

УДК 615.099:[546.48:546.81]:616.36-092.9-07-085.243.3

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-3\(37\)-1419-1434](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-3(37)-1419-1434)

Нефьодова Олена Олександрівна доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії, Дніпровський державний медичний університет, вул. В.Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, тел.: (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-1665-9032>

Шевченко Олена Сергіївна викладач кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії, Дніпровський державний медичний університет, вул. В.Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, тел.: (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0003-4426-4393>

Шевченко Інна Володимирівна кандидат медичних наук, доцент, Дніпровський державний медичний університет, вул. В.Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, тел.: (050) 536-56-02, <https://orcid.org/0000-0001-7928-9094>

Кушнарєва Катерина Анатоліївна кандидат медичних наук, доцент, Дніпровський державний медичний університет, вул. В.Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, тел.: (067) 989-33-44, <https://orcid.org/0000-0002-6827-5313>

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО ВВЕДЕННЯ ХЛОРИДУ КАДМІЮ З СУКЦИНАТАМИ ЗАЛІЗА ТА ЦИНКУ НА МОРФОЛОГІЧНІ СТРУКТУРИ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ ТА НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЩУРІВ

Анотація. Особливості впливу сполук кадмію на організм людини і тварин є актуальним предметом експериментальних досліджень, особливо впродовж останніх десятиріч. Кадмій та його сполуки є поліорганичними токсикантами, ступінь токсичності яких залежить не лише від дози, а й від їх типу, розчинності, а також від взаємодії з іншими біологічно активними речовинами. Експериментальні дослідження проведені на білих статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar. Враховуючи специфіку поставлених задач, в даному дослідженні була проведена кількісна оцінка морфологічних показників. Для виконання гістологічного дослідження фіксовані у нейтральному формаліні кістки (стегнова кістка, нижня щелепа) поділяли на фрагменти і проводили декальцинацію в 17% розчині етилендіамін-тетраоцтової кислоти (EDTA) при рН7,5, дотримуючись співвідношення обсягу 20:1 і більше. Хронічний вплив хлоридом кадмію в дозі 2,0 мг/кг на щурів призводить до збільшення вагових показників нижньої щелепи, що було підтверджено розрахуванням показнику індексу маси нижньої щелепи.

Вплив комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатами заліза та цинку на морфогенез стегнової кістки щура довів відновлення вагових показників стегнової кістки, що було підтверджено розрахуванням показнику індексу маси стегнової кістки. Відновлювались показники товщини окістя та товщини стінки діафізу стегнової кістки. Відновлення гістологічної структури кісткової тканини під впливом комбінованого введення кадмію з сукцинатами цинку та заліза проявлялось зниженням кількості набряків остеоцитів, зниженням рівню гіпомінералізованих ділянок у порівнянні до групи ізольованого впливу кадмієм. Комбіноване введення сукцинатів заліза та цинку з хлоридом кадмію призводить до відбудови загальної архітектури хрящової тканини та щільності хондроцитів головки стегнової кістки. Комбіноване введення сукцинатів цинку та заліза з хлоридом кадмію зменшують негативний вплив на кісткову тканину нижньої щелепи щурів у порівнянні до ізольованого впливу кадмієм. Органометричні та гістоморфометричні показники нижньої щелепи за умов хронічної дії на організм комбінованого впливу хлориду кадмію з сукцинатами цинку та заліза засвідчують відновлення структурних змін хрящової тканини нижньої щелепи, які характеризуються відновленням росту досліджуваних тканин, гальмуванням резорбтивних процесів у кістковій та хрящовій тканині, нормалізацією ступеню мінералізації та архітектурної будови суглобового хряща в експерименті на щурах.

Ключові слова: кадмій, сукцинат цинку, залізо, мікроциркуляція, вплив, стегнова кістка, нижня щелепа, кісткова тканина, остеобласт, остеокласт, хрящова тканина, морфометрія, щільність, важкі метали, щури, експеримент.

Nefodova Olena Oleksandrivna Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery, Dnipro State Medical University, St. V. Vernadskyi, 9, Dnipro, 49044, tel.: (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-1665-9032>

Shevchenko Olena Sergiyivna assistant of the Department of Human Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery, Dnipro State Medical University, St. V. Vernadskyi, 9, Dnipro, 49044, tel.: (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0003-4426-4393>

Shevchenko Inna Volodymyrivna candidate of medical sciences, associate professor, Dnipro State Medical University, St. V. Vernadskyi, 9, Dnipro, 49044, tel.: (050) 536-56-02, <https://orcid.org/0000-0001-7928-9094>

Kushnaryova Kateryna Anatolyivna candidate of medical sciences, associate professor, Dnipro State Medical University, St. V. Vernadskyi, 9, Dnipro, 49044, tel.: (067) 989-33-44, <https://orcid.org/0000-0002-6827-5313>

THE EFFECT OF THE COMBINED ADMINISTRATION OF CADMIUM CHLORIDE WITH IRON AND ZINC SUCCINATE ON THE MORPHOLOGICAL STRUCTURES OF THE FEMUR BONE AND LOWER JAW OF RATS

Abstract. Peculiarities of the effect of cadmium compounds on the human body and animals are a topical subject of experimental research, especially during the last decades. Cadmium and its compounds are polyorganic toxicants, the degree of toxicity of which depends not only on the dose, but also on their type, solubility, and interaction with other biologically active substances. Experimental studies were carried out on white sexually mature male Wistar rats. Taking into account the specifics of the tasks, in this study, a quantitative assessment of morphological indicators was carried out. To perform a histological examination, bones fixed in neutral formalin (femur, lower jaw) were divided into fragments and decalcified in a 17% solution of ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) at pH 7.5, observing a volume ratio of 20:1 or more. Chronic exposure to cadmium chloride at a dose of 2.0 mg/kg in rats leads to an increase in the weight indicators of the lower jaw, which was confirmed by the calculation of the lower jaw mass index. The effect of the combined administration of cadmium chloride with iron and zinc succinates on the morphogenesis of the rat femur proved the recovery of the weight of the femur, which was confirmed by the calculation of the femur mass index. The parameters of the thickness of the periosteum and the thickness of the wall of the diaphysis of the femur were restored. Restoration of the histological structure of bone tissue under the influence of the combined administration of cadmium with zinc and iron succinates was manifested by a decrease in the number of osteocyte swellings, a decrease in the level of hypomineralized areas in comparison to the group exposed to isolated cadmium. The combined administration of iron and zinc succinates with cadmium chloride leads to the reconstruction of the general architecture of cartilage tissue and the density of chondrocytes of the femoral head. The combined administration of zinc and iron succinates with cadmium chloride reduces the negative impact on the bone tissue of the lower jaw of rats compared to isolated exposure to cadmium. Organometric and histomorphometric indicators of the lower jaw under the conditions of chronic action on the body of the combined effect of cadmium chloride with zinc and iron succinates testify to the restoration of structural changes in the cartilage tissue of the lower jaw, which are characterized by the restoration of the growth of the examined tissues, inhibition of resorptive processes in bone and cartilage tissue, normalization of the degree of mineralization and architectural structure of articular cartilage in an experiment on rats.

Keywords: cadmium, zinc succinate, iron, microcirculation, influence, femur, lower jaw, bone tissue, osteoblast, osteoclast, cartilage tissue, morphometry, density, heavy metals, rats, experiment.

Постановка проблеми. Важкі метали здатні накопичуватися на всіх рівнях екологічної піраміди, що значно посилює проблему розповсюдження і затримки їх не лише в ґрунтах, водоймищах, але і в рослинах і тваринах різних екологічних ніш [1, 2]. Вплив важких металів може призвести як до гострого отруєння, так і 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 мають виражені негативні наслідки. Кожен важкий метал або його сполуки мають свої особливості та механізми впливу на живі організми, але найбільш поширеними токсикантами у промислових регіонах у всьому світі є свинець, кадмій та їх сполуки [3, 4].

Останнім часом все більшої актуальності набувають проблеми стратегічних і тактичних підходів до поліпшення стану здоров'я населення різних країн світу, в тому числі України. Однією з найбільш важливих наукових проблем сучасності є питання про можливість і механізми регулювання рівня здоров'я населення шляхом впливу на якість середовища проживання, контамінація якого на сучасному етапі розвитку науки і техніки стала глобальним, стабільним і постійно діючим фактором [5].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Особливості впливу сполук кадмію на організм людини і тварин є актуальним предметом експериментальних досліджень, особливо впродовж останніх десятиріч. Кадмій та його сполуки є поліорганичними токсикантами, ступінь токсичності яких залежить не лише від дози, а й від їх типу, розчинності, а також від взаємодії з іншими біологічно активними речовинами. Крім цього, відповідь на дію токсиканта залежить від віку, статі та загального стану організму у цей момент [6, 7]. Виявлено і статеві відмінності в накопиченні кадмію: так, у нирках і крові жінок концентрація важкого металу вища, ніж у чоловіків, що може зумовлюватися меншим вмістом заліза в жіночому організмі, вміст кадмію та металотіонеїнів у жінок також зростає під час вагітності у плаценті, крові та сечі у самок щура рівень акумуляції кадмію в дванадцятипалій кишці збільшується майже втричі, а в печінці та нирках – у 2 рази [8].

Дослідження *in vivo* на експериментальних тваринах показали, що хронічний вплив кадмію зменшує мінералізацію тіл хребців, змінюючи їх біомеханічні властивості та роблячи їх сприйнятливішими до деформації та руйнування. Також продемонстровано, що кадмій зменшує експресію маркерів остеобластичної диференціації (Runx2, остеокальцин), білків позаклітинної кісткової матриці (колаген типу I) та ферментів, що беруть участь у процесі мінералізації (лужна фосфатаза ALP), змінюючи процес формування та мінералізації кісток. Результати досліджень забезпечили докази того, що хронічний вплив кадмію зменшує об'єм кістки та збільшує активність тартрат-резистентної кислоти фосфатази (Tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP) у субхондральному шарі великогомілкової кістки, що свідчить про індукування остеопенії посиленням резорбції кісткової тканини. При цьому спостерігалось збільшення відсотку жирового кісткового мозку, що

свідчило про кадмієву депримацію диференціювання мезенхімальних клітин до остеобластів шляхом стимулювання адипогенезу [9, 10].

Мета статті. Провести аналіз впливу комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатами заліза та цинку на морфологічні структури стегнової кістки та нижньої щелепи щурів.

Виклад основного матеріалу. Експериментальні дослідження проведені на білих статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar (розплідник «Далі-2001» місто Київ, Україна). Утримання експериментальних тварин здійснювалося відповідно до санітарно-гігієнічних норм віварію Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ), м.Дніпро: температурний режим повітря 22 ± 2 °С, вологість не менш 50%, світлий / темний цикл 12 / 12 годин, їжа та пиття *ad libitum*.

Тварини після транспортування та карантину (2 тижні) були здорові, активні, добре споживали їжу, не мали ушкоджень на шкіряних покривах та вухах. Під час утримання, експерименту та оперативного вилучення тварин з експерименту ми дотримувались усіх етичних норм поводження з лабораторними тваринами [11].

Моделювання впливу солями кадмію на організм самців і морфогенез нижньої щелепи та стегнової кістки у щурів проводили за наступним планом.

Усі дослідні тварини були нами розділені на відповідні групи: перша - контрольна – щури, яким вводили фізіологічний розчин, друга дослідна – щури, яким ізольовано вводили розчин хлориду кадмію в дозі 2,0 мг/кг, наступні – експериментальні. Обсяг введення не перевищував 0,5 мл, що не призводить до розтягування шлунку дослідного щура і не привносить побічного ефекту механічного впливу. Досліджувані розчини вводили щоденно в шлунок самцям зондуванням один раз на добу, в один і той же самий час впродовж 30 діб. Результати хронічного впливу досліджуваних чинників оцінювали на 14-ту, 20-ту і 30-ту доби дослідження, тварин виводили з експерименту способом передозування ефірним наркозом, вилучали стегнову кістку та нижню щелепу. Після вилучення стегнової кістки та нижньої щелепи проводились їх вимірювання, зважування, протоколювання. Дослідні зразки фіксували у нейтральному 10 % розчині формаліну для подальшого гістологічного та морфогістометричного дослідження.

Враховуючи специфіку поставлених задач, в даному дослідженні була проведена кількісна оцінка наступних морфологічних показників: вагові показники щура в цілому (г), $M \pm m$; вагові показники ізольованої нижньої щелепи та стегнової кістки щура (волога вага) (мг), $M \pm m$; індекс маси нижньої щелепи, стегнової кістки (%), $M \pm m$, який розраховувався нами – за формулою:

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

де ІМК – індекс маси кістки; m – маса кістки (г); M – маса щура (г).

Для виконання гістологічного дослідження фіксовані у нейтральному формаліні кістки (стегнова кістка, нижня щелепа) поділяли на фрагменти і

проводили декальцинацію в 17% розчині етилендіамінтетраоцтової кислоти (EDTA) при рН7,5, дотримуючись співвідношення обсягу 20:1 і більше. Згідно рекомендацій [12] обсяг декальцінуючого розчину кислоти більше як у 20 разів перевищував обсяг кісткових зразків з контролем температурного режиму та довготривалості процесу декальцинації. Вже декальціновані зразки кісток зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації та заливали в парафінові блоки для виготовлення гістологічних серійних зрізів, які забарвлювались оглядовими гістологічними барвниками. Відповідно до мети та завдань гістологічними дослідженнями визначались зміни в кістковій та хрящовій тканинах, а саме під мікроскопом досліджували фрагменти діяфізу та голівки стегнової кістки та виростковий відросток нижньої щелепи щура.

Для отримання цифрових зображень з подальшим обчисленням розмірів структур кісткової тканини нами використовувалася камера для світлової мікроскопії фірми ZEISS AxioCam ERc 5s з адаптером P95-C 1/2" 0,5x, приєднана до мікроскопу Primo Star компанії ZEISS. Визначення розмірів структур кістки проводили за допомогою програми ZEN 2.0, що є програмним забезпеченням для світлових мікроскопів серії Primo Star компанії ZEISS. Ми використовували програмні інструменти для вимірювання лінійних розмірів та сплайновий контур для обрахування площі структур.

Морфолого-математичний аналіз виявлених структурно-функціональних зсувів є складовою частиною комплексного морфологічного дослідження. Аналіз складається з декількох етапів, кожний з них вирішує певні специфічні задачі. Для визначення необхідного об'єму вибірки заздалегідь визначали наближене значення середньої арифметичної і середнього квадратичного відхилення:

$$x = \frac{x_{\max} + x_{\min}}{2};$$

$$s_x = \frac{x_{\max} + x_{\min}}{K},$$

де x – середня арифметична;

x_{\min} і x_{\max} – ліміти значень параметра;

s_x – середнє квадратичне відхилення;

K – коефіцієнт, що встановлюється в залежності від об'єму вибірки.

Визначення необхідного об'єму вибірки встановлювали за формулою:

$$n = \frac{t^2 s_x^2}{\Delta^2},$$

де n – чисельність вибірки;

t – нормоване відхилення, з яким пов'язаний той чи інший рівень значущості;

s_x – вибіркова дисперсія;

Δ - величина, що визначає межі довірчого інтервалу.

У тому випадку, якщо отримане в роботі статистичне розподілення відповідало нормальному розподіленню Гауса, стереологічні дані зазнавали статистичної обробки, що включала визначення наступних характеристик: \bar{x} - середня арифметична; s_x^2 - дисперсія; s_x - середнє квадратичне відхилення; C_v - коефіцієнт варіації; s_s - помилка середнього квадратичного відхилення. Для обчислення вказаних характеристик використовували стандартні формули:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i ;$$

$$s_x^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n} ;$$

$$s_x = \sqrt{s_x^2} ;$$

$$C_v = \frac{s_x}{\bar{x}} \cdot 100 ;$$

$$s_s = \frac{s_x}{\sqrt{2n}} ,$$

де n – об'єм вибірки;

x_i – варіанти вибірки.

Визначення достовірності відмінностей між вибірками проводили з урахуванням критерію t Стьюдента, що розраховувався за формулою:

$$t = \frac{\bar{M}_1 - \bar{M}_2}{\sqrt{\hat{i}_{s1}^2 + \hat{i}_{s2}^2}} ,$$

де M_1 та M_2 - середні арифметичні вибірок, що порівнюються;

m_{s1} та m_{s2} – помилки відповідних квадратичних відхилень.

Нульова гіпотеза відкидалася за умови, що критерій t Стьюдента перевищував табличні значення для відповідних ступенів свободи і 5%-го рівня значущості.

Статистичне опрацювання та аналіз результатів виконані за загально-прийнятими методиками з використанням ліцензійних програм статистичного аналізу Statistica v.6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA) та Microsoft Excel. Оцінку вірогідності статистичних досліджень проводили за допомогою t -критерію Стьюдента. Відмінності між групами вважалися достовірними при значенні $p < 0,05$.

Як і в попередніх аналізах масометричних показників, нами визначались відносні маси самої стегнової кістки до маси тварини, які є більш інформативним матеріалом для порівняння між групами комбінованого та ізолюва-

ного введення та до контрольної групи. Терміни отримання зразків відбувалися також на 14-тій, 20-тій та 30-тій добі експерименту. Аналізуючи вагові показники стегнової кістки для порівняння з групами контролю та групою ізольованого впливу хлоридом кадмію нами розраховувався індекс маси стегнової кістки (ІМК) на всіх термінах дослідження (рис.1). Як зазначалося вище, в контрольній групі на всіх трьох термінах забору зразків маса кістки збільшувалась з 14-тої доби до 30-тої. В групі ізольованого впливу хлоридом кадмію маса кістки була недостовірно нижчою за контрольні показники на всіх термінах дослідження.

Комбіноване введення хлориду кадмію з сукцинатом цинку викликало зниження вагових показників стегнової кістки на 14-ту добу експерименту, на 20-тій добі маса збільшувалась вище контролю, а на 30-ту добу знову зменшувалась як і при ізольованому впливі хлоридом кадмію. Аналогічна тенденція зміни вагових показників стегнової кістки спостерігалась і в групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом заліза. На 12-тій добі маса кістки в цій групі була найнижчою, на 20-тій добі найвищою серед усіх груп, а на 30-ту добу, тобто наприкінці експерименту максимально наближалась до контрольних показників. Зміни вагових показників демонструє розрахований індекс маси кістки, який дозволяє виявити динаміку цих змін, при цьому враховуються можливі зміни в вагових показниках самих щурів, які підлягали впливу досліджуваних речовин, тобто отримували інтоксикацію (рис. 1). Таким чином, комбіноване введення сукцинатів заліза та цинку має модифікуючу дію на остеотоксичність кадмію при їх комбінованому надходженні в організм в експериментах на щурах.

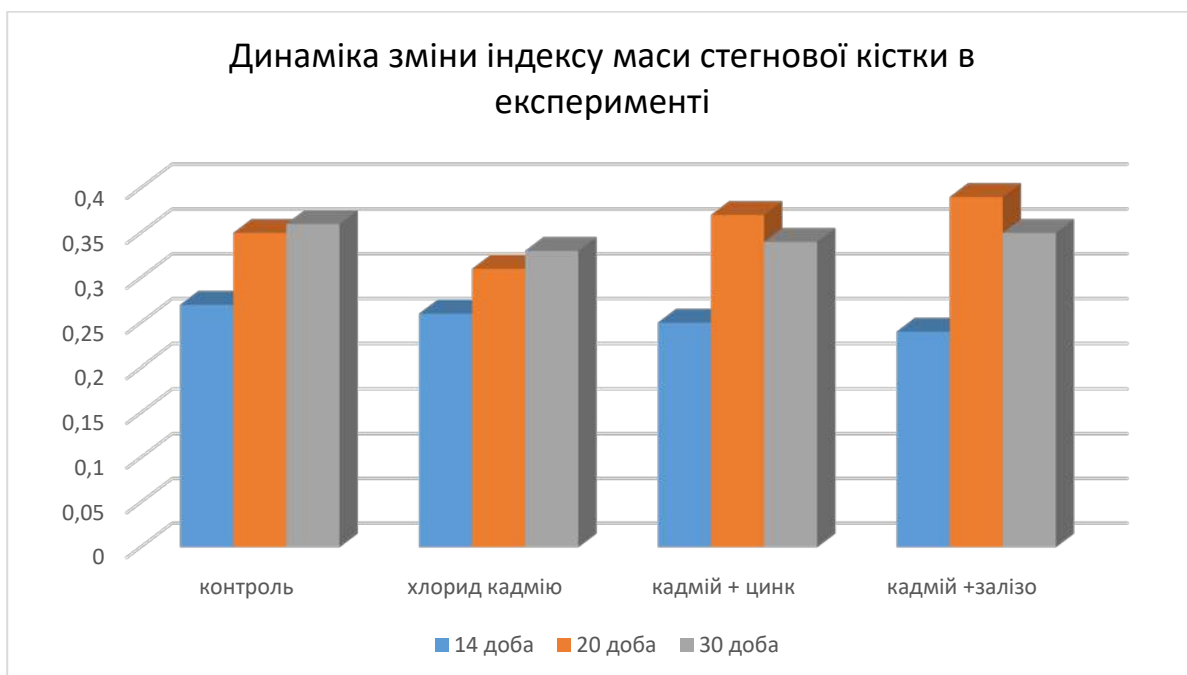


Рис. 1. Динаміка зміни показнику індексу маси стегнової кістки в усіх експериментальних групах на трьох термінах дослідження.

Гістологічне дослідження зразків стегнової кістки включало, як і в попередніх дослідженнях, аналіз кісткової тканини діяфізу та кісткової і хрящової тканини головки стегнової кістки в групах комбінованого впливу. Аналіз та порівняння структур кісткової тканини в групах комбінованого впливу сукцинатів цинку та заліза з хлоридом кадмію показали наступне (рис.2).

В кістковій тканині діяфізу стегнової кістки визначаються незначні ділянки гіпомінералізації як при комбінації кадмію з сукцинатом цинку, так і при комбінації з сукцинатом заліза. Проте, їх розміри та кількість значно менші за групу ізольованого впливу хлоридом кадмію, що свідчить про модифікуючий вплив сукцинатів на негативну дію кадмію на кісткову тканину. В групі комбінації з сукцинатом цинку не визначалось набряку остеоцитів та вогнищевих пікнотичних змін, в той час як при комбінованому введенні кадмію з сукцинатом заліза спостерігались поодинокі набряки остеоцитів.

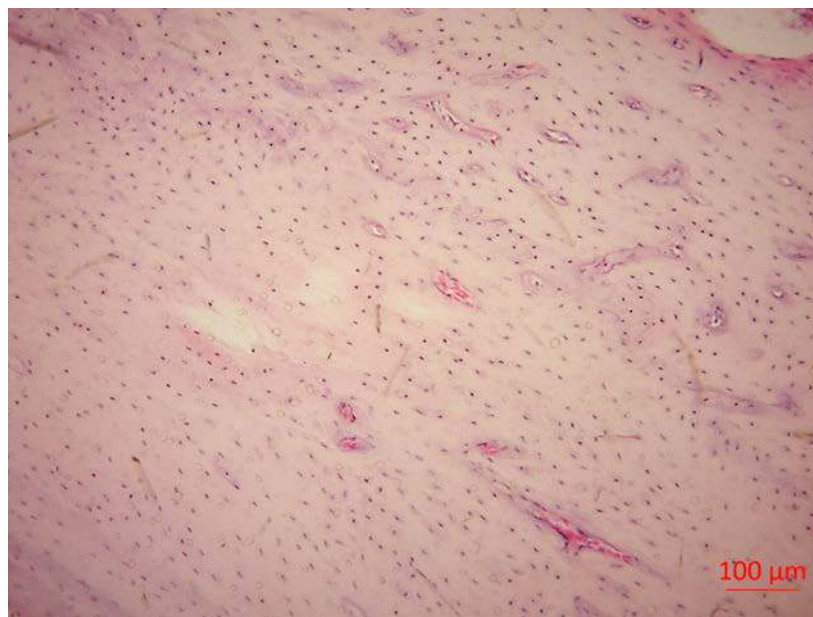


Рис. 2. Кісткова тканина діяфізу стегнової кістки щура групи комбінованого впливу хлоридом кадмію та сукцинатом заліза на 20-тій добі експерименту: зберігаються ділянки гіпомінералізованої компактної речовини. Забарвлення гематоксилін-еозином. Цифрове фото. Зб. 10 x 10.

Визначались і зміни морфометричних показників кісткової тканини діяфізу стегнової кістки: товщина окістя при ізольованому впливі кадмієм мала тенденцію до зниження на всіх термінах спостереження. В групах комбінованого впливу з сукцинатами металів даний показник мав тенденцію відновлення у бік контрольних даних. Так, в групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом заліза показник товщини окістя становив на 14-ту добу експерименту $16,851 \pm 1,412$ мкм, що було нижче за контрольні показники,

проте недостовірно вище за дані при ізольованому введенні кадмію, а на 20-тій і на 30-тій добі не мали достовірної різниці між собою та у порівнянні до групи контролю. А в групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом цинку товщина окістя знижувалась лише на початку експерименту і становила $17,451 \pm 1,832$ мкм, потім показник відновлювався до контрольних показників - $18,101 \pm 1,941$ мкм на 20-ту добу та $18,745 \pm 1,893$ мкм на 30-тій добі дослідження. Такі показники не мали достовірної різниці з контролем і свідчать про модифікуючий вплив сукцината цинку на токсичність кадмію щодо будови кісткової тканини стегнової кістки при їх одночасному надходженні в зазначених дозах в експерименті на щурах.

Посилення васкулогенезу під час експериментального впливу кадмієм та сукцинатами заліза і цинку визначалось також і в червоному кістковому мозку голівки стегнової кістки (рис. 3). Кровотворна функція червоного кісткового мозку вимагає наявності заліза для утворення еритроцитів, які синтезують необхідне для функціонування транспорту газа включення – гемоглобін. Найбільше посилення васкуляризації червоного кісткового мозку очікувано визначалось в групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом заліза.

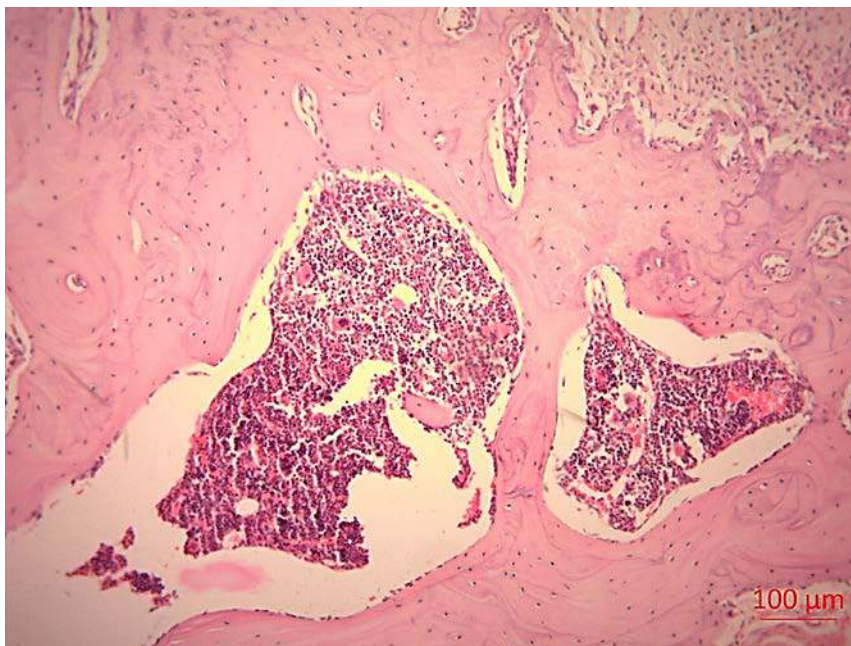


Рис. 3. Червоний кістковий мозок голівки стегнової кістки щура групи комбінованого впливу хлоридом кадмію з сукцинатом заліза на 20-тій добі експерименту: високий рівень кровонаповнення та розширення судин медулярної частини кістки. Забарвлення гематоксилін-еозином. Цифрове фото. Зб. 10 x 10.

Судини кісткової тканини мали синусоїдальні розширення, високий рівень кровонаповнення. Кістковий мозок перебуває у медулярній порожнині і у перитрабекулярних просторах. Загально відомо, що тіла хребців, кістки

таза, дистальні відділи стегнових кісток переважно складаються з трабекулярної тканини. Проте, в групах комбінованого введення майже не визначався набряк остеоцитів, який був присутній в кістковій тканині стегнової кістки при ізольованому впливі кадмієм. Втрата кальцію тканиною кістки, що виявлялась у вигляді гіпомінералізованих ділянок при впливі кадмієм, визначалась лише на 30-тій добі експерименту, тобто після довготривалого введення досліджуваних речовин і кількість та площа гіпомінералізованих ділянок була значно меншою у порівнянні до групи впливу кадмієм.

Наступним напрямком гістологічних досліджень було визначення морфологічних змін в будові хрящової тканини суглобової поверхні головки стегнової кістки в групах комбінованого введення. При ізольованому впливі хлоридом кадмію визначались ознаки реакції хрящової тканини на гіпоксичний стан суглобового хряща головки стегнової кістки у вигляді розширених судин з високим рівнем кровонаповнення. Наприкінці експерименту вплив хлориду кадмію призводив до збільшення некротизованих хондроцитів та виявлення порожніх лакун, які не містять клітин, визначався набряк хондроцитів і порушувалась і радіальна архітектура ланцюжків хондроцитів хряща з розростанням сполучної тканини. В групах комбінованого введення сукцинатів з хлоридом кадмію зазначені зміни хрящової тканини мали слабо виражений характер і на 20-ту добу експерименту майже не визначались. На 30-ту добу дослідження в хрящовій тканині головки стегнової кістки при комбінованому введенні не порушувалась загальна архітектура зональності хрящової тканини, або порушення носили поодинокий характер. В хрящовій тканині суглобового хрящу нами виявлено незначні зміни: в деяких ділянках знижена щільність хондроцитів, а прилегла новостворена кісткова тканина мала підвищену щільність остеоцитів.

Отримані дані підтверджують зниження негативного впливу хлориду кадмію на кісткову та хрящову тканину стегнової кістки при комбінованому введенні з сукцинатами заліза та цинку в хронічному експерименті на щурах.

Аналіз та порівняння масометричних показників нижньої щелепи щурів в дослідних групах комбінованого впливу проводився у порівнянні не лише до контрольної групи, а і до групи ізольованого введення хлориду кадмію. Терміни отримання зразків відбувалися як і в попередніх дослідженнях на 14-тій, 20-тій та 30-тій добі експерименту. Аналізуючи вагові показники нижньої щелепи нами розраховувався індекс маси кістки (ІМК) на всіх термінах дослідження (рис. 4). Як зазначалося вище, в контрольній групі на всіх трьох термінах забору зразків маса кістки збільшувалась з 14-тої доби до 30-тої.

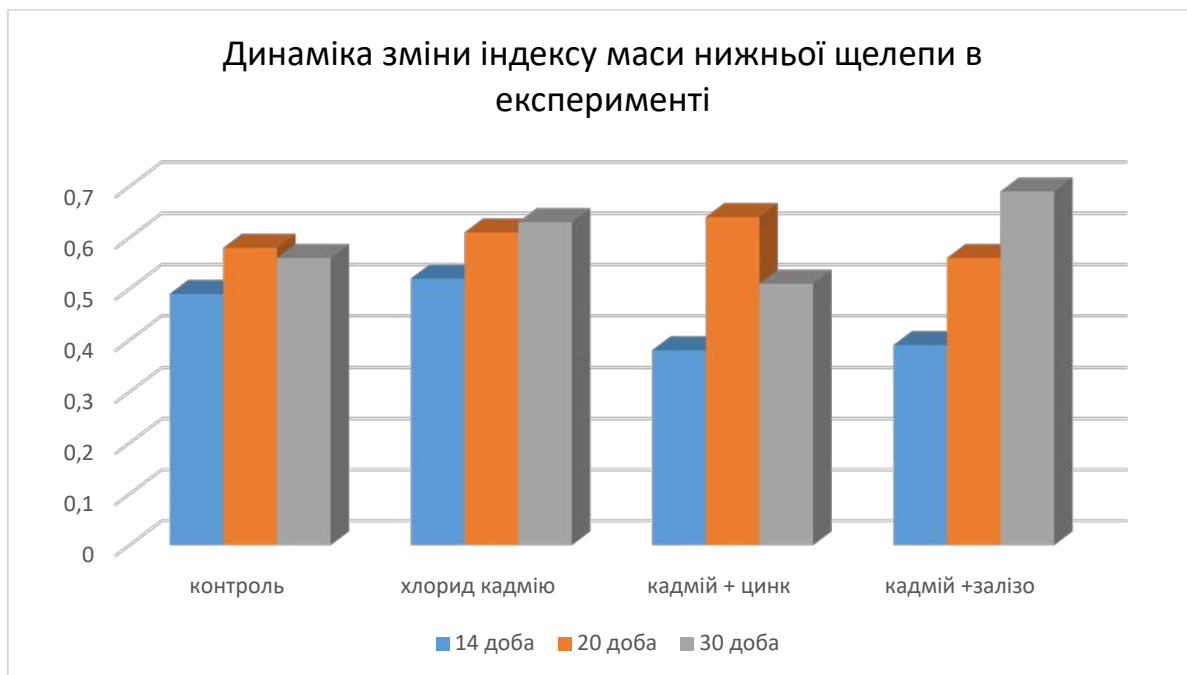


Рис. 4. Динаміка зміни показнику індексу маси нижньої щелепи в усіх експериментальних групах на трьох термінах дослідження.

В групі ізольованого впливу хлоридом кадмію маса нижньої щелепи зростала відносно контрольних показників, що продемонстрували розрахунок і порівняння ІМК. В групах комбінованого введення на 14-ту добу неочікуваними стали результати масометричних аналізів нижньої щелепи. При комбінованому введенні з хлоридом кадмію і сукцинату цинку або сукцинату заліза достовірно зменшувалась ($p \leq 0,05$) маса нижньої щелепи навіть у порівнянні до контролю. На 20-ту добу експериментального введення досліджуваних речовин маса нижньої щелепи в групах комбінації зростала по різному. В групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом цинку перевищувала контрольні показники, а в комбінації з сукцинатом заліза була недостовірно нижчою за контрольні дані, що демонструє ІМК (рис.5.7). На 30-ту добу експерименту в групі комбінованого ведення кадмію з цинком визначалось достовірно зменшення маси кістки нижньої щелепи в порівнянні і до контролю і до групи ізольованого впливу кадмієм, а в групі комбінації кадмію з сукцинатом заліза визначався найвищий показник зростання маси в експерименті (рис. 4).

Остеометричні вимірювання анатомічних структур нижньої щелепи та різця всіх груп експериментальних тварин та порівняння отриманих числових показників продемонстрували недостовірно зростання показників на всіх термінах експерименту в порівнянні до контролю. Так, максимальна довжина щелепи, висота гілки, висота тіла щелепи та висота альвеолярного відростка не мали достовірної різниці. Вимірювання та порівняння висоти різця нижньої щелепи також продемонстрували недостовірно зростання показника в усіх дослідних групах.

Таким чином, визначено модифікуючий вплив сукцинатів цинку та заліза на негативну дію хлориду кадмію на рівні аналізу масометричних даних та розрахування індексу маси кістки нижньої щелепи щурів в хронічному експерименті.

Для виконання завдань і мети експериментальної роботи, нами проводились гістологічні дослідження кісткової та хрящової тканини нижньої щелепи в групах комбінованого введення досліджуваних речовин. Як і в попередніх дослідженнях з ізольованого впливу кадмієм, нами досліджувалась також субхондральна кісткова тканина в області головки нижньої щелепи. В групах комбінації кадмію з сукцинатами субхондральна кісткова тканина поверхні головки нижньої щелепи представлена кістковими трабекулами, які мали нормальну щільність, не містили руйнувань, проте високий рівень кровонаповнення судин зберігався досить виразно.

Якщо при ізольованому впливі хлоридом кадмію відстежувалось зниження щільності кісткових трабекул в області субхондральної кістки з порушенням будови самих кісткових трабекул і набряком остеоцитів, то в групах комбінованого введення кадмію з сукцинатом заліза означені зміни проявлялись у меншому ступеню вже на 14-тій добі експерименту, а на 30-ту добу архітектура кісткової тканини за всіма досліджуваними параметрами відповідала контрольним показникам. Зберігався виразно лише високий рівень кровонаповнення судин кісткової та хрящової тканини.

Як зазначалося вище, у порожнинах і комірках кісткової тканини головки нижньої щелепи міститься червоний кістковий мозок, який є джерелом кровотворення і містить гемопоетичні острівці. Строма, як і в головці стегнової кістки складається з кісткових балок та ретикулярної тканини, в якій розташовані власні кровоносні судини та синусоїдні капіляри, що містять гемопоетичні клітини на різних стадіях диференціювання. В групах комбінованого введення кадмію з сукцинатами цинку та заліза визначались вогнища посиленої остеокластичної резорбції з наявністю великої кількості остеобластів. При збереженні дрібночарункової структури губчастої кістки, визначаються ознаки перебудови кісткових балок. Таким чином, комбіноване введення сукцинатів цинку та заліза з хлоридом кадмію зменшують негативний вплив на кісткову тканину у порівнянні до ізольованого впливу кадмієм.

Дослідження стану хрящової тканини головки нижньої щелепи в групах комбінованого введення показали наступне. Якщо ізольований вплив хлориду кадмію провокував появу невеликих ділянок без хондроцитів та неоднорідне забарвлення матриксу, що може свідчити про порушення біосинтезу макромолекул та втрату нижньою щелепою кальцію і нерівномірність осифікації. При комбінованому впливі з сукцинатами зустрічались вже на 14-ту та 20-ту добу експерименту ознаки гістоструктурних відновлень хондроцитів, зменшення порожнин резорбції, відновлення архітектури

тканини без порожніх лакун хрящової тканини. Таким чином, органометричні та гістоморфометричні показники нижньої щелепи за умов хронічної дії на організм комбінованого впливу хлориду кадмію з сукцинатами цинку та заліза засвідчують відновлення структурних змін хрящової тканини, які характеризуються відновленням росту досліджуваних тканин, гальмуванням резорбтивних процесів у кістковій та хрящовій тканині, нормалізацією мінералізації та архітектурної будови суглобового хряща в експерименті на щурах.

Висновки.

1. Вплив комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатами заліза та цинку на морфогенез стегнової кістки щура довів відновлення вагових показників стегнової кістки, що було підтверджено розрахуванням показнику індексу маси стегнової кістки. Відновлювались показники товщини окістя та товщини стінки діафізу стегнової кістки.

2. Відновлення гістологічної структури кісткової тканини під впливом комбінованого введення кадмію з сукцинатами цинку та заліза проявлялось зниженням кількості набряків остеоцитів, зниженням рівню гіпомінералізованих ділянок у порівнянні до групи ізольованого впливу кадмієм.

3. Комбіноване введення сукцинатів заліза та цинку з хлоридом кадмію призводить до відбудови загальної архітектури хрящової тканини та щільності хондроцитів головки стегнової кістки.

4. Комбіноване введення сукцинатів цинку та заліза з хлоридом кадмію зменшують негативний вплив на кісткову тканину нижньої щелепи щурів у порівнянні до ізольованого впливу кадмієм.

5. Органометричні та гістоморфометричні показники нижньої щелепи за умов хронічної дії на організм комбінованого впливу хлориду кадмію з сукцинатами цинку та заліза засвідчують відновлення структурних змін хрящової тканини нижньої щелепи, які характеризуються відновленням росту досліджуваних тканин, гальмуванням резорбтивних процесів у кістковій та хрящовій тканині, нормалізацією ступеню мінералізації та архітектурної будови суглобового хряща в експерименті на щурах.

Література:

1. Антоняк ГЛ, Бабич НО, Білецька ЛП, Панас НЄ, Жиліщич ЮВ. Кадмій в організмі людини і тварин. ii. вплив на функціональну активність органів і систем. Biol. Stud. 2010; 4(3); 125–136. DOI: <https://doi.org/10.30970/sbi.0403.110> [www.http://publications.lnu.edu.ua/journals/index.php/biology](http://publications.lnu.edu.ua/journals/index.php/biology)

2. Нефьодов О.О. Визначення впливу кадмію на показники ембріогенезу при ізольованому введенні та в комбінації з цитратами селену та германію / О.О. Нефьодов, Д.В. Білишко, К.А. Кушнар'ова, О.С. Шевченко, В.Ф. Шаторна, О.І. Кефелі-Яновська, О.Г. Козловська // Медичні перспективи. - 2020. - Т. 25, № 1. - С. 24-31.

3. Марушко ЮВ, Таринська ОЛ, Олефір Т І. Накопичення кадмію та його вплив на організм дитини. Здоров'я дитини. 2010;5 (26): 49–52.

4. Маслак Г.С., Абдул-Огли Л.В., Нефьодова О.О., Нефьодов О.О., Земляний О.А., Стрижак О.В. Вплив важких металів на морфологічні структури травної системи (огляд даних літератури) // Журнал «Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). – 2024. - №2(32). - С. 1136 – 1149.

5. 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: 704-713. doi: 10.1016/j.toxrep.2018.05.012.
6. 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
7. Nefodova O.O. Cardiogenesis changes under the impact of cadmium chloride in rat embryogenesis / O.O. Nefodova, V.F. Shatorna, O.I. Galperin, O.O. Nefodov, G.A. Yeroshenko, I.V. Tverdokhlib, V.I. Harets // *Світ медицини та біології.* – 2019. - №3 (69). – С. 209 – 213.
8. Shatorna V. F. Search of new bioantagonists of embryotoxicity of cadmium chloride in a chronic experiment on rats / Shatorna V. F., Kononova I. I., Garets V. I., Nefodova O. O., Lomyha L. L. // *Вісник проблем біології і медицини* – 2023 – Вип. 1 (168). - С. 92-96.
9. García-Mendoza D, Han B, van den Berg HJHJ, van den Brink NW. Cell-specific immune-modulation of cadmium on murine macrophages and mast cell lines in vitro. *J Appl Toxicol.* 2019;39(7):992-1001. doi: 10.1002/jat.3788.
10. Rodríguez J, Mandalunis PM. Effect of cadmium on bone tissue in growing animals. *Exp Toxicol Pathol.* 2016;68(7):391-7.
11. Доклінічні дослідження лікарських засобів; за ред. А. В. Стефанова. Київ: Авіценна, 2001 - 528 с.
12. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Грищук МІ. *Методики морфологічних досліджень.* Вінниця: Нова книга; 2016. 328 с.

References:

1. Antonyak HL, Babych NO, Bilets'ka LP, Panas NYE, Zhylishchych YUV. (2010) Kadmiy v orhanizmi lyudyny i tvaryn. ii. vplyv na funktsional'nu aktyvnist' orhaniv i system [Cadmium in the body of humans and animals. ii. influence on the functional activity of organs and systems]. *Biol. Stud*, 4(3), 125–136. [in Ukrainian].
2. Nefodov O.O., Bilyshko D.V., Kushnaryova K.A., Shevchenko O.S., Shatorna V.F. (2020). Vyznachennya vplyvu kadmiyu na pokaznyky embriohenezu pry izol'ovanomu vvedenni ta v kombinatsiyi z tsytratamy selenu ta hermaniyu [Determination of the effect of cadmium on embryogenesis indicators when administered alone and in combination with selenium and germanium citrates]. *Medical perspectives*, 25(1), 24-31. [in Ukrainian].
3. Marushko YUV, Taryns'ka OL, Olefir T I. (2010) Nakopychennya kadmiyu ta yoho vplyv na orhanizm dytyny [Accumulation of cadmium and its effect on the child's body]. *Child's health*, 5 (26), 49–52. [in Ukrainian].
4. Maslak H.S., Abdul-Ohly L.V., Nefodova O.O., Nefodov O.O., Zemlyanyy O.A. (2024) Vplyv vazhkykh metaliv na morfolohichni struktury travnoyi systemy (ohlyad danykh literatury) [The influence of heavy metals on the morphological structures of the digestive system (review of literature data)]. *Journal "Perspectives and Innovations of Science" ("Pedagogy" Series, "Psychology" Series, "Medicine" Series)*, 2(32), 1136 – 1149. [in Ukrainian].
5. Rana MN, Tangpong J, Rahman MM. (2018) Toxicodynamics of Lead, Cadmium, Mercury and Arsenic-induced kidney toxicity and treatment strategy: A mini review. *Toxicol Rep*, 5, 704-713. [in English].
6. Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. (2020) The effects of cadmium toxicity. *International j of environmental research and public health*, 17, 3782. [in English].
7. Nefodova OO, Yeroshenko GA, Zadesenets IP, Shatorna VF, Nefodov OO, Kuznetsova OV. (2019) Vplyv nyz'kykh doz kadmiyu tsytratu na kardiohenez embrioniv shchuriv [Effect of low doses of cadmium citrate on the cardiogenesis of rat embryos]. *Svit medytsyny ta biolohiyi.* 1(67), 166 - 170. [in Ukrainian]

Журнал «Перспективи та інновації науки»
(Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)
№ 3(37) 2024

8. Shatorna VF, Kononova II, Garets VI, Nefodova O.O, Lomyha LL. (2023) Search of new bioantagonists of embryotoxicity of cadmium chloride in a chronic experiment on rats. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 1(168), 92-96. [in English]

9. García-Mendoza D, Han B, van den Berg HJHJ, van den Brink NW. (2019) Cell-specific immune-modulation of cadmium on murine macrophages and mast cell lines in vitro. *J Appl Toxicol*, 39(7), 992-1001. [in English]

10. Rodríguez J, Mandalunis PM. (2016) Effect of cadmium on bone tissue in growing animals. *Exp Toxicol Pathol*, 68(7), 391-7. [in English]

11. Stefanov, A.V. (Eds.) (2001). Preclinical studies of medicines. Kyiv: Avicenna. [in Ukrainian]

12. Bagrii MM, Dibrova VA, Popadinets OG, Hryshchuk MI. (2016) *Metodyky morfolohichnykh doslidzhen` [Methods of morphological research]*. Vinnytsya: Nova knyha. [in Ukrainian]