних засобів токсичності важких металів проводились вітчизняними дослідниками експериментальні роботи з використанням наноаквахелату міді. За результатами досліджень було встановлено, що глютамінат натрію при ізольованому введенні впливає на полярність гідрофобної зони мембрани та підвищує полярність ліпідного оточення. Тоді, як застосування його з сукцинатом в одному препараті зменшує деструктивний вплив глютамінату натрію на ліпідну мембрану клітин. Також, дослідники зазначили, що аквахелат купруму в комплексі з глютамінатом та сукцинатом натрію (нановулін, нановулін-R) практично нівелює мембраностабілізуючі та мембранодеструктивні ефекти їх впливу на структуру пакування ліпідів у бішарі. З результатів досліджень можна

припустити, що аквахелати проникають до гідрофобної зони ліпідного бішару, про що свідчить загальне гасіння флуоресценції пірену [275, 276]. Таким чином, доведено позитивний вплив сукцинатів і високу активність аквахелатів в нанорозмірі на стабілізацію обмінних процесів клітини і транспортної функції мембрани в умовах прояву цитотоксичності важких металів. За результатами випробувальних досліджень отримані Патенти України [277, 278].

Представлені в нашому дослідженні результати морфологічних змін в будові тонкої кишки узгоджуються з даними, що були продемонстровані в низці робіт з виявлення результатів впливу на травну систему важкими металами. Сучасними українськими дослідниками встановлено, що кадмієва інтоксикація організму призводить до суттєвих структурно-функціональних змін порожньої та клубової кишок і судинних розладів у щурів різного віку [15,16]. Як і в наших дослідженнях, автори визначали структурні перебудови стінки порожньої та клубової кишок у статевонезрілих та статевозрілих дослідних тварин при надходженні в організм пестициду та хлориду кадмію. В даних експериментальних умовах на 7-у добу спостереження автори встановлювали виражене порушення структурного гомеостазу досліджуваних відділів тонкої кишки, що визначалося у дистрофічних змінах слизової оболонки тонкої кишки та лімфоплазмоцитарній інфільтрації які нарастають до 14-ї доби [92, 161]. Після закінчення введення ксенобіотиків відмічаються адаптаційні зміни до кінця 1-го і 2-го тижня відновного періоду і зрив адаптації на кінець експерименту. У стінці капілярів визначались ознаки пригнічення її проникності. Зміни аналогічного спрямування в структурі тонкої кишки визначались і в експериментальних роботах з впливу свинцем. Основні об'єкти впливу важких металів в структурі стінки кишки є будова та розмір ворсин, діаметр крипт, кількість келихоподібних клітин [279, 109, 146, 147].

Але в представлених оглядах наукових робіт не використовувалися в якості антагоніста сукцинати загалом, та сукцинат міді зокрема. В наших



дослідженнях виявлено високий рівень компенсаторної властивості сукцинату міді щодо ембріотоксичності, здатності накопичення та негативного впливу на тонку кишку хлориду кадмію в зазначеній дозі та способі введення в експериментах на щурах.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено важливе наукове завдання: визначено ступінь ембріотоксичності хлориду кадмію та досліджено хронічний вплив хлориду кадмію на структурно-функціональну організацію тонкої кишки дорослих щурів та ембріонів. Встановлено взаємозв'язок між рівнем накопичення кадмію, міді та морфологічними змінами тонкої кишки за умов ізольованого введення хлориду кадмію та комбінованого впливу кадмію з сукцинатом міді для виявлення потенційних біоантагоністичних властивостей сукцинату міді щодо токсичності хлориду кадмію.

1. Ізольований хронічний вплив хлориду кадмію в дозі 2,0 мг/кг в порівнянні до контрольної групи мав ембріотоксичну дію, що виражалась у зниженні кількості живих плодів, в підвищенні показників загальної, доімплантаційної та післяімплантаційної ембріональної смертності, що визначає високий рівень ембріотоксичності хлориду кадмію в зазначеній дозі та способі введення в експериментах на щурах як на 13-й так і на 19-й добі ембріогенезу.

2. При комбінованому введенні хлориду кадмію з сукцинатом міді зменшуються у порівнянні до групи ізольованого впливу показники загальної, доімплантаційної та післяімплантаційної смертності та збільшується показник середнього значення кількості ембріонів, що свідчить про модифікуючий вплив сукцинату міді на ембріотоксичні показники хлориду кадмію.

3. Хронічний вплив хлоридом кадмію призводить до змін в морфологічній будові тонкої кишки самиць щурів: витончення ворсин та слизової оболонки, зростанні кількості келихоподібних клітин, звуження зовнішнього і внутрішнього діаметру крипти, зміни індексу діаметру крипти на обох термінах дослідження.

4. Комбіноване введення кадмію з сукцинатом міді відновлює діаметр ворсинок та індекс діаметру крипти слизової оболонки у бік контрольних показників та достовірно збільшує показник кількості келихоподібних клітин.

5. Хронічний щоденний вплив на вагітну самицю хлоридом кадмію призводить до змін в структурі тонкої кишки ембріонів, які визначаються вже на 13-тій добі експерименту і стають більш виразні на 19-ту добу: зростає діаметр кишки та товщина слизового шару тонкої кишки ембріонів в порівнянні до контрольної групи.

6. Комбіноване введення хлориду кадмію з сукцинатом міді має модифікуючий позитивний вплив на параметри тонкої кишки ембріонів на 13-ту та 19-ту добу ембріогенезу. Показники товщини стінки тонкої кишки наближались до контрольних, не зважаючи на витончення стінки при ізольованому впливі кадмієм.

7. Експериментально визначено, що ізольоване введення хлориду кадмію збільшує вміст кадмію та міді в крові самиць у порівнянні до контролю як на 13-тій добі так і на 19-тій добі. Накопичення рівня кадмію в тонкій кишці та в ембріонах достовірно збільшується, а рівень накопичення міді знижується, тобто, введення кадмію провокує диселементоз по міді у експериментальних тварин.

8. Комбіноване введення сукцинату міді з хлоридом кадмію знижує рівень накопичення кадмію в зразках крові, тонкої кишки самиць, ембріонів в порівнянні до групи ізольованого введення кадмію на обох досліджуваних термінах (на 13-ту та 19-ту добу ембріогенезу) в хронічному експерименті на щурах.

9. Розглянуті результати експериментального дослідження виявляють біоантагоністичний характер сукцинату міді до негативної дії хлориду кадмію на будову тонкої кишки як дорослих самиць, так і ембріонів і доводять, що сукцинат міді є потенційним біоантагоністом хлориду кадмію в зазначеній дозі та способі введення в експерименті на щурах.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

У роботі розширені та деталізовані експериментальні дані щодо ембріотоксичності та ступеню накопичення кадмію у тонкій кишці, крові самиць та в ембріонах щура, визначено спектр змін гістологічної будови тонкої кишки дорослих самиць та ембріонів щура при хронічному ізольованому введенні хлориду кадмію та в комбінації з сукцинатом міді.

1. Отримані дані є підґрунтям для подальшого вивчення впливу наноаквахелату сукцинату міді як речовини з потенційними біоантагоністичними властивостями по відношенню до токсичності хлориду кадмію та можливою розробкою лікувальних та профілактичних засобів, які можуть зменшувати негативний вплив кадмію на стан травної системи та хід ембріогенезу у людей.

2. Встановлений взаємозв'язок між рівнем накопичення кадмію тонкою кишкою, кров'ю та ембріонами з морфологічними змінами структури тонкої кишки та рівнем ембріональної смертності за умов ізольованого введення хлориду кадмію, та комбінованого впливу кадмію з сукцинатом міді може використовуватись для прогнозування виникнення спектру порушень ембріонального розвитку та виникнення патологічних змін в органах травної системи за умов кадмієвої інтоксикації.

3. Отримані дані є підґрунтям для подальшого дослідження сукцинату міді як речовини з визначеними біоантагоністичними властивостями по відношенню до хлориду кадмію, що має здатність зменшувати негативний вплив кадмію на травну систему людей, які проживають у техногенно-забруднених регіонах.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Романюк АМ, Сікора ВВ, Линдіна ЮМ, Линдін МС. Поширеність важких металів у навколишньому середовищі та їх роль у життєдіяльності організму (огляд літератури). Буковин. мед. вісник. 2017;21,2(82):163-8. DOI: 10.24061/2413-0737.XXI.2.82.1.2017.35
2. Zhang Q, Hou Q, Huang G, Fan Q. Removal of heavy metals in aquatic environment by graphene oxide composites: a review. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020;27(1):190-209. DOI: 10.1007/s11356-019-06683-w
3. Kaninga BK, Chishala BH, Maseka KK, Sakala GM, Lark MR, Tye A, et al. Review: mine tailings in an African tropical environment-mechanisms for the bioavailability of heavy metals in soils. *Environ Geochem Health.* 2020;42(4):1069-94. DOI: 10.1007/s10653-019-00326-2
4. Kubier A, Wilkin RT, Pichler T. Cadmium in soils and groundwater: A review. *Appl Geochem.* 2019;108:1-16. DOI: 10.1016/j.apgeochem.2019.104388
5. Lee WK, Thévenod F. Cell organelles as targets of mammalian cadmium toxicity. *Arch Toxicol.* 2020;94(4):1017-49. DOI: 10.1007/s00204-020-02692-8
6. Арустамян ОМ, Ткачишин ВС, Алексійчук ОЮ. Вплив сполук кадмію на організм людини. *Медицина невідкладних станів.* 2016;7(78):109-14.
7. Rahman Z, Singh VP. The relative impact of toxic heavy metals (THMs) (arsenic (As), cadmium (Cd), chromium (Cr)(VI), mercury (Hg), and lead (Pb)) on the total environment: an overview. *Environ Monit Assess.* 2019;191(7):419. DOI: 10.1007/s10661-019-7528-7
8. Massányi P, Massányi M, Madeddu R, Stawarz R, Lukáč N. Effects of Cadmium, Lead, and Mercury on the Structure and Function of Reproductive Organs. *Toxics.* 2020;8(4):94. DOI: 10.3390/toxics8040094
9. Jain RB. Co-exposures to toxic metals cadmium, lead, and mercury and their impact on unhealthy kidney function. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26(29):30112-8. DOI: 10.1007/s11356-019-06182-y

10. Wang G, Zhang Q, Du W, Lin R, Li J, Ai F, et al. In-situ immobilization of cadmium-polluted upland soil: A ten-year field study. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021;207:111275. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.111275
11. Mezynska M, Brzóska MM. Environmental exposure to cadmium-a risk for health of the general population in industrialized countries and preventive strategies. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2018;25(4):3211-32. DOI: 10.1007/s11356-017-0827-z
12. Хижняк СВ. Функціонування клітин при кадмієвій інтоксикації. *Соврем. пробл. токсикологии.* 2009;1:54-8.
13. Кравець ВВ. Основні морфометричні показники стінки тонкої кишки в умовах дії різних комбінацій солей важких металів. *Вісник Сум. держ. ун-ту. Сер.: Медицина.* 2009;1(2):24-33.
14. Чечуй ОФ, Мілевский АД. Вплив кадмію хлориду на метаболічні показники у крові та печінці щурів за умов їх токсичного отруєння. *Зб. наук. праць Харків. нац. пед. ун-ту ім. Г.С. Сковороди. Сер.: Біологія та валеологія.* 2012;14:100-6.
15. Земляний ОА. Деякі особливості виведення кадмію з екскреціями лабораторних щурів в умовах експерименту. *Біологічний вісник МДПУ.* 2014;3:55-66.
16. Кравець ВВ. Шляхи корекції структурних перебудов слизової оболонки тонкої кишки при тривалому споживанні солей важких металів. *Вісн. Сум. держ. ун-ту. Сер.: Медицина.* 2009;1:37-41.
17. Xiao W, Ye X, Zhang Q, Chen D, Hu J, Gao N. Evaluation of cadmium transfer from soil to leafy vegetables: Influencing factors, transfer models, and indication of soil threshold contents. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2018;164:355-62. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.08.041
18. Wang M, Chen Z, Song W, Hong D, Huang L, Li Y. A review on cadmium exposure in the population and intervention strategies against cadmium toxicity. *bull environ contam toxicol.* 2021;106(1):65-74. DOI: 10.1007/s00128-020-03088-

19. Thompson LA, Darwish WS. Environmental Chemical Contaminants in Food: Review of a Global Problem. *J Toxicol.* 2019;2019:2345283. DOI: 10.1155/2019/2345283
20. Kumar S, Sharma A. Cadmium toxicity: effects on human reproduction and fertility. *Rev Environ Health.* 2019;34(4):327-38. DOI: 10.1515/reveh-2019-0016
21. Baretta M, Le DT. DNA mismatch repair in cancer. *Pharmacol Ther.* 2018;189:45-62. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.04.004
22. Rani A, Kumar A, Lal A, Pant M. Cellular mechanisms of cadmium-induced toxicity: a review. *Int J Environ Health Res.* 2014;24(4):378-99. DOI: 10.1080/09603123.2013.835032
23. Параняк РП, Васильцева ЛП, Макух ХІ. Шляхи надходження важких металів в довкілля та їх вплив на живі організми. *Біологія тварин.* 2007;9(3):83-9.
24. Колосова П, Шаторна ВФ. Визначення ембріотоксичності кадмію хлориду на різних термінах вагітності щурів. В: Зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Актуальні питання морфогенезу та ремоделювання тканин і органів у нормі та у патології; 2018 Верес 20-21; м. Тернопіль. 2018, с. 64-65.
25. Гальперін ОІ, Деміденко ЮВ, Мірошніченко МЕ. Вплив хлориду кадмію на ембріогенез щура. В: Теорія та практика сучасної морфології. Друга Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2019 Жовт 9-11; Дніпро. Дніпро; 2019, с. 19-21.
26. Шаторная ВФ, Гарец ВИ. Морфологическое исследование влияния некоторых микроэлементов на репродуктивную систему и эмбриогенез. *Акт. пробл. сучас. медицини. Вісн. Укр. мед. стоматол. академії.* 2015;15(3-2,51):34-9.
27. Жеребець НМ. Вплив навколишнього середовища на здоров'я людини. В: Пилипенко СВ, редактор. Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини. Матеріали Міжнар. наук.-практ. конференції. Полтава: Астроя; 2018, с. 199-201.

28. Genchi G, Carocci A, Lauria G, Sinicropi MS, Catalano A. Cadmium: Human health and environmental toxicology. *Int Environ Res Public Health*. 2020;17: 679. DOI: 10.3390/ijerph17030679
29. Бойчук ЮД, редактор. Загальна теорія здоров'я та здоров'язбереження: колективна монографія. Харків: Вид. Рожко С.Г.; 2017. 488 с.
30. Островська СС, Абрамов СВ, Дичко ЄН, Виселко АД, Коновалова ОС, Данільченко АК. Епігенетичні ефекти важких металів навколишнього середовища на прикладі кадмію. *Вісн. пробл. біології і медицини*. 2023;1 (168):36-43.
31. Романюк АМ, Сікора ВВ, Линдіна ЮМ, Линдін МС. Поширеність важких металів у навколишньому середовищі та їх роль у життєдіяльності організму (огляд літератури). *Буков. мед. вісник*. 2017;21,2(82)(Ч. 1):163-8.
32. Трахтенберг ІМ. Нариси вікової токсикології. Київ: Авіценна; 2005. 256 с.
33. Шаторна ВФ, Гарець ВІ, Байбаков ВМ, Кононова ІІ, Слесаренко ОГ, Шамелашвілі КЛ. Визначення модифікуючої дії цитратів металів на ембріотоксичність кадмію у щурів. *Вісн. пробл. біології і медицини*. 2020;1 (155):316-20. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-1-155-316-320
34. Федоренко ВІ. Обґрунтування допустимих добових доз свинцю і кадмію в добових раціонах харчування. *Мед. перспективи*. 2019;24(1):73-80. DOI: 10.26641/2307-0404.2019.1.162310
35. Kim JJ, Kim YS, Kumar V. Heavy metal toxicity: An update of chelating therapeutic strategies. *J Trace Elem Med Biol*. 2019;54:226-31. DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.05.003
36. Кошель АЮ. Вплив навколишнього середовища на здоров'я людини. В: Титаренко ВП, Хлопов АМ, редактори. Безпека життя і діяльності людини: теорія та практика. Зб. наук. праць Всеук. наук.-практ. конф., присвяч. Всесвіт. Дню цивільної оборони та Всесвіт. Дню охорони праці; 2019 Квіт 25-26; Полтава. Полтава: ПНПУ; 2019, с. 477-84.
37. Колосова ІІ, Богомольна ЛЮ, Крісс ГЮ, Терещенко НМ, Давиденко ІВ, Руденко ТВ, та ін. Зміна ембріотоксичних впливів цитратів металів в



- залежності від тривалості їх введення. Укр. журн. медицини, біології та спорту. 2021;6(34):259-66. DOI: 10.26693/jmbs06.06.259
38. Нефьодова ОО, Білишко ДВ, Шевченко ІВ, Гарець ВІ, Острецова СС, Гальперін ОІ. Експериментальне визначення хронічного впливу солей кадмію на гепатогенез щурів. Вісн. пробл. біології і медицини. 2021;1(159):230-5. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-1-159-230-235
39. Островская СС. Токсические эффекты кадмия. Вісн. пробл. біології і медицини. 2014;3(109);33-7.
40. Ishchenko V, Styskal O, Vasykivsky I, Kvaternyuk S. Air pollution with heavy metals compounds in Vinnytsia region, Ukraine. Structure and Environment. 2014;6(1):33-7.
41. Alonso ML, Benedito JL, Miranda M, et al. Interactions between toxic and essential trace metals in cattle from a region with low levels of pollution. Arch Environ Contam Toxicol. 2002;42(2):165-72. DOI: 10.1007/s00244-001-0012-7
42. Параняк РП, Васильцева ЛП, Макух ХІ. Шляхи надходження важких металів в довкілля та їх вплив на живі організми. Біологія тварин. 2007;9(1-20):83-9.
43. Angelova VR, Ivanova RV, Todorov JM, et al. Lead, cadmium, zinc, and copper bioavailability in the soil-plant-animal system in a polluted area. Sci World J. 2010;10:273-85. DOI: 10.1100/tsw.2010.33
44. Бабюк АВ, Щотка ОО. Вплив хімічних забруднювачів навколишнього середовища на стан здоров'я населення. Гигиена и эпидемиология. 2009:144-65.
45. Lin Q, Xu S. Co-transport of heavy metals in layered saturated soil: Characteristics and simulation. Environ Pollut. 2020;261:114072. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.114072
46. Нечитайло ЛЯ. Вміст кадмію і цинку в екосистемі Прикарпаття та вплив кадмієвої інтоксикації на мікроелементний статус організму експериментальних тварин. Медична та клінічна хімія. 2018;20(4):60-5.

47. Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The effects of cadmium toxicity. *Int j environ res public health*. 2020;17(11):3782. DOI: 10.3390/ijerph17113782
48. Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The Effects of Cadmium Toxicity. *International J of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(11):3782. DOI: 10.3390/ijerph17113782
49. Мельничук ДО, Мельникова НМ, Калінін ІВ, та ін. Кислотно-лужний стан у отруєних тварин та його вплив у біологічній міграції кадмію. *Ветеринарна медицина. Міжвідом. темат. наук. збірник*. 2004;84:486-9.
50. Філов ВА, редактор. Шкідливі хімічні речовини. Л?; 1988. Алексеев ЮВ. Важкі метали в ґрунті і рослинах. *Ленинград: Агропромиздат*; 1987. 142 с.
51. Мельничук ДО, Мельникова НМ, Деркач ЄА. Вікові особливості кумуляції кадмію в органах отруєних щурів і зміни показників кислотно-лужного стану крові за різних умов антиоксидантного захисту організму. *Укр. біохім. журнал*. 2004;76(6):95-9.
52. Філова ВА, Шкідливі хімічні речовини. Л?; 1988. Алексеев ЮВ. Важкі метали в ґрунті і рослинах. *Ленинград: Агропромиздат*; 1987. 142 с.
53. Коршун ММ, Колесова НА, Веремій МІ, та ін. Експериментальне вивчення механізмів комбінованої дії малих доз пестицидів, нітратів, солей свинцю та кадмію. *Соврем. пробл. токсикологии*. 2001;3:46-50.
54. Трахтенберг ІМ. Книга про отрути та отруєвання. *Нариси токсикології*. Тернопіль: ТДМУ; 2008. 364 с.
55. Трахтенберг ІМ. Приоритетные аспекты фундаментальных исследований в токсикологии. В: Тезисы докл. I съезда Токсикологов Украины. Киев; 2001, с. 6-7.
56. Трахтенберг ІМ, Тычинин ВА, Талакин ЮН, и др. К проблеме носительства тяжелых металлов. *Журнал АМН України*. 1999;5(1):87-95.
57. Satarug S, Gobe GC, Vesey DA, Phelps KR. Cadmium and Lead Exposure, Nephrotoxicity and Mortality. *Toxics*. 2020;8(4):86. DOI: 10.3390/toxics8040086

58. Колосова П, Руденко КМ, Шаторна ВФ. Кадмій - загроза для живих організацій (огляд літератури). В: Перспективи світової науки та освіти. Тези доп. V Міжнар. наук.-практ. конф.; 2020 Січ 29-31; Осака, Японія. 2020, с. 433-442.
59. Unsal V, Dalkıran T, Çiçek M, Kölükçü E. The role of natural antioxidants against reactive oxygen species produced by cadmium toxicity: A Review. *Adv Pharm Bull.* 2020;10(2):184-202. DOI: 10.34172/apb.2020.023
60. Zhang RK, Wang P, Lu YC, Lang L, Wang L, Lee SC. Cadmium induces cell centrosome amplification via reactive oxygen species as well as endoplasmic reticulum stress pathway. *J Cell Physiol.* 2019;234(10):18230-48. DOI: 10.1002/jcp.28455
61. Angelova VR, Ivanova RV, Todorov JM. Lead, cadmium, zinc, and copper bioavailability in the soil-plant-animal system in a polluted area. *Sci World J.* 2010;10:273-85.
62. Janaydeh M, Ismail A, Zulkifli SZ, Omar H. Toxic heavy metal (Pb and Cd) content in tobacco cigarette brands in Selangor state, Peninsular Malaysia. *Environ Monit Assess.* 2019;191(10):637. DOI: 10.1007/s10661-019-7755-y
63. Zhang W, Liu Y, Liu Y, Liang B, Zhou H, Li Y, et al. An assessment of dietary exposure to cadmium in Residents of Guangzhou, China. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(3):556. DOI: 10.3390/ijerph15030556
64. Evaluation of certain food additives and contaminants. Eightieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2016;995:1-114.
65. Zhao H, Liu W, Wang Y, Dai N, Gu J, Yuan Y, et al. Cadmium induces apoptosis in primary rat osteoblasts through caspase and mitogen-activated protein kinase pathways. *J Vet Sci.* 2015;16(3):297-306. DOI: 10.4142/jvs.2015.16.3.297
66. Rodríguez J, Mandalunis PM. Effect of cadmium on bone tissue in growing animals. *Exp Toxicol Pathol.* 2016;68(7):391-7. DOI: 10.1016/j.etp.2016.06.001

67. Janaydeh M, Ismail A, Zulkifli SZ, Omar H. Toxic heavy metal (Pb and Cd) content in tobacco cigarette brands in Selangor state, Peninsular Malaysia. *Environ Monit Assess.* 2019;191(10):637. DOI: 10.1007/s10661-019-7755-y
68. Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The effects of cadmium toxicity. *International j of environmental research and public health.* 2020;17:3782. DOI: 10.3390/ijerph17113782
69. Гавалко ЮВ, Романенко МС, Синєок ЛЛ. Стан забезпеченості макро- і мікроелементами у практично здорових людей різного віку. Пробл. старения и долголетия. 2015;24(3-4):266-78.
70. Прохорова ЄЮ, Шаторна ВФ, Гарец ВІ. Влияние соединений свинца на морфофункциональные особенности почек в онтогенезе. Укр. журн. медицини, біології та спорту. 2017;1:193-9. DOI: 10.26693/jmbs02.01.193
71. U.S. Environmental Protection Agency: Chemicals and Toxics Topics [Internet]. US EPA. 2021 [cited 2024 Mar 15]. Available from: <https://www.epa.gov/environmental-topics/chemicals-and-toxics-topics>
72. Pinto E, Cruz M, Ramos P, Santos A, Almeida A. Metals transfer from tobacco to cigarette smoke: Evidences in smokers' lung tissue. *J Hazard Mater.* 2017;325:31-5. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2016.11.069
73. Rana MN, Tangpong J, Rahman MM. Toxicodynamics of Lead, Cadmium, Mercury and Arsenic-induced kidney toxicity and treatment strategy: A mini review. *Toxicol Rep.* 2018;5:704-13. DOI: 10.1016/j.toxrep.2018.05.012
74. Kim KT, Eo MY, Nguyen TTH, Kim SM. General review of lead toxicity. *Int J Implant Dent.* 2019;5(1):10. DOI: 10.1186/s40729-019-0162-x
75. Breeher L, Mikulski MA, Czczok T, Leinenkugel K, Fuortes LJ. A cluster of lead poisoning among consumers of Ayurvedic medicine. *Int J Occup Environ Health.* 2015;21(4):303-7. DOI: 10.1179/2049396715Y.0000000009
76. Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії. Наказ МОЗ України від 2017 Верес 03 № 1073 [Інтернет]. [цитовано 2024 Бер 15]. Доступно: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17>

77. Tiago M, Vieira LR, Guilhermino L. Neurotoxicity, Behavior, and Lethal Effects of Cadmium, Microplastics, and Their Mixtures on *Pomatoschistus microps* Juveniles from Two Wild Populations Exposed under Laboratory Conditions—Implications to Environmental and Human Risk Assessment. *J Environ Res Public Health*. 2019;16(16):2857. DOI: 10.3390/ijerph16162857
78. Нагорна ТІ, Горчакова НО, Шаторна ВФ, та ін. Наноструктури кристалічної будови: властивості, біологічне, медичне застосування. *Укр. наук.-мед. молодіжний журнал*. 2014;2:99-105.
79. Онул НМ. Вміст мікроелементів в організмі самки і плоду при фізіологічній вагітності та впливі важких металів. *Акт. пробл. суч. медицини. Вісн. Укр. мед. стоматол. академії*. 2014;14(3):235-8.
80. Karpa-Skrzypczak L, Męczyńska-Wielgosz S, Matysiak-Kucharek M, Czajka M, Sawicki K, Kruszewski M, et al. Nuclear Factor kappa B activation by Ag, Au nanoparticles, CdTe quantum dots or their binary mixtures in HepG2 cells. *Ann Agric Environ Med*. 2020;27(2):231-4. DOI: 10.26444/aaem/120664
81. Zhou LY, Lv CG, Kang CZ, Wang S, Tang JF, Kang LP, et al. Mitogen-activated protein kinase genes of *Artemisia annua* and their expression analysis under Cadmium stress. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2016;41(6):1016-20. DOI: 10.4268/cjcmm20160607
82. Слободян СО, Гутий БВ. Протеїнсинтезувальна функція та функціональний стан печінки щурів за тривалого кадмієвого та свинцевого навантаження. *Наук. вісн. Львів. нац. ун-ту ветеринар. медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького*. 2019;21(96):141-6.
83. Amin I, Hussain I, Rehman MU, Mir BA, Ganaie SA, Ahmad SB, et al. Zingerone prevents lead-induced toxicity in liver and kidney tissues by regulating the oxidative damage in Wistar rats. *J Food Biochem*. 2021;45(3):e13241. DOI: 10.1111/jfbc.13241
84. Вороженко ВВ, Скальський ЮМ. Гігієнічна оцінка ризиків впливу нерадіаційних антропогенних чинників на стан здоров'я населення України. *Одес. мед. журнал*. 2011;5(127): 4-8.

85. Марушко ЮВ, Таринська ОЛ, Олефір ТІ, та ін. Накопичення кадмію та його вплив на організм дитини. *Здоров'я дитини*. 2010;5(26):49-52.
86. Флекей НВ, Кондратюк ВА, Лотоцька ОВ, Сопель ОМ, Флекей ПП. Комбінована дія іонів натрію і кадмію на організм піддослідних тварин. *Медична хімія*. 2011;13(4):225.
87. Флекей НВ. Вивчення токсичного впливу кадмію хлориду на організм піддослідних тварин в умовах острого досвіду. *Добування клінічної та експериментальної медицини*. 2015;1:129-31. DOI: 10.11603/1811-2471.2015.v22.i1.4238
88. Järup L, Akesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009;238(3):201-8. DOI: 10.1016/j.taap.2009.04.020
89. Czczot H, Skrzycki M. Cadmium – element completely unnecessary for the organism. *Postepy Hig Med Dosw*. 2010;64:38-49.
90. Kim C, Yang J, Jeong SH, Kim H, Park GH, Shin HB, et al. Yeast-based assays for characterization of the functional effects of single nucleotide polymorphisms in human DNA repair genes. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193823. DOI: 10.1371/journal.pone.0193823
91. Smolarz B, Michalska MM, Samulak D, Romanowicz H, Wójcik L. Polymorphism of DNA Repair Genes via Homologous Recombination (HR) in Ovarian Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2019;25(4):1607-14. DOI: 10.1007/s12253-019-00604-5
92. Дельцова ОІ, Геращенко СБ, Грищук МІ, та ін. Морфофункціональні зміни печінки і тонкої кишки під впливом хлориду кадмію. *Світ медицини та біології*. 2005;1:11-6.
93. Шафран ЛМ, Пыхтеева ЕГ, Большой ДВ. *Металлотионеины*. Одесса: Издательство "Чорномор'я"; 2011. 428 с.
94. Obeng-Gyasi E. Cumulative effects of low-level lead exposure and chronic physiological stress on hepatic dysfunction-a preliminary study. *Med Sci (Basel)*. 2020;8(3):30. DOI: 10.3390/medsci8030030

95. Al-Megrin WA, Alkhuriji AF, Yousef AOS, Metwally DM, Habotta OA, Kassab RB, et al. Antagonistic efficacy of luteolin against lead acetate exposure-associated with hepatotoxicity is mediated via antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic activities. *Antioxidants (basel)*. 2019;9(1):10. DOI: 10.3390/antiox9010010
96. Eluwole OA, Adeyemi OI, Moses Akanmu A. Effects of *Launaea taraxacifolia* on lead - induced hepatotoxicity in rats. *J Heavy Met Toxicity Dis*. 2018;3:6. DOI: 10.21767/2473-6457.10025
97. Chen C, Lin B, Qi S, He J, Zheng H. Protective effects of salidroside on lead acetate-induced oxidative stress and hepatotoxicity in sprague-dawley rats. *Biol trace elem res*. 2019;191(2):426-34. DOI: 10.1007/s12011-019-1635-8
98. Каплуненко ВГ, Авдос'єва ІК, Пащенко АГ. Реальні перспективи використання здобутків нанотехнологій у ветеринарній практиці. *Наук.-техн. бюл. Ін-ту біології тварин і Держ. наук.-дослід. контрольного ін-ту ветпрепаратів та кормових добавок*. 2014;15(4):252-60.
99. Al-Mzaïen A, Khalaf O, Al-Naimi N. Study some of the histopathological changes of acute, subacute and chronic lead acetate toxicity related to catalase activity in blood of adult male Wistar rats. *Kufa J Veterinary Med Sci*. 2015;6(2):183-93. DOI: 10.36326/kjvs/2015/v6i23979
100. Fan Y, Zhao X, Yu J, Xie J, Li C, Liu D, et al. Lead-induced oxidative damage in rats/mice: A meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol*. 2020;58:126443. DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.126443
101. Wang J, Zhu H, Yang Z, Liu Z. Antioxidative effects of hesperetin against lead acetate-induced oxidative stress in rats. *Indian J Pharmacol*. 2013;45(4):395-8. DOI: 10.4103/0253-7613.115015
102. Kasperczyk S, Dobrakowski M, Kasperczyk A, Romuk E, Rykaczewska-Czerwińska M, Pawlas N, et al. Effect of N-acetylcysteine administration on homocysteine level, oxidative damage to proteins, and levels of iron (Fe) and Fe-related proteins in lead-exposed workers. *Toxicol Ind Health*. 2016;32(9):1607-18. DOI: 10.1177/0748233715571152

103. Нефьодова ОО. Визначення впливу ацетату свинцю на хід кардіогенезу щура в експерименті. Вісн. пробл. біології і медицини. 2014;4,2(114):243-6.
104. Шаторна ВФ, Гарець ВІ, Колосова ІІ, Мер ВВ, Нефьодова ОО, Бельська ЮО. Методика визначення ембріотоксичності та тератогенності в морфологічних експериментах. Вісн. пробл. біології та медицини. 2014;3(112):235-40.
105. Kelley C. Cadmium therapeutic agents. Curr Pharm Des. 2009;5(4):229-40. DOI: 10.2174/1381612805666230109212741
106. Шаторна ВФ, Гарець ВІ, Нефьодова ОО, Кривошей ВВ. Механізми впливу важких металів на морфофункціональний стан травної системи. Вісн. пробл. біології і медицини. 2016;1(1):57-61.
107. Білецька ЕМ, Воронін КВ, Потапов ВА, Лещева ТВ. Техногенне навантаження важкими металами та зміни глибокого кисневого статусу у вагітних в умовах інтенсивної промислової зони. Мед. перспективи. 2000;5(1):83-9.
108. Гальперін ОІ, Мальчугін РК, Руденко КМ. Визначення модифікуючої дії цитратів металів на ембріотоксичність солей кадмію в ембріогенезі щура. В: Матеріали ХІХ наук. конф. студ. та молодих вчених. Новини і перспективи медичної науки. Дніпро; 2019, с. 70-72.
109. Котляренко ЛТ, Ружицька ОЮ. Структурно-функціональні зміни в порожній кишці при отруєнні кадмієм. В: Анатомо-хірургічні аспекти дитячої гастроентерології. Матеріали 3-го наук. симпозіуму; 2012; Чернівці. 2012, с. 121.
110. Котляренко ЛТ, Ружицька ОЮ. Морфологічні зміни клубової кишки при ураженні кадмій хлоридом залежно від віку дослідних тварин. В: VII Міжнар. наук. конф., присвяч. 180-річчю Київ. нац. ун-ту ім. Т. Шевченка та 120-річчю від дня народження А.І. Ємченка. Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології. Тези доповідей; 2014 Жовт 7-9; Київ. Київ; 2014, с. 81.



111. Ружицька ОЮ. Вплив кадмію на структуру тонкої кишки експериментальних тварин різних за віком. В: Альянс наук: вчений – вченому. Матеріали VI Міжнар. наук.-практ. конф.; 2011 Лют 25-26; Дніпропетровськ. 2011, с. 31-32.
112. Трахтенберг ИМ. Книга о ядах и отравлениях. Очерки токсикологии. Київ: Наукова думка; 2000. 366 с.
113. Klaassen CD, Liu J, Diwan BA. Metallothionein protection of cadmium toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009;238:215-20. DOI: 10.1016/j.taap.2009.03.026
114. Geng HX, Wang L. Cadmium: Toxic effects on placental and embryonic development. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2019;67:102-7. DOI: 10.1016/j.etap.2019.02.006
115. Gull A, Dar A, Sharma M. Effects of heavy metals on the health of pregnant women and fetus: A Review. *International J of Theoretical, Applied Sciences.* 2018;10(1):01-9.
116. Nakamura Y, Ohba K, Ohta H. Participation of metal transporters in cadmium transport from mother rat to fetus. *J Toxicol Sci.* 2017;37:1035-44. DOI: 10.2131/jts.37.1035
117. Nakamura Y, Ohba K, Suzuki K, Ohta H. Health effects of low-level cadmium intake and the role of metallothionein on cadmium transport from mother rats to fetus. *J Toxicol Sci.* 2017;37:149-56. DOI: 10.2131/jts.37.149
118. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological Profile for Cadmium. U.S. Department of Health and Human Services. Atlanta; 2008. 454 p.
119. Bertin G, Averbek D. Cadmium: cellular effects, modifications of biomolecules, modulation of DNA repair and genotoxic consequences (a review). *Biochimie.* 2006;88(11):1549-59. DOI: 10.1016/j.biochi.2006.10.001
120. Chang X, Jin T, Chen L, Nordberg M, Lei L. Metallothionein I isoform mRNA expression in peripheral lymphocytes as a biomarker for occupational

- cadmium exposure. *Exp Biol Med.* (Maywood). 2009;234(6):666-72. DOI: 10.3181/0811-RM-336
121. Czczot H, Skrzycki M. Cadmium – element completely unnecessary for the organism. *Postepy Hig Med Dosw.* 2010;64:38-49.
122. Нефьодова ОО, Гальперін ОІ, Шевченко ОС. Експериментальний вплив цитратів церію та германію на хід ембріогенезу щура на тлі кадмієвої інтоксикації. В: Priority directions of science development. Abstracts of in international scientific and practical conference; 2020 Feb 3-4; Lviv. Lviv; 2020, p. 104-108.
123. Hart BA, Potts RJ, Watkin RD. Cadmium adaptation in the lung – a double-edged sword? *Toxicology.* 2001;160:65-70. DOI: 10.1016/S0300-483X(00)00436-4
124. Forti E, Bulgheroni A, Cetin Y, et al. Characterisation of cadmium chloride induced molecular and functional alterations in airway epithelial cells. *Cell Physiol Biochem.* 2010;25(1):159-68. DOI: 10.1159/000272060
125. Chibowska K, Baranowska-Bosiacka I, Falkowska A, Gutowska I, Goschorska M, Chlubek D. Effect of lead (Pb) on inflammatory processes in the brain. *Int J Mol Sci.* 2016;17(12):2140. DOI: 10.3390/ijms17122140
126. Järup L, Berglund M, Elinder CG, et al. Health effects of cadmium exposure – a review of literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health.* 1998;24(Suppl 11):1-51.
127. Everett CJ, Frithsen IL. Association of urinary cadmium and myocardial infarction. *Environ Res.* 2008;106(2):284-6. DOI: 10.1016/j.envres.2007.10.009
128. Edwards JR, Prozialeck WC. Cadmium, diabetes and chronic kidney disease. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009;238(3):289-93. DOI: 10.1016/j.taap.2009.03.007
129. Нефьодова ОО, Задесенец ІП, Гальперин АІ. Влияние соединений кадмия и свинца на морфогенез внутренних органов в онтогенезе. *Вісн. пробл. біології і медицини.* 2017;4(3,141):61-6. DOI: 10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-61-66

130. Гжегоцький МР, Федоренко ВІ, Штабський БМ. Нариси профілактичної медицини. Львів; 2008. 400 с.
131. Беленічев ІФ, Левицький ЄЛ, Губський ЮІ, та ін. Антиоксидантна система захисту організму (огляд). Совр. пробл. токсикол. 2002;3:24-31.
132. Wickens AP. Ageing and the free radical theory. *Respir Physiol.* 2001;128(3):379-91. DOI: 10.1016/S0034-5687(01)00313-9
133. Коржов ВІ, Жадан ВН, Коржов МВ. Роль системи глутатиона в процесах детоксикації і антиоксидантної захисти. Журн. АМН України. 2007;13(1):3-20.
134. Branca JJV, Morucci G, Pacini A. Cadmium--induced Neurotoxicity: Still Much Ado. *Neural Regen Res.* 2018;13(11):1879-82. DOI: 10.4103/1673-5374.239434
135. Trzcinka-Ochocka M, Jakubowski M, Szymczak W, et al. The effects of low environmental cadmium exposure on bone density. *Environ Res.* 2010;110(3):286-93. DOI: 10.1016/j.envres.2009.12.003
136. Sarcar S, Yadav P, Trivedi R. Cadmium-induced lipid peroxidation and the status of the antioxidant system in rat tissues. *Med Biol.* 2005;9(3):144-9. DOI: 10.1016/S0946-672X(11)80038-6
137. Sarcar S, Yadav P, Bhatnagar D. Lipid peroxidative damage on cadmium exposure and alterations in antioxidant system in rat erythrocytes: a study with relation to time. *Biometals.* 1998;11(2):153-7.
138. Нефьодова ОО, Янушкевич КС. Визначення особливостей накопичення кадмію, свинцю в печінці щурів при ізольованому введенні та за умов корекції сукцинатами цинку та заліза. *Перспективи та інновації науки.* 2023;14(32):1016-30. DOI: 10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1016-1029
139. Нефьодова ОО, Янушкевич КС. Вивчення ізольованого впливу солей кадмію на морфологію та біохімію печінки щурів в експерименті. *Вісн. пробл. біології і медицини.* 2023;4(171):351-60. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-4-171-351-360

140. Нефьодова ОО, Янушкевич КС, Кушнарѡва ОВ, Колосова П, Великодна-Танасійчук ОВ, Адегова ЛЯ. Патологічні, гістологічні, гістохімічні та клінічні аспекти, спричиненої інтоксикацією сполуками свинці і кадмію (огляд літератури). Вісн. пробл. біології і медицини. 2021;2(160):39-44. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-2-160-39-44
141. Михалева НМ, Жаворонков АА. Структурно-функціональні одиниці і їх компоненти в органах висцеральних систем в нормі і патології. Харків; 1991; с. 169-170.
142. Островська СС, Шаторна ВФ, Колосова П, Майор ВВ. Різні аспекти токсичного впливу важких металів на організм дітей та пожилих людей. Вісн. пробл. біології та медицини. 2016;3(130):35-9.
143. Seba MV, Khomenko M, Nosevych D, Golubev MI, Kaplunenko VG, Byelinska IV, et al. Influence of neurotropic and metabolic drugs on structural and functional state of lipid matrix of the cell membrane. Animal science and food technology. 2020;11(2):50-61. DOI: 10.31548/animal2020.03.056
144. Сибірний АВ. Екологічні фактори надходження елементів-забруднювачів у організм людини. В: Наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Бабенківські читання», присвяч. пам'яті акад. Георгія Овксентійовича Бабенка; Івано-Франківськ; 2021 Жовт 18-19. 2021, с. 41.
145. Котляренко ЛТ, Ружицька ОЮ. Ремоделювання структур тонкої кишки при кадмієвій інтоксикації організму залежно від віку тварин. В: Матеріали підсумкової наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини (присвяч. пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, проф. Леоніда Якимовича Ковальчука). Тернопіль; 2015, с. 201.
146. Котляренко ЛТ, Ружицька ОЮ. Структурні зміни стінки порожньої кишки експериментальних тварин при отруєнні кадмію хлоридом. В: Наук.-практ. конф., присвяч. 110-річчю з дня народження М.І. Зазибіна. Морфологічні основи наукових досліджень в медицині. 2013, с. 131-132.
147. Ружицька ОЮ, Котляренко ЛТ. Морфологічні зміни гемомікроциркуляторного русла порожньої кишки експериментальних

тварин при отруєнні кадмій хлоридом. Структурно-функціональні зміни в порожній кишці при отруєнні кадмієм. В: Зб. матеріалів Всеукр. наук.-практ. конф. Морфологічні аспекти ангіології; 2013 Жовт 24-25; Тернопіль. 2013, с. 143-144.

148. Колосова П, Шаторна ВФ. Морфологічне дослідження впливу солей важких металів на яєчники щурів в експерименті. Акт. пробл. сучас. медицини. Вісн. Укр. мед. стоматол. академії. 2016;16(4 Ч. 1):254-60.

149. Колосова П, Шаторна ВФ. Морфологічне дослідження впливу солей важких металів на яєчники щурів в експерименті. Актуал. пробл. сучас. медицини. Вісн. Укр. мед. стоматол. академії. 2016;16(4 Ч. 1):254-60.

150. Özel Ş, Ozyer S, Aykut O, Çinar M, Yılmaz OH, Caglar A, et al. Maternal second trimester blood levels of selected heavy metals in pregnancies complicated with neural tube defects. The J of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2018;13:1-7. DOI: 10.1080/14767058.2018.1441280

151. Шафран ЛМ, редактор. Сучасна мікроелементологія в Україні (бібліографічний довідник за 2005-2016 рр.). Дніпро: Акцент ПП; 2017. 255 с.

152. Robles NR, Lopez-Gomez J, Garcia-Pino G, Ferreira F, Alvarado R, Sanchez-Casado E, et al. Use of  $\alpha$ 1-microglobulin for diagnosing chronic interstitial nephropathy. Clin Exp Med. 2013;14:315-20. DOI: 10.1007/s10238-013-0242-9

153. Matović V, Buha A, Đukić-Ćosić D, et al. Insight into the oxidative stress induced by lead and/or cadmium in blood, liver and kidneys. Food Chem Toxicol. 2015;78:130-40. DOI: 10.1016/j.fct.2015.02.011

154. Kumar S, Sharma A. Cadmium toxicity: Effects on human reproduction and fertility. Rev Environ Health. 2019;34(4):327-38. DOI: 10.1515/reveh-2019-0016

155. Нефьодова ОО, Гальперін ОІ, Шаторна ВФ. Вплив цитратів церію та германію на хід ембріогенезу щурів на тлі кадмієвої інтоксикації. Вісн. пробл. біології і медицини. 2019;1(1,148):273-8.

156. Шаторна ВФ, Нефьодова ОО, Гарець ВІ, Гальперін ОІ, Дефорж ГВ, Грузд ВВ, та ін. Експериментальне визначення впливу цитратів металів на

ембріотоксичність солей кадмію в ембріогенезі щурів. Світ медицини та біології. 2019;2(68):214-8.

157. Reyes JL, Molina-Jijin E, Rodriguez-Muioz R, Bautista-Garcia P, Debray-Garcia Y, Namorado MDC. Tight junction proteins and oxidative stress in heavy metals-induced nephrotoxicity. *Biomed Res Int.* 2013;2013:730-89. DOI: 10.1155/2013/730789

158. Нечитайло ЛЯ. Вміст кадмію і цинку в екосистемі прикарпаття та вплив кадмієвої інтоксикації на мікроелементний статус організму експериментальних тварин. *Медична та клінічна хімія.* 2018;20(4):60-4. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i4.9797

159. Kutlu T, Karagozler AA, Gozukara EM. Relationship among placental cadmium, lead, zinc, and copper levels in smoking pregnant women. *Biol Trace Elem Res.* 2016;114(1-3):7-18. DOI: 10.1385/BTER:114:1:7

160. Abdel Rahim AG, Arthur JR, Mills CF. Effects of dietary copper, cadmium, iron, molybdenum and manganese on selenium utilization by the rat. *J Nutr.* 1996;116(3):403-11. DOI: 10.1093/jn/116.3.403

161. Дельцова ОІ, Грищук МІ, Ерстенюк ГМ, Назарук РМ. Динаміка морфоструктурних змін органів шлунково-кишкового тракту за умов впливу токсикантів-забруднювачів. В: *Наук. пр. 3-го Нац. конгр. анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України.* Київ; 2002, с. 97-98.

162. Суходольська НВ. Вміст цинку, міді, свинцю та кадмію в системі мати - плацента – плід. *Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія.* 2015;2:69-77. DOI: 10.25040/есрб2015.02.069

163. Рудченко ІВ. Роль макро-, мікроелементів у розвитку природжених вад. *Досягнення біології та медицини.* 2009;1(13): 94-8.

164. Шафран ЛМ, Большой ДВ, Пыхтеева ЕГ. Содержание тяжелых металлов в биосубстратах больных различного профиля как маркер токсичных нефропатий. *Акт. пробл. транспортной медицины.* 2009;1(15):29-36.

165. Козлов СВ, Яковець ОО. Ембріологічні передумови вроджених аномалій судин серця. Наук. вісн. Миколаїв. держ. ун-ту ім. В.О. Сухомлинського. 2014;6(113):34-7.
166. Metwally E, Negm F, El-din R, Nabil E. Anatomical and histological study of the effect of lead on hepatocytes in albino rats. *International J of Biomedical Materials Research*. 2015;3:34-45. DOI: 10.11648/j.ijbmr.20150304.11
167. Abdel Rahim AG, Arthur JR, Mills CF. Effects of dietary copper, cadmium, iron, molybdenum and manganese on selenium utilization by the rat. *J Nutr*. 1996;116(3):403-11. DOI: 10.1093/jn/116.3.403
168. Marschner P. *Marschner's Mineral Nutrition of Higher Plants*. 3d ed. Academic Press; 2012. 672 p.
169. Yruela I. Copper in plants: acquisition, transport and interactions. *Func Plant Biol*. 2009;36(Iss 5):409-30. DOI: 10.1071/FP08288
170. Луговський СП. Вплив мікроелементів заліза та цинку на всмоктування свинцю слизовою оболонкою різних відділів тонкої кишки щурів. *Фізіологічний журнал*. 2011;47(2):41-4.
171. Москаленко ВФ, Розенфельд ЛГ, Мовчан БО, Чекман ІС. Нанотехнології, наномедицина, нанофармакологія: стан, перспективи наукових досліджень, впровадження в медичну практику. В: I Нац. конгр. Человек и лекарство – Украина. Киев; 2008, с. 167-168.
172. Борисевич ВБ, Каплуненко ВГ, Косінов МВ. Наноматеріали в біології. *Основи нановетеринарії*. Київ: ВД «Авіцена»; 2010. 416 с.
173. Сердюк АМ, Гуліч МП, Каплуненко ВГ, Косінов МВ. Нанотехнології мікронутрієнтів: проблеми, перспективи та шляхи ліквідації дефіциту макро- та мікроелементів. *Журн. Акад. мед. наук України*. 2010;16(3):467-71.
174. Chen YS, Zhou YM, Wang X. Market status and development trend of adipic acid. *Leather Chemicals*. 2005;22(5):18-20.
175. Аникеева ТВ, Гринь ВК, Синяченко ОВ. Метаболический синдром как микроэлементоз при ишемической болезни сердца. *Внутрішня медицина*. 2009;3(15):88-92.

176. Марушко ЮВ, Таринська ОЛ. До питання харчування студентської молоді як чинника здорового способу життя. Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2013;22(3):247-54.
177. Vallee BL, Auld DS. Zinc metallochemistry and biochemistry. *EXS*. 1995;73:259-77. DOI: 10.1007/978-3-0348-9061-8\_12
178. Nefedova E, Azarov A, Kolosova I. The effect of cerium, zinc and iron citrates on the indicators of embryotoxicity and nephrotoxicity of cadmium salts when combined in an experiment on rats. *Modern science - Moderni veda*. 2020;6:143-9.
179. Nordberg GF, Garvey JS, Chang CC. Metallothionein in plasma and urine of cadmium workers. *Environ Res*. 1992;28(1):179-82. DOI: 10.1016/0013-9351(82)90167-0
180. Moogna BS, Dempster DW. Zinc is a potent inhibitor of osteoclastic bone resorption in vitro. *Bone Miner Res*. 1995;10(3):453-7. DOI: 10.1002/jbmr.5650100317
181. Brzóska MM, MoniuszkoJakoniuk J. Interactions between cadmium and zinc in the organism. *Food Chem Toxicol*. 2001;39:967-80. DOI: 10.1016/S0278-6915(01)00048-5
182. Vallee BL. Zinc: biochemistry, physiology, toxicology and clinical pathology. *Biofactors*. 1998;1:31-6.
183. Rana SV, Kumar A. Metallothionein induced by cadmium or zinc inhibits lipid peroxidation in rats exposed to dimethylnitrosamine. *Arch Hig Rad Toksikol*. 2000;51(3):279-86.
184. Saito S. The effect of cadmium on zinc in liver and in metallothionein. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 1996;94(3):265-70.
185. Нефьодова ОО, Задесенець ІІ, Гальперін ОІ. Влияние соединений кадмия и свинца на морфогенез внутренних органов в онтогенезе. *Вісн. пробл. біології і медицини*. 2017;4(3,141):61-6.
186. Нефьодова ОО, Задесенець ІІ. Оцінка впливу кадмію хлориду на показники ембріогенезу щурів за умов корекції цитратом цинку при



- внутрішньошлунковому введенні. Вісн. пробл. біології і медицини. 2018;1,3 (145):309-13. DOI: 10.26693/jmbs03.06.036
187. King JC, Cousins RJ. Zinc. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005; с. 271-85.
188. Palmiter RD. Protection against zinc toxicity by metallothionein and zinc transporter 1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(14):4918-23. DOI: 10.1073/pnas.0401022101
189. Nordberg M, Nordberg GF. Toxicological aspects of metallothionein. *Cell Mol Biol*. 2000;46:451-63.
190. Laity JH, Andrews GK. Understanding the mechanisms of zinc-sensing by metal-response element binding transcription factor-1 (MTF-1). *Arch Biochem Biophys*. 2007;15,463(2):201-10. DOI: 10.1016/j.abb.2007.03.019
191. Valdiglesias V, Alba-González A, Fernández-Bertólez N, Touzani A, Ramos-Pan L, Reis AT, et al. Effects of Zinc Oxide Nanoparticle Exposure on Human Glial Cells and Zebrafish Embryos. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(15):12297. DOI: 10.3390/ijms241512297
192. Aslam N, Ali A, Ali S, Babur E, Maqsood R, Mahmood Y, et al. Assessing the Dual Impact of Zinc Oxide Nanoparticles on Living Organisms: Beneficial and Noxious Effects. *International Journal of Agriculture and Biosciences*. 2023;12(Iss 4):267-76. DOI: 10.47278/journal.ijab/2023.076
193. Li Y, Kimura T, Laity JH, Andrews GK. The zinc-sensing mechanism of mouse MTF-1 involves linker peptides between the zinc fingers. *Mol Cell Biol*. 2006;26(15):5580-7. DOI: 10.1128/MCB.00471-06
194. Jackson KA, Valentine RA, Coneyworth LJ, et al. Mechanisms of mammalian zinc-regulated gene expression. *Biochem Soc Trans*. 2008;36(6):1262-6. DOI: 10.1042/BST0361262
195. Solomons NW, Jacob RA. Studies on the bioavailability of zinc in humans: effects of heme and nonheme iron on the absorption of zinc. *Am J Clin Nutr*. 1991;34:475-82. DOI: 10.1093/ajcn/34.4.475

196. Zanardo RC, Brancaleone V, Distrutti E. Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation. *FASEB J.* 2006;20(12):2118-20. DOI: 10.1096/fj.06-6270fje
197. Большой ДВ, Пихтеева ОГ, Пихтеева ОД. Дослідження забезпечення населення України міддю в умовах пандемії COVID-19. В: Наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Бабенківські читання», присвяч. пам'яті акад. Георгія Овксентійовича Бабенка; Івано-Франківськ; 2021 Жовт 18-19. 2021, с. 7.
198. Hunt JR, Beiseigel JM, Johnson LK. Adaptation in human zinc absorption as influenced by dietary zinc and bioavailability. *Am J Clin Nutr.* 2008 May;87(5):1336-45. DOI: 10.1093/ajcn/87.5.1336
199. Ouni S, Askri D, Jeljeli M, Abdelmalek H, Sakly M, Amara S. Toxicity and effects of copper oxide nanoparticles on cognitive performances in rats. *Arch Environ Occup Health.* 2020;75(7):384-94. DOI: 10.1080/19338244.2019.1689376
200. Kim J, Paik HY, Joung H, et al. Effect of dietary phytate on zinc homeostasis in young and elderly Korean women. *J Am Coll Nutr.* 2007;26(1):1-9. DOI: 10.1080/07315724.2007.10719579
201. Берестенко СВ, Стусь ВП. Взаимодействие цинка и кадмия при заболеваниях мочеполовых органов. *Микроэлементы в медицине.* 2007;8(3):1-12.
202. Hambidge KM, Miller LV, Tran CD, Krebs NF. Measurements of zinc absorption: application and interpretation in research designed to improve human zinc nutriture. *Int J Vitam Nutr Res.* 2005;75(6):385-93. DOI: 10.1024/0300-9831.75.6.385
203. Hunt JR, Beiseigel JM, Johnson LK. Adaptation in human zinc absorption as influenced by dietary zinc and bioavailability. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(5):1336-45. DOI: 10.1093/ajcn/87.5.1336
204. Заячук ВМ. Показники обміну біоелементів металів при виразковій хворобі. В: Наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Бабенківські читання»,

присвяч. пам'яті акад. Георгія Овксентійовича Бабенка; Івано-Франківськ; 2021 ЖОВТ 18-19, с. 20.

205. Sandström B. Dose dependence of zinc and manganese absorption in man. *Proc Nutr Soc.* 1992;51:211-8. DOI: 10.1079/PNS19920031

206. Glutsch V, Hamm H, Goebeler M. Zink und Haut: ein Update. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019 Jun;17(6):589-96. DOI: 10.1111/ddg.13811\_g

207. Bohn L, Meyer AS, Rasmussen SK. Phytate: impact on environment and human nutrition. A challenge for molecular breeding. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2008;9(3):165-91. DOI: 10.1631/jzus.B0710640

208. Kim J, Paik HY, Joung H, et al. Effect of dietary phytate on zinc homeostasis in young and elderly Korean women. *J Am Coll Nutr.* 2007;26(1):1-9. DOI: 10.1080/07315724.2007.10719579

209. Steinbrenner H, Klotz LO. Selen und Zink: „Antioxidanzien“ für ein gesundes Altern. *Z Gerontol Geriatr.* 2020 Jul;53(4):295-302. DOI: 10.1007/s00391-020-01735-0

210. Lönnerdal B. The effects of milk and milk components on calcium, magnesium and trace element absorption during infancy. *Physiol Rev.* 1997;77(3):634-99. DOI: 10.1152/physrev.1997.77.3.643 Lönnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J Nutr.* 2000;130(5S Suppl):1378S-83S. DOI: 10.1093/jn/130.5.1378S

211. Zink A, Jünger M. Digitale Dermatologie. *Dermatologie (Heidelb).* 2022 Nov;73(11):827-8. DOI: 10.1007/s00105-022-05064-8

212. Polyakova EP, Ksenofontov DA, Revyakin AO, Ivanov AA. Zink is activator of enteral calcium metabolism. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2015;(8):79-84. PMID: 27017748.

213. Hähn N, Paschen K, Haller J. Das Verhalten von Kupfer, Eisen, Magnesium, Calcium und Zink bei Frauen mit normalem Menstruationscyclus, unter Einnahme von Ovulationshemmern und in der Gravidität. *Arch Gynakol.* 1972;213(2):176-86. DOI: 10.1007/BF00667673

214. Whittaker P. Iron and zinc interactions in humans. *The American journal of clinical nutrition*. 1998;68(2):S442-S6. DOI: 10.1093/ajcn/68.2.442S
215. Dziegiel P, Pula B, Kobierzycki C, Stasiolek M, Podhorska-Okolow M. Metallothioneins in Normal and Cancer Cells. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2016;218:1-117. DOI: 10.1007/978-3-319-27472-0\_1
216. Calvo J, Jung H, Meloni G. Copper metallothioneins. *IUBMB Life*. 2017 Apr;69(4):236-45. DOI: 10.1002/iub.1618
217. Шаторна ВФ, Краснов ОО. Хронічний вплив хлориду кадмію на ембріогенез щурів при ізольованому та комбінованому з сукцинатами цинку та міді внутрішньошлунковому введенні в експерименті. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2022;7,2(36):254-60. DOI: 10.26693/jmbs07.02.254
218. Хопта НС, Єрстенюк АМ. Метаболічні зміни в кісткових тканинах тварин для умов експериментального кадміозу. *Піднесення науки. Біологічна наука*. 2018;5:31-5.
219. Tymchuk KM, Abramov SV, Kryzhanovsky DG, Fedchenko MP, Filipenko VV, Chernenko GP, et al. Embryotoxic effect of cadmium chloride and cuprum during the entire pregnancy period in white rats. *Journal of Problems of Biology and Medicine*. 2022;3:115-9. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-3-166-115-119
220. Марушко ЮВ, Остапенко ЮЮ. Роль селена в клинической практике. *Дитячий лікар*. 2012;5:32-6.
221. Нефьодов ОО, Білишко ДВ, Земляний ОА, Шаторна ВФ, Демиденко ЮВ, Мальчугін РК, та ін. Модифікуючий вплив цитрату селену та цитрату германію на ембріотоксичність солей кадмію при комбінованому введенні у щурів. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2019;4(20):45-50. DOI: 10.26693/jmbs04.04.045
222. Razaghi A, Poorebrahim M, Sarhan D, Björnstedt M. Selenium stimulates the antitumour immunity: Insights to future research. *Eur J Cancer*. 2021 Sep;155:256-67. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.07.013

223. Jamall IS, Smith JC. The effects of dietary selenium on cadmium binding in rat kidney and liver. *Arch Toxicol.* 1995 Feb;56(4):252-5. DOI: 10.1007/BF00295163
224. Zwolak I. The Role of Selenium in Arsenic and Cadmium Toxicity: an Updated Review of Scientific Literature. *Biol Trace Elem Res.* 2020 Jan;193(1):44-63. DOI: 10.1007/s12011-019-01691-w
225. Mangiapane E, Pessione A, Pessione E. Selenium and selenoproteins: an overview on different biological systems. *Curr Protein Pept Sci.* 2014;15(6):598-607. DOI: 10.2174/1389203715666140608151134. Erratum in: *Curr Protein Pept Sci.* 2018;19(7):725. PMID: 24910086.
226. Maia LB, Maiti BK, Moura I, Moura JGG. Selenium-More than Just a Fortuitous Sulfur Substitute in Redox Biology. *Molecules.* 2023 Dec 24;29(1):120. DOI: 10.3390/molecules29010120
227. Нефьодов ОО, Білишко ДВ, Кушнарьова КА, Шевченко ОС, Шаторна ВФ, Кефелі-Яновська ОІ, та ін. Визначення впливу кадмію на показники ембріогенезу при ізольованому введенні та в комбінації з цитратами селену та германію. *Мед. перспективи.* 2020;25(1):24-31. DOI: 10.26641/2307-0404.2020.1.200395
228. Wang Y, Liu J, Chen R, Qi M, Tao D, Xu S. The Antagonistic Effects of Selenium Yeast (SeY) on Cadmium-Induced Inflammatory Factors and the Heat Shock Protein Expression Levels in Chicken Livers. *Biol Trace Elem Res.* 2020 Nov;198(1):260-8. DOI: 10.1007/s12011-020-02039-5
229. Jamal Rajab W, Rudiansyah M, Kadhim MM, Tolmasovich Shamsiev A, Prakaash AS, Hadi Lafta M, et al. The Role of Selenium on the Status of Mineral Elements and Some Blood Parameters of Blood Serum of Lambs. *Arch Razi Inst.* 2023 Feb 28;78(1):135-44. DOI: 10.22092/ARI.2022.359471.2427
230. Minnetti M, Sada V, Feola T, Giannetta E, Pozza C, Gianfrilli D, et al. Selenium Supplementation in Pregnant Women with Autoimmune Thyroiditis: A Practical Approach. *Nutrients.* 2022 May 27;14(11):2234. DOI: 10.3390/nu14112234

231. Kosanovic M, Jokanovic M. The association of exposure to cadmium through cigarette smoke with pregnancy-induced hypertension in a selenium deficient population. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2007 Jul;24(1):72-8. DOI: 10.1016/j.etap.2007.02.004
232. Aydogan U, Durmaz E, Ercan CM, Eken A, Ulutas OK, Kavuk S, et al. Effects of smoking during pregnancy on DNA damage and ROS level consequences in maternal and newborns' blood. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2013;64(1):35-46. DOI: 10.2478/10004-1254-64-2013-2232
233. Xing X, Xu M, Yang L, Shao C, Wang Y, Qi M, et al. Association of selenium and cadmium with heart failure and mortality based on the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Hum Nutr Diet.* 2023 Aug;36(4):1496-506. DOI: 10.1111/jhn.13107
234. Khopta NS, Yerstenyuk AM. Metabolíchní změny v kístkoví tkaniní tvarin dlya umov yeksperimental'nogo kadmíozu. *Science Rise. Biologicheskaya nauka.* 2018;5:31-5. DOI: 10.15587/2519-8025.2018.147090
235. Нефьодов ОО, Білишко ДВ, Земляний ОА, Шаторна ВФ, Демиденко ЮВ, Мальчугін РК, та ін. Модифікуючий вплив цитрату селену та цитрату германію на ембріотоксичність солей кадмію при комбінованому введенні у щурів. *Укр. журн. медицини, біології та спорту.* 2019;4(20):45-50. DOI: 10.26693/jmbs04.04.045
236. Нефьодова ОО, Гальперін ОІ, Шаторна ВФ. Вплив цитратів церію та германію на хід ембріогенезу щурів на тлі кадмієвої інтоксикації. *Вісн. пробл. біології і медицини.* 2019;1,1(148):61-6.
237. Шаторна ВФ, Нефьодова ОО, Гарець ВІ, Гальперін ОІ, Дефорж ГВ, Грузд ВВ, та ін. Експериментальне визначення впливу цитратів металів на ембріотоксичність солей кадмію в ембріогенезі щурів. *Світ біології та медицини.* 2019;2(68):214-8.
238. Шамелашвілі КЛ, Шаторна ВФ. Експериментальне визначення модифікуючого впливу сукцинату цинку на ембріотоксичність хлориду кадмію у щурів. *Вісн. пробл. біології і медицини.* 2020;3(157):58-61.

239. Shatorna V, Kononova I, Rudenko K. Investigation of the effect of cadmium and kuprum on the digestive system of living organisms (literature review). *Modern Science — Moderní věda*. 2020;3:142-9. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-3-157-62-65
240. Руденко КМ. Зниження ступеню ембріотоксичності хлориду кадмію при комбінованому введенні з сукцинатами міді в експерименті на щурах. *Вісн. пробл. біології і медицини*. 2020;4(158):69-73. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-4-158-69-73
241. Білишко ДВ, Руденко КМ, Мальчугін РК. Вплив цитрату селену та цитрату германію на ембріотоксичність кадмію при комбінованому введенні у щурів. В: *Матеріали ХІХ наук. конф. студ. та молодих вчених. Новини і перспективи медичної науки*. Дніпро; 2019, с. 69-70.
242. Гальперін ОІ, Мальчугін РК, Руденко КМ, Шевченко ОС. Визначення модифікуючої дії цитратів металів на ембріотоксичність солей кадмію в ембріогенезі щура. В: *Матеріали ХІХ наук. конф. студ. та молодих вчених. Новини і перспективи медичної науки*. Дніпро; 2019, с. 70-72.
243. Колосова ІІ, Руденко КМ, Шаторна ВФ. Кадмій – загроза для живих організмів (огляд літератури). В: *Perspectives of world science and education Abstracts of V International Scientific and Practical Conference Osaka Japan*; 2020 Jan 29-31. 2020, p. 433-442.
244. Дерев'янюк СВ, Васильченко АВ, Каплуненко ВГ, Головка АМ, Співак МЯ. Перспективи розробки препаратів для сільського господарства на основі наночастинок. *Вісн. аграрної науки*. 2019;3(1):44-54. DOI: 10.31073/agrovisnyk201910-07
245. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Грищук МІ. *Методики морфологічних досліджень*. Вінниця: Нова книга; 2016. 328 с.
246. Шаторна ВФ, Руденко КМ. Визначення ступеню ембріотоксичності хлориду кадмію при ентеральному введенні впродовж всього періоду вагітності. *Вісн. пробл. біології і медицини*. 2020;3(157):66-70. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-3-157-66-70

247. Колосова ІІ, Руденко КМ, Люлько ІВ, Топка ЕГ, Коссе ВА, Філіппов ЮА, та ін. Порівняльний аналіз ефектів впливу кадмію хлориду на ембріогенез щурів на різних термінах вагітності. Вісн. пробл. біології і медицини. 2021;3(161):258-62. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-3-161-258-262
248. Tymchuk KM, Kryzhanovskyi DG, Trushenko OS, Shevchenko IF, Zherzhova TA, Davydenko IV, et al. Experimental study of copper succinate on embryoletality of cadmium chloride in white rats. Bulletin of problems biology and medicine. 2022;4(167):114-8. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-4-167-114-118
249. Shatorna VF, Tymchuk KM. Dynamics of cadmium accumulation in the blood and small intestine in a chronic experiment on rats. Bulletin of problems biology and medicine. 2023;1(168):97-101. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-1-168-97-101
250. Шаторна ВФ, Тимчук КМ. Вплив хронічного ізольованого введення хлориду кадмію на морфологічні структури стінки тонкої кишки вагітних самиць щурів. Акт. пробл. сучас. медицини. 2023;4(84):252-6. DOI 10.31718/2077–1096.23.4.252
251. Руденко КМ, Шаторна ВФ, Зарічний ПБ. Ступінь ембріотоксичності хлориду кадмію при комбінованому введенні з сукцинатом міді в експерименті на щурах. В: Інтеграція освіти, науки та бізнесу в сучасному середовищі: зимові диспути: тези доп. ІІ Міжнар. наук.-практ. інтернет конференції; 2021 Лют 4-5. 2021;2, с. 245-247.
252. Тимчук КМ, Шаторна ВФ. Експериментальне визначення ступеню ембріотоксичності хлориду кадмію при хронічному ентеральному введенні вагітним самицям білих щурів. В: ХІ Міжнар. наук.-практ. конф. The latest information and communication technologies in education; 2023 Листоп 27-29; Флоренція, Італія. 2023, с. 94-95.
253. Тимчук КМ, Шаторна ВФ. Вплив хлориду кадмію на показники ембріонального розвитку щура в експерименті. В: Міжнар. наук.-практ. конф. Наука, освіта, технології та суспільство в ХХІ столітті: наукові ідеї та механізми реалізації; 2024 Січ 30 р.; м. Полтава, Україна. 2024, с. 40-41.



254. Руденко КМ. Зниження ступеню ембріотоксичності хлориду кадмію при комбінованому введенні з сукцинатами міді в експерименті на щурах. Вісн. пробл. біології і медицини. 2020;4(158):69-73. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-4-158-69-73
255. Руденко КМ, Коссе ВА, Трушенко О, Люлько ІВ, Топка ЕГ, Філіппов ЮО, та ін. Вплив кадмію та купруму на показники смертності в ембріогенезі щурів при внутрішньошлунковому введенні. Вісн. пробл. біології і медицини. 2021;3(161):101-5. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-3-161-101-105
256. Руденко КМ, Писаревська ІА, Жержова ТА, Черненко ГП, Євтушенко ТВ, Бойко О, та ін. Показники впливу хлориду кадмію та сукцинату міді на показники смертності в ембріогенезі білих щурів при ентеральному введенні. Вісн. пробл. біології і медицини. 2021;4(162):83-6. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-4-162-83-86
257. Tymchuk KM, Abramov SV, Kryzhanovsky DG, Fedchenko MP, Filipenko VV, Chernenko GP, et al. Embryotoxic effect of cadmium chloride and cuprum during the entire pregnancy period in white rats. Bulletin of problems biology and medicine. 2022;3(166):115-9. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-3-166-115-119
258. Tymchuk KM, Kryzhanovskyi DG, Trushenko OS, Shevchenko IF, Zherzhova TA, Davydenko IV, et al. Experimental study of copper succinate on embryoletality of cadmium chloride in white rats. Bulletin of problems biology and medicine. 2022;4(167):114-8. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-4-167-114-118
259. Shatorna VF, Tymchuk KM. Morphological changes in the structure of the small intestine wall of pregnant female rats under the influence of chronic administration of cadmium chloride and copper succinate. Bulletin of problems in biology and medicine. 2023;4(171):116-25. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-4-171-116-125
260. Руденко КМ, Шаторна ВФ, Зарічний ПБ. Ступінь ембріотоксичності хлориду кадмію при комбінованому введенні з сукцинатом міді в експерименті на щурах. В: Інтеграція освіти, науки та бізнесу в сучасному

середовищі: зимові диспути: тези доп. II Міжнар. наук.-практ. інтернет конференції; 2021 Лют 4-5. 2021;2, с. 245-247.

261. Шаторна ВФ, Срижак ОВ, Тимчук КМ. Зміни морфогенезу тонкої кишки вагітних самиць щурів при впливі хлориду кадмію та сукцинату міді. В: XII International science conference. Youth, education and science through today's challenges; 2023 Dec 04-06; Bordeaux, France. 2023, p. 38-40.

262. Шаторна ВФ, Тимчук КМ. Вплив комбінованого ввезення хлориду кадмію та сукцинату міді на показники ембріонального розвитку щура в експерименті. В: X International Scientific and Practical Conference. Trends and prospects for the development of modern education; 2023 Nov 20-22; Munich, Germany. 2023, p. 57-59.

263. Шаторна ВФ, Тимчук КМ. Визначення ступеню ембріотоксичності кадмію при комбінованому введенні з міддю впродовж всього періоду вагітності в експерименті на щурах. В: XII International science conference. Youth, education and science through today's challenges; 2023 Dec 04-06; Bordeaux, France. 2023, p. 29-32.

264. Пальчевська ТА, Лисенко ЮС, Гула ЛД, Ражик АВ. Застосування бурштинової кислоти та натрію сукцинату у фармації. В: Science, society, education: topical issues and development prospects. Abstracts of V International scientific and practical conference; Kharkiv, Ukraine; 2020 Apr 12-14. Kharkiv; 2020, p. 160-166.

265. Косінов МВ, Каплуненко ВГ, винахідники. Спосіб отримання карбоксилатів металів "нанотехнологія отримання карбоксилатів металів". Патент України № 38391. 2009 Січ 12.

266. Нефьодова ОО, Гальперін ОІ, Шаторна ВФ. Вплив цитратів церію та германію на хід ембріогенезу щура на тлі кадмієвої інтоксикації. Вісн. пробл. біології і медицини. 2019;1,1(148):273-8.

267. Нефьодова ОО, Задесенець ІІ. Вплив низьких доз кадмію цитрату та кадмію хлориду на показники ембріогенезу щурів за умов корекції цитратами цинку та селену. Вісн. пробл. біології і медицини. 2019;1(148):278-81.

268. Заячук ВМ. Показники обміну біоелементів металів при виразковій хворобі. В: Наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Бабенківські читання», присвяч. пам'яті акад. Георгія Овксентійовича Бабенка. Івано-Франківськ; 2021 Жовт 18-19. 2021, с. 20
269. Веляник ВП, Ерстенюк АМ. Порівняльний аналіз вмісту заліза, міді та цинку за умови експериментального моделювання субхронічної токсичності екстракту *trigonella foenum-graecum* у щурів. В: Наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Бабенківські читання», присвяч. пам'яті акад. Георгія Овксентійовича Бабенка. Івано-Франківськ; 2021 Жовт 18-19. 2021, с. 8.
270. Нефьодова ОО, Білишко ДВ. Експериментальне визначення впливу хлориду кадмію при ізольованому введенні та в комбінації з цитратом селену на показники ембріогенезу щурів. Вісн. пробл. біології і медицини. 2018;3(145):301-5.
271. Jacobo-Estrada T, Santoyo-Sánchez M, Thévenod F, Barbier O. Cadmium Handling, Toxicity and Molecular Targets Involved during Pregnancy: Lessons from Experimental Models. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18:136-55. DOI: 10.3390/ijms18071590
272. Слободян СО, Гутий БВ. Стан антиоксидантної системи організму щурів в умовах тривалого кадмієвого і свинцевого навантаження. Вісн. Полтав. держ. аграрної академії. 2020;1:196-201. DOI: 10.31210/visnyk2020.01.24
273. Hui-Xia Geng, Lai Wang. Cadmium: Toxic effects on placental and embryonic development. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2019;67:102-7. DOI: 10.1016/j.etap.2019.02.006
274. Апихтіна ОЛ, Козлов КП. Динаміка накопичення кадмію у внутрішніх органах щурів після тривалого введення хлориду кадмію та наночастинок сульфідів кадмію різного розміру. Мед. перспективи. 2017;22(2):4-9. DOI: 10.33573/ujoh2017.02.022
275. Гуліч МП, Ємченко НЛ, Томашевська ЛА, Каплуненко ВГ, Єрмоленко ВП, Косінов МВ, та ін.

276. Цитрат цинку, отриманий за аквананотехнологією: хімічна та біологічна характеристика (оцінка хімічної чистоти та біологічної доступності). Довкілля та здоров'я. 2011;2(57):44-9.

277. Косінов МВ, Каплуненко ВГ, винахідники. Спосіб отримання карбоксилатів металів "нанотехнологія отримання карбоксилатів металів". Патент України № 38391. 2009 Січ 12.

278. Косінов МВ, Каплуненко ВГ, винахідники. Надчистий нанокарбоксилат. Патент України № 49049. 2010 Квіт 12.

279. Шутурма ОЯ. Вплив антиоксиданту та ентеросорбенту на морфологічний стан стінки дванадцятипалої кишки за умов експериментального панкреатиту. Світ медицини та біології. 2014;1(43):159-62.

....

## ДОДАТОК А

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Shatorna V., Kononova I., Rudenko K. Investigation of the effect of cadmium and kuprum on the digestive system of living organisms (literature review) Modern Science — Moderní věda. — Praha. — Česká republika, Nemoros. 2020. No 3: 142-149.

[https://drive.google.com/file/d/1XzjOFauuej\\_aJs96BpppzOTtFNqOA\\_wc/view](https://drive.google.com/file/d/1XzjOFauuej_aJs96BpppzOTtFNqOA_wc/view)

2. Шаторна В.Ф., Руденко К.М. Визначення ступеню ембріотоксичності хлориду кадмію при ентеральному введенні впродовж всього періоду вагітності. Вісник проблем біології і медицини. 2020. 3 (157): 66-70. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-3-157-66-70 [https://vpbm.com.ua/ua/vyipusk-3-\(157\),-2020/14083](https://vpbm.com.ua/ua/vyipusk-3-(157),-2020/14083)

3. Руденко К.М. Зниження ступеню ембріотоксичності хлориду кадмію при комбінованому введенні з сукцинатами міді в експерименті на щурах. Вісник проблем біології і медицини. 2020; 4 (158): 69-73. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-4-158-69-73 [https://vpbm.com.ua/ua/vyipusk-4-\(158\)-2020/14336](https://vpbm.com.ua/ua/vyipusk-4-(158)-2020/14336)

4. Руденко К. М., Коссе В. А., Трушенко О., Люлько І. В., Топка Е. Г., Філіппов Ю. О., Алексеєнко З. К. Вплив кадмію та купруму на показники смертності в ембріогенезі щурів при внутрішньошлунковому введенні. Вісник проблем біології і медицини. 2021;3 (161): 101-105. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-3-161-101-105 [https://vpbm.com.ua/ua/issue-3-\(161\),-2021/14873](https://vpbm.com.ua/ua/issue-3-(161),-2021/14873)

5. Колосова І. І., Руденко К. М., Люлько І. В., Топка Е. Г., Коссе В. А., Філіппов Ю. А., Алексеєнко З. К. Порівняльний аналіз ефектів впливу кадмію хлориду на ембріогенез щурів на різних термінах вагітності. Вісник проблем біології і медицини. 2021;3 (161): 258-262. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-3-161-258-262 [https://vpbm.com.ua/ua/issue-3-\(161\),-2021/14937](https://vpbm.com.ua/ua/issue-3-(161),-2021/14937)

6. Руденко К. М., Писаревська І. А., Жержова Т. А., Черненко Г. П., Свтушенко Т. В., Бойко О., Мякушко В. А. Показники впливу хлориду

кадмію та сукцинату міді на показники смертності в ембріогенезі білих щурів при ентеральному введенні. Вісник проблем біології і медицини. 2021; 4 (162): 83-86. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-4-162-83-86 [https://vpbm.com.ua/ua/vipusk-4-\(162\),-2021/15005](https://vpbm.com.ua/ua/vipusk-4-(162),-2021/15005)

7. Tymchuk K. M., Abramov S. V., Kryzhanovsky D. G., Fedchenko M. P., Filipenko V. V., Chernenko G. P., Myakushko V. A. Embryotoxic effect of cadmium chloride and cuprum during the entire pregnancy period in white rats. Bulletin of problems biology and medicine. 2022;3 (166): 115-119. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-3-166-115-119 [https://vpbm.com.ua/en/vipusk-3-\(166\),-2022/2022/11/01/embr%D1%96otoksichna-d%D1%96ya-xloridu/](https://vpbm.com.ua/en/vipusk-3-(166),-2022/2022/11/01/embr%D1%96otoksichna-d%D1%96ya-xloridu/)

8. Tymchuk K. M., Kryzhanovskyi D. G., Trushenko O. S., Shevchenko I. F., Zherzhova T. A., Davydenko I. V., Konovalova O. S. Experimental study of copper succinate on embryoletality of cadmium chloride in white rats. Bulletin of problems biology and medicine. 2022; 4 (167): 114-118. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-4-167-114-118 [https://vpbm.com.ua/en/vipusk-4-\(167\),-2022/2022/12/31/eksperimentalne-dosl%D1%96dzhennya/](https://vpbm.com.ua/en/vipusk-4-(167),-2022/2022/12/31/eksperimentalne-dosl%D1%96dzhennya/)

9. Shatorna V. F., Tymchuk K. M. Dynamics of cadmium accumulation in the blood and small intestine in a chronic experiment on rats. Bulletin of problems biology and medicine. 2023;1, (168): 97-101. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-1-168-97-101 [https://vpbm.com.ua/en/vipusk-1-\(168\),-2023/2023/03/25/dinam%D1%96ka-nakopichennya-kadm%D1%96/](https://vpbm.com.ua/en/vipusk-1-(168),-2023/2023/03/25/dinam%D1%96ka-nakopichennya-kadm%D1%96/)

10. Шаторна В.Ф., Тимчук К.М. Вплив хронічного ізольованого введення хлориду кадмію на морфологічні структури стінки тонкої кишки вагітних самок щурів. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023; 4, (84): 252-256. DOI 10.31718/2077-1096.23.4.252 <https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/issue/view/21/4-2023-pdf>

11. Shatorna V. F., Tymchuk K. M. Morphological changes in the structure of the small intestine wall of pregnant female rats under the influence of chronic administration of cadmium chloride and copper succinate. Bulletin of problems in biology and medicine. 2023; 4 (171) : 116-125. DOI 10.29254/2077-

12. Шаторна В.Ф., Тимчук К.М. Хронічна дія кадмію та міді на тонку кишку ембріонів білих щурів. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2024; 24, 1 (85): 159-163. DOI 10.31718/2077–1096.24.1.159

### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації**

13. Білишко Д.В., Руденко К.М., Мальчугін Р.К. Вплив цитрату селену та цитрату германію на ембріотоксичність кадмію при комбінованому введенні у щурів. Матеріали XIX наукової конференції студентів та молодих вчених «Новини і перспективи медичної науки». 2019; 69-70.

14. Гальперін О.І., Мальчугін Р.К., Руденко К.М., Шевченко О.С. Визначення модифікуючої дії цитратів металів на ембріотоксичність солей кадмію в ембріогенезі щура. Матеріали XIX наукової конференції студентів та молодих вчених «Новини і перспективи медичної науки». 2019; 70-72.

15. Гальперін О.І., Руденко К.М., Придиус І.О., Фролова Г.М. Порівняльна характеристика ембріотоксичності низьких доз солей кадмію в експерименті у щурів Матеріали XIX наукової конференції студентів та молодих вчених «Новини і перспективи медичної науки». 2019; 68-69.

16. Руденко К.М., Шаторна В.Ф., Зарічний П.Б. Ступінь ембріотоксичності хлориду кадмію при комбінованому введенні з сукцинатом міді в експерименті на щурах. Інтеграція освіти, науки та бізнесу в сучасному середовищі: зимові диспути: тези доп. II Міжнародної науково-практичної інтернет конференції, 4-5 лютого 2021 р. 2021;2: 245-247. Integration of Education, Science and Business in Modern Environment: Winter Debates: abstracts of the 2nd International Scientific and Practical Internet Conference, February 4-5, 2021. – Dnipro, Ukraine, 2021. – P.2. – 479p. c.245-247.

17. Руденко К.М., Колосова І.І. Вплив хлориду кадмію та сукцинату міді на показники смертності в ембріогенезі білих щурів. III Міжнародна

науково-практична конференція “Topical issues of modern science, society and education”, 3-5 жовтня 2021 року Харків, Україна. С.93-97.

18. Колосова І.І., Руденко К. М., Шаторна В. Ф. Кадмій – загроза для живих організмів (огляд літератури). Perspectives of world science and education Abstracts of V International Scientific and Practical Conference Osaka, Japan 29-31 January 2020; 433-442.

19. Шаторна В.Ф., Срижак О.В., Тимчук К.М. Зміни морфогенезу тонкої кишки вагітних самиць щурів при впливі хлориду кадмію та сукцинату міді. XII International science conference “Youth, education and science through today’s challenges” – December 04-06, 2023, Bordeaux, France – С.38-40.

20. Шаторна В.Ф., Тимчук К.М. Вплив комбінованого введення хлориду кадмію та сукцинату міді на показники ембріонального розвитку щура в експерименті. X International Scientific and Practical Conference “Trends and prospects for the development of modern education” - November 20-22, 2023, Munich, Germany - С.57-59.

21. Шаторна В.Ф., Тимчук К.М. Визначення ступеню ембріотоксичності кадмію при комбінованому введенні з міддю впродовж всього періоду вагітності в експерименті на щурах. XII International science conference “Youth, education and science through today’s challenges” – December 04-06, 2023, Bordeaux, France – С.29-32.

22. Тимчук К. М., Шаторна В.Ф. Експериментальне визначення ступеню ембріотоксичності хлориду кадмію при хронічному ентеральному введенні вагітним самицям білих щурів. XI Міжнародній науково-практичній конференції «The latest information and communication technologies in education» 27-29 листопада, 2023, Флоренція, Італія, с.94-95.

23. Шаторна В.Ф., Тимчук К. М. Динаміка змін гістологічної структури тонкої кишки ембріонів щурів в експерименті за умов хронічного впливу кадмію та міді. Міжнародна науково-практична конференція



«Проблеми та перспективи розвитку науки, освіти, технологій і суспільства»  
29 листопада 2023 р. м. Кропивницький, Україна, с.24-25

24. Тимчук К. М., Шаторна В.Ф. Вплив хлориду кадмію на показники ембріонального розвитку щура в експерименті. Міжнародна науково-практична конференція «Наука, освіта, технології та суспільство в XXI столітті: наукові ідеї та механізми реалізації» 30 січня 2024 р. м.Полтава, Україна, с.40-41.

## ДОДАТОК В (АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи Тернопільського  
національного медичного університету ім.

І.Я. Горбачевського, д.мед.н., професор

Іван КЛІЩ

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції:** динаміка морфологічних змін тонкої кишки за умов хронічного впливу хлориду кадмію ізольовано та у комбінації з сукцинатом міді при ентеральному введенні (анатомо-експериментальне дослідження).

**2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Дніпровський державний медичний університет (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044 Україна); аспірант кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології Тимчук (Руденко) Катерина Миколаївна.

**3. Джерело інформації:**

1. Shatorna V. F., Tymchuk K. M. Morphological changes in the structure of the small intestine wall of pregnant female rats under the influence of chronic administration of cadmium chloride and copper succinate. Bulletin of problems in biology and medicine. 2023; 4 (171) : 116-125..

2. Шаторна В.Ф., Тимчук К.М. Вплив хронічного ізольованого введення хлориду кадмію на морфологічні структури стінки тонкої кишки вагітних самоць щурів. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023; 4, (84): 252-256.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського.

**5. Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри анатомії людини, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.

**6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань здобувачів з питань особливостей будови тонкої кишки щурів за умов впливу важких металів.

**7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри анатомії людини, протокол № 1 від 16 січня 2024 р.

**Відповідальний за впровадження:**

завідувач кафедри анатомії людини  
ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського д.мед.н.,  
професор



Ілля ГЕРАСИМЮК

## ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної та лікувальної роботи  
Вінницького національного медичного університету  
ім. М.І. Пирогова, д.мед.н., професор

Василь ПОГОРІЛИЙ

» 11 лютого 2024 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції:** визначення ступеню ембріотоксичності хлориду кадмію при ізольованому введенні та у комбінації з сукцинатом міді в період вагітності щурів (анатомо–експериментальне дослідження).

**2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Дніпровський державний медичний університет (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044); аспірант кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології Тимчук (Руденко) Катерина Миколаївна.

### 3. Джерело інформації:

1. Шаторна В.Ф., Руденко К.М. Визначення ступеню ембріотоксичності хлориду кадмію при ентеральному введенні впродовж всього періоду вагітності. Вісник проблем біології і медицини. 2020.-Випуск 3 (157).- С.66-70.
2. Руденко К.М. Зниження ступеню ембріотоксичності хлориду кадмію при комбінованому введенні з сукцинатами міді в експерименті на щурах. Вісник проблем біології і медицини. 2020.-Випуск 4 (158).- С.69-73.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

**5. Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри анатомії людини, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.

**6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань здобувачів з питань впливу важких металів на хід ембріогенезу щурів та експериментальний пошук нових потенційних біоантагоністів.

**7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри анатомії людини, протокол № 8 від 26 січня 2024 р.

### Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри анатомії людини  
ВНМУ ім. М.І. Пирогова,  
д.мед.н., професор

Віталій ТИХОЛАЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

доцент



Проректор загалу вищої освіти  
з науково-педагогічної роботи  
Буковинського державного  
медичного університету,  
**Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ**

20 24 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** Зміна ступеню ембріотоксичності ізольованого введення хлориду кадмію та у комбінації з сукцинатом міді при ентеральному введенні впродовж періоду вагітності щурів (анатомо-експериментальне дослідження).

**2. Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 9044 Україна).

Розроблювач: аспірант кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології Тимчук (Руденко) Катерина Миколаївна.

**3. Джерела інформації:**

Шаторна ВФ, Руденко КМ. Визначення ступеню ембріотоксичності хлориду кадмію при ентеральному введенні впродовж всього періоду вагітності. Вісник проблем біології і медицини. 2020;3(157):66-70.

Tymchuk KM, Kryzhanovskyi DG, Trushenko OS, Shevchenko IF, Zherzhova TA, Davydenko IV, Konovalova OS. Experimental study of copper succinate on embryoletality of cadmium chloride in white rats. Bulletin of problems biology and medicine. 2022;4(167):114-118.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Буковинський державний медичний університет, кафедра анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії.

**5. Термін впровадження:** січень 2024 року – лютий 2024 року та продовжує впроваджуватися.

**6. Форми впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії, а також у наукову роботу кафедри.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 10 від «18» грудня 2023 р.).

**Завідувач кафедри  
анатомії, клінічної анатомії  
та оперативної хірургії**

**Буковинського державного медичного університету,  
доктор медичних наук,  
професор**



**Олександр СЛОБОДЯН**

**ЗАТВЕРДЖУЮ”**

Перший проректор  
з науково-педагогічної роботи  
Полтавського державного медичного університету

професор **В.М. Дворник**

2024р.



**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**

**результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес**

1. **Пропозиція для впровадження:** динаміка ступеню ембріотоксичності ізольованого введення хлориду кадмію та у комбінації з сукцинатом міді при ентеральному введенні впродовж періоду вагітності щурів (анатомо-експериментальне дослідження).

2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044 Україна); аспірант кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології Тимчук (Руденко) Катерина Миколаївна.

**3. Джерела інформації:**

• Руденко К. М., Писаревська І. А., Жержова Т. А., Черненко Г. П., Євтушенко Т. В., Бойко О., Мякушко В. А. Показники впливу хлориду кадмію та сукцинату міді на показники смертності в ембріогенезі білих щурів при ентеральному введенні. Вісник проблем біології і медицини. 2021.-Випуск 4 (162).- С. 83-86.

• Tymchuk K. M., Abramov S. V., Kryzhanovsky D. G., Fedchenko M. P., Filipenko V. V., Chernenko G. P., Myakushko V. A. Embryotoxic effect of cadmium chloride and cuprum during the entire pregnancy period in white rats. Bulletin of problems biology and medicine. Issue 3 (166), 2022 year, 115-119.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Полтавського державного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** грудень 2023 року – січень 2024 року..

6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.

7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** підвищення якості знань здобувачів з питань визначення впливу важких металів на хід ембріогенезу в експерименті на щурах.

8. **Зауваження, пропозиції: не вносилися.**

9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 12 від «25» 01 2024 року.

**Відповідальний за впровадження:**

завідувач кафедри анатомії з

клінічною анатомією та оперативною хірургією

Полтавського державного

медичного університету

д. б. н., професор



Сергій БІЛАШ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи  
Харківського національного  
медичного університету  
проф. В.В. М'ясоєдов \*

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 р.

### АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Динаміка ступеню ембріотоксичності ізольованого введення хлориду кадмію та у комбінації з сукцинатом міді при ентеральному введенні впродовж періоду вагітності щурів» (анатоμο–експериментальне дослідження).
2. Ким і коли запропонований: Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9); аспірант кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології Тимчук (Руденко) Катерина Миколаївна, 2023 р.
3. Джерела інформації: наукові роботи у вітчизняних фахових виданнях:
  - 3.1 Руденко К. М., Коссе В. А., Трушенко О., Люлько І. В., Топка Е. Г., Філіппов Ю. О., Алексеєнко З. К. Вплив кадмію та купруму на показники смертності в ембріогенезі щурів при внутрішньошлунковому введенні. Вісник проблем біології і медицини. 2021.-Випуск 3 (161).- С.101-105.
  - 3.2 Колосова І. І., Руденко К. М., Люлько І. В., Топка Е. Г., Коссе В. А. Філіппов Ю. А., Алексеєнко З. К. Порівняльний аналіз ефектів впливу кадмію хлориду на ембріогенез щурів на різних термінах вагітності. Вісник проблем біології і медицини. 2021.-Випуск 3 (161).- С.258-262.
4. Де і коли впроваджено: кафедра анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Харківського національного медичного університету, завідувач кафедри д. мед. наук, проф. Вовк О.Ю., жовтень-грудень 2023 року.
5. Результати застосування методу за період жовтень-грудень 2023 року. Впровадження у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії, а також у наукову роботу кафедри.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання здобувачів освіти про ступень ембріотоксичності хлориду кадмію та сукцинату міді.
7. Зауваження, пропозиції – немає.  
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри (протокол 10 від «26» грудня 2023 р.)

**Відповідальний за впровадження**  
Завідувач кафедри анатомії людини  
Харківського національного  
медичного університету,  
д. мед. н., проф. Вовк О.Ю.

\_\_\_\_\_ (дата)

\_\_\_\_\_ (підпис)

«Затверджую»  
Директор ННЦ  
«Інститут біології та медицини»  
Київського національного  
університету імені Тараса Шевченка  
\_\_\_\_\_ Остапченко Л.І.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції:** динаміка морфологічних змін тонкої кишки за умов хронічного впливу хлориду кадмію ізольовано та у комбінації з сукцинатом міді при ентеральному введенні (анатомо–експериментальне дослідження).
- 2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Дніпровський державний медичний університет (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044 Україна); аспірант кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології Тимчук (Руденко) Катерина Миколаївна.
- 3. Джерело інформації:**
  1. Шаторна В.Ф., Тимчук К.М. Вплив хронічного ізольованого введення хлориду кадмію на морфологічні структури стінки тонкої кишки вагітних самиць щурів. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023; 4, (84): 252-256.
  2. Shatorna V. F., Tymchuk K. M. Morphological changes in the structure of the small intestine wall of pregnant female rats under the influence of chronic administration of cadmium chloride and copper succinate. Bulletin of problems in biology and medicine. 2023; 4 (171): 116-125.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра технологій медичної діагностики та лікування.
- 5. Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри технологій медичної діагностики та лікування, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.
- 6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань здобувачів з питань морфологічних змін тонкої кишки щурів за умов експериментального впливу важких металів.
- 7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри технологій медичної діагностики та лікування, протокол № 4 від 23 січня 2024 р.

**Відповідальний за впровадження:**

завідувач кафедри технологій медичної діагностики та лікування  
ННЦ «Інститут біології та медицини»  
КНУ імені Тараса Шевченка,  
д.мед.н., професор

Олександр МАСВСЬКИЙ