

УДК 611.631:546.48'31:616-092.9-091.8-08(043.3/5)

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-4\(38\)-1363-1375](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-4(38)-1363-1375)

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>

Грузд Владислава Володимирівна 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/0000-0002-3630-6031>

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ АНАЛІЗ КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ ХЛОРИДУ КАДМІЮ З СУКЦИНАТАМИ ЦИНКУ ТА ЗАЛІЗА НА МОРФОГЕНЕЗ ЯЄЧКА ЩУРА

Анотація. Згідно результатам досліджень, виконаних ще на рубежі ХХ – ХХІ століття, кадмій виявляє пряму токсичну дію як на центральну, так і на периферичну ланку гормональної регуляції сперматогенезу в системі гіпофіз-гіпоталамус-сім'яники. Кадмій-асоційовані розлади функціональної активності гіпоталамо-гіпофізо-гонадальної системи у чоловіків проявляються порушенням як гормональної регуляції репродуктивної системи, так і функціонування епітеліосперматогенного шару сім'яних залоз, спричиняючи патологічні зміни і кількісного, і якісного складу сперми. Перспективним напрямком попередження та корекції проявів Cd-індукованої травми яєчка можна вважати пошук та подальше застосування біоантогоністів кадмію. Не зважаючи на підвищення масометричних показників яєчка дослідних тварин при ізольованому введенні хлориду кадмію на всіх термінах дослідження, комбіноване введення кадмію з сукцинатами цинку та заліза стримує зростання маси яєчка, що свідчить про їх модифікуючий вплив на токсичність кадмію. Обрахування та порівняння індексу маси яєчка довело, що вже з першого досліджуваного терміну експерименту комбіноване введення сукцинату заліза стримувало негативний вплив хлориду кадмію на вагові показники яєчка та самих щурів. Індекс маси яєчка на 30-ту добу експерименту в групі комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом заліза становив 0,64 (група ізольованого впливу кадмієм – 0,72). Комбіноване введення хлориду кадмію з сукцинатом цинку 314-тої доби експерименту суттєво і стабільно знижує показник індексу маси яєчка до кінця експерименту (0,54), наближаючи показник до контрольних значень (0,52). При комбінованому введенні хлориду кадмію з сукцинатами біметалів відновлювались у

напрямку до контрольних даних і показники довжини і товщини яєчка. На 30-ту добу експерименту в групі комбінованого впливу кадмію з сукцинатом заліза показник товщини капсули яєчка відновлювався до $54,12 \pm 3,44$ мкм у бік до контрольних значень ($50,24 \pm 3,87$ мкм), що було достовірно нижче за групу ізольованого введення хлориду кадмію - $59,22 \pm 3,21$ мкм. В групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом цинку товщина оболонки яєчка наприкінці експерименту не мала достовірної різниці з контролем і становила $51,47 \pm 3,19$ мкм. Таким чином, визначався позитивний вплив сукцинату заліза та сукцинату цинку на показники гістологічних структур яєчка щурів при комбінованому введенні з хлоридом кадмію. В обох групах комбінованого введення зберігалось збільшення діаметру кровоносних судин і високого рівня кровонаповнення в паренхімі яєчка щурів. Не зважаючи на зростання середніх показників діаметру сім'яних трубочок яєчка в групі ізольованого впливу хлоридом кадмію ($348,29 \pm 21,61$ мкм), при комбінованому введенні з сукцинатом заліза ($224,74 \pm 18,92$ мкм) та сукцинатом цинку ($308,13 \pm 15,41$ мкм) визначалось відновлення досліджуваних параметрів гістологічної будови яєчка у бік до контрольних показників ($301,71 \pm 15,81$ мкм). На гістологічних зрізах паренхіми яєчка в групах комбінованого введення не визначався набряк інтерстиціального простору стромы яєчка та витончення внутрішнього шару оболонки трубочки, які визначались при ізольованому впливі хлоридом кадмію в експерименті на щурах. Таким чином, експериментально доведено, що сукцинат заліза та сукцинат цинку мають модифікуючий вплив на гонадотоксичність хлориду кадмію при комбінованому введенні в зазначених дозах в експерименті на щурах. Проведений порівняльний аналіз довів, що сукцинат цинку та сукцинат заліза мають біоантагоністичні властивості щодо токсичності хлориду кадмію по впливу на стан статевої системи. Сукцинат цинку має більш виражені біоантагоністичні властивості у порівнянні до сукцинату заліза за дослідженими параметрами масометричних показників та гістологічної будови яєчок щурів в експериментальних умовах.

Ключові слова: важкі метали, кадмій, залізо, цинк, статеві залози, вплив, довкілля, експеримент, щури, статеві системи, морфометрія, корекція, яєчко, сукцинат, білкова оболонка, сперматогенез.

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>

Gruzd Vladyslava Volodymyrivna 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/0000-0002-3630-6031>

EXPERIMENTAL ANALYSIS OF THE COMBINED EFFECT OF CADMIUM CHLORIDE WITH ZINC SUCCINATE AND IRON ON THE MORPHOGENESIS OF THE RAT OVARY

Abstract. According to the results of studies carried out at the turn of the 20th and 21st centuries, cadmium has a direct toxic effect on both the central and peripheral links of the hormonal regulation of spermatogenesis in the pituitary-hypothalamus-testis system. Cadmium-associated disorders of the functional activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal system in men are manifested by a violation of both the hormonal regulation of the reproductive system and the functioning of the epitheliospermatogenic layer of the seminal glands, causing pathological changes in both the quantitative and qualitative composition of sperm. The search and subsequent use of cadmium bioantagonists can be considered a promising direction for the prevention and correction of manifestations of Cd-induced testicular injury. Despite the increase in massometric parameters of the testicles of experimental animals with the isolated introduction of cadmium chloride at all times of the study, the combined introduction of cadmium with zinc and iron succinates inhibits the growth of the testicle mass, which indicates their modifying effect on cadmium toxicity. The calculation and comparison of the testis mass index proved that already from the first studied term of the experiment, the combined administration of iron succinate restrained the negative effect of cadmium chloride on the weight indicators of the testis and the rats themselves. The testicular mass index on the 30th day of the experiment in the group of combined administration of cadmium chloride with iron succinate was 0.64 (group of isolated exposure to cadmium – 0.72). The combined administration of cadmium chloride with zinc succinate from the 14th day of the experiment significantly and stably reduces the testicle mass index until the end of the experiment (0.54), bringing the indicator closer to the control values (0.52). With the combined administration of cadmium chloride with succinates of bimetals, the parameters of the length and thickness of the testis were restored towards the control data. On the 30th day of the experiment, in the group of combined exposure to cadmium with iron succinate, the indicator of the thickness of the testicular capsule was restored to $54.12 \pm 3.44 \mu\text{m}$, in the direction of the control values ($50.24 \pm 3.87 \mu\text{m}$), which was significantly lower than the group of isolated introduction of cadmium chloride - $59.22 \pm 3.21 \mu\text{m}$. In the group of combined administration of cadmium with zinc succinate, the thickness of the testicle membrane at the end of the experiment had no significant difference from the control and was $51.47 \pm 3.19 \mu\text{m}$. Thus, the positive effect of iron succinate and zinc succinate on the indicators of the histological structures of the testis of rats when combined with cadmium chloride was determined. In both groups of combined administration, an increase in the diameter of blood vessels and a high level of blood filling in the testicular parenchyma of rats was observed. Despite the increase in the average diameter of the testicular seminiferous tubules in the group exposed to

cadmium chloride alone ($348.29 \pm 21.61 \mu\text{m}$), when combined with iron succinate ($224.74 \pm 18.92 \mu\text{m}$) and zinc succinate ($308,13 \pm 15.41 \mu\text{m}$), the restoration of the studied parameters of the histological structure of the testis to the control indicators ($301.71 \pm 15.81 \mu\text{m}$) was determined. On the histological sections of the testicular parenchyma in the groups of combined administration, swelling of the interstitial space of the testicular stroma and thinning of the inner layer of the tubule shell, which were determined during isolated exposure to cadmium chloride in the experiment on rats, were not determined. Thus, it has been experimentally proven that iron succinate and zinc succinate have a modifying effect on the gonadotoxicity of cadmium chloride when administered in the indicated doses in an experiment on rats. The conducted comparative analysis proved that zinc succinate and iron succinate have bioantagonistic properties in relation to the toxicity of cadmium chloride in terms of the effect on the state of the reproductive system. Zinc succinate has more pronounced bioantagonistic properties compared to iron succinate according to the studied parameters of massometric indicators and histological structure of testicles of rats under experimental conditions.

Keywords: heavy metals, cadmium, iron, zinc, gonads, influence, environment, experiment, rats, reproductive system, morphometry, correction, testicle, succinate, protein shell, spermatogenesis.

Постановка проблеми. Кадмій-асоційовані розлади функціональної активності гіпоталамо-гіпофізо-гонадалної системи у чоловіків проявляються порушенням як гормональної регуляції репродуктивної системи, так і функціонування епітеліосперматогенного шару сім'яних залоз, спричиняючи патологічні зміни і кількісного, і якісного складу сперми [1-3].

Результати численних ретроспективних і описових досліджень свідчать, що за останні десятиліття не лише значно знизилися показники еякуляту, але й суттєво скоротилася кількість сперматозоїдів з нормальною рухливістю і морфологією. За останні 50 років відзначено зменшення кількості сперматозоїдів і обсягу сперми в середньому на 2% в рік, а також зниження вмісту в крові основного статевого гормону чоловіків – тестостерону – в 1,5-2 рази відносно показників фізіологічної норми. У багатьох промислово розвинених країнах спостерігається неухильне зростання частоти чоловічого ідіопатичного безпліддя [4, 5], що з урахуванням паралельного збільшення ступеня забруднення навколишнього середовища свідчить про наявність тісних кореляційних зв'язків між зростанням рівня поллютантів (в т.ч. кадмію) в повітрі, ґрунтах, воді, продуктах харчування тощо та погіршенням чоловічої репродуктивної функції.

Згідно результатам досліджень, виконаних ще на рубежі ХХ – ХХІ століття, кадмій виявляє пряму токсичну дію як на центральну, так і на периферичну ланку гормональної регуляції сперматогенезу в системі гіпофіз-гіпоталамус-сім'яники [6, 7].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Натепер загально визнано, що тестикули ссавців надто чутливі до токсичного впливу кадмію, який призводить до змін біохімічної функції чоловічих статевих залоз, Cd-індукованої травми яєчка. Кадмій індукує вироблення АФК і зменшує активність антиоксидантних ферментів, викликає вакуолізацію та руйнування сперматогенного епітелію, аномальні зміни ультраструктури клітин Сертолі, тим самим створюючи передумови для порушень морфо-функціональної організації гематотестикулярного бар'єра і сперматогенезу. Кадмій порушує розвиток і функцію клітин Лейдіга, викликаючи ушкодження їх ДНК та апоптоз, а також ослаблюючи регуляцію експресії генів, пов'язаних зі стероїдогенезом, що призводить до зниження секреції тестостерону [8, 9].

Зважаючи, що ключовий механізм розвитку Cd-індукованої травми яєчка пов'язаний з продукцією активних форм кисню, всі антиоксиданти, зокрема, вітамін С, вітамін Е, селен, цинк, екстракт *Fragaria ananassa*, *Ficus religiosa*, *Paullinia cupana*, ціанідин-3-О-глюкозид, N-ацетил-L-цистеїн, сульфорафан, кверцетин та зелений чай повинні частково чи повністю усувати гонадотоксичні ефекти, опосередковані негативним впливом кадмію.

Перспективним напрямком попередження та корекції проявів Cd-індукованої травми яєчка можна вважати пошук та подальше застосування біоантагоністів кадмію. Передумовою такого припущення є результати робіт низки учених-дослідників, якими доведено модифікуючу дію сукцинату цинку, сукцинату міді, цитрату селену та германію, цитрату церію, наноконструкції йод + сірка на ембріотоксичність хлориду кадмію та модифікуючий вплив цитратів церію, германію і наноконструкції йод + сірка [10-15] на кардіотоксичність солей кадмію в експерименті.

Отже, зв'язок між накопиченням кадмію в організмі та станом репродуктивної функції чоловіків заслуговує особливої уваги, оскільки проблема чоловічого безпліддя з кожним роком набуває особливої медико-соціальної значимості у всьому світі. Накопичення токсиканта в яєчках та передміхуровій залозі проявляється порушенням як гормональної регуляції репродуктивної системи, так і функціонування епітеліосперматогенного шару сім'яних залоз, спричиняючи погіршення продукції кількості та якості сперми. Враховуючи вищевикладене, експериментальне вивчення, аналіз та оцінку спектру морфологічних змін яєчок, індукованих накопиченням кадмію, та пошук його нових біоантагоністів з метою попередження та корекції проявів Cd-індукованої травми сім'яників ми вважали актуальним та перспективним напрямком подальших досліджень.

Мета статті. Провести аналіз змін в морфологічних структурах яєчок щурів за умов комбінованого впливу хлориду кадмію з сукцинатами цинку/заліза на 14-ту, 20-ту та 30-ту добу експериментального дослідження.

Виклад основного матеріалу. Експериментальні дослідження проведені на білих статево зрілих 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 покриттях та вухах. Під час утримання, експерименту та оперативного вилучення тварин з експерименту ми дотримувались усіх етичних норм поведінки з лабораторними тваринами [16].

Моделювання впливу солями кадмію та розчинами сукцинатів металів, на організм самців і морфогенез яєчка 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 яєчка щурів. Після вилучення проводились їх вимірювання, зважування, протоколювання. Дослідні зразки фіксували у нейтральному 10 % розчині формаліну для подальшого гістологічного та морфогістометричного дослідження.

В групі комбінованого введення кадмію та сукцинату заліза нами визначались можливі потенційні біоантагоністичні характеристики заліза по відношенню до кадмію. Аналіз досліджуваних чинників в групі комбінованого впливу кадмію з сукцинатом заліза на яєчко показали наступне. Як і в групі ізольованого впливу, яєчка самців щурів групи комбінованого впливу макроскопічно мали овоїдну форму, рожевий колір, щільну оболонку з контурами судин, без видимих аномалій. Судини оболонки яєчка щурів мали високий ступінь кровонаповнення, виглядали рельєфно, мали виражений рівень звивистості. Під час оперативного вилучення у тварин групи комбінованого введення на всіх трьох термінах дослідження при зовнішньому огляді яєчок поверхня їх була гладкою, блискучою з вираженими судинами. Довжина яєчка у тварин цієї групи в середньому становила $22,04 \pm 1,3$ мм, ширина – $15,43 \pm 1,45$ мм. Такі показники перевищували контрольні, проте були нижчими за показники в групі ізольованого впливу кадмієм. Середній показник маси яєчок в групі комбінованого введення перевищував контрольні на всіх трьох термінах експерименту, проте також був нижчий за групу

ізолюваного впливу хлоридом кадмію, що ми розцінювали як модифікуючий вплив сукцинату заліза на гонадотоксичність хлориду кадмію в хронічному експерименті на щурах.

На 14-ту добу експериментального дослідження визначалось достовірне ($p=0,05$) підвищення середнього показника маси яєчка в порівнянні до контрольних даних – $1,57\pm 0,77$ г, на наступному терміні - 20-та доба показник не мав достовірної різниці з групою ізолюваного впливу хлоридом кадмію – $1,73\pm 0,45$ г. Проте на 30-ту добу середній показник маси яєчка по групі комбінованого впливу недостовірно знижувався в порівнянні до показника в групі впливу кадмієм ізолювано. Як і в попередній групі ізолюваного впливу хлоридом кадмію, в експериментальній групі комбінованого введення визначалась втрата ваги самцями щура. Обрахування індексу маси яєчка (ІМЯ) як показника співвідношення маси органу до маси щура продемонструвало наступне (рис. 1).

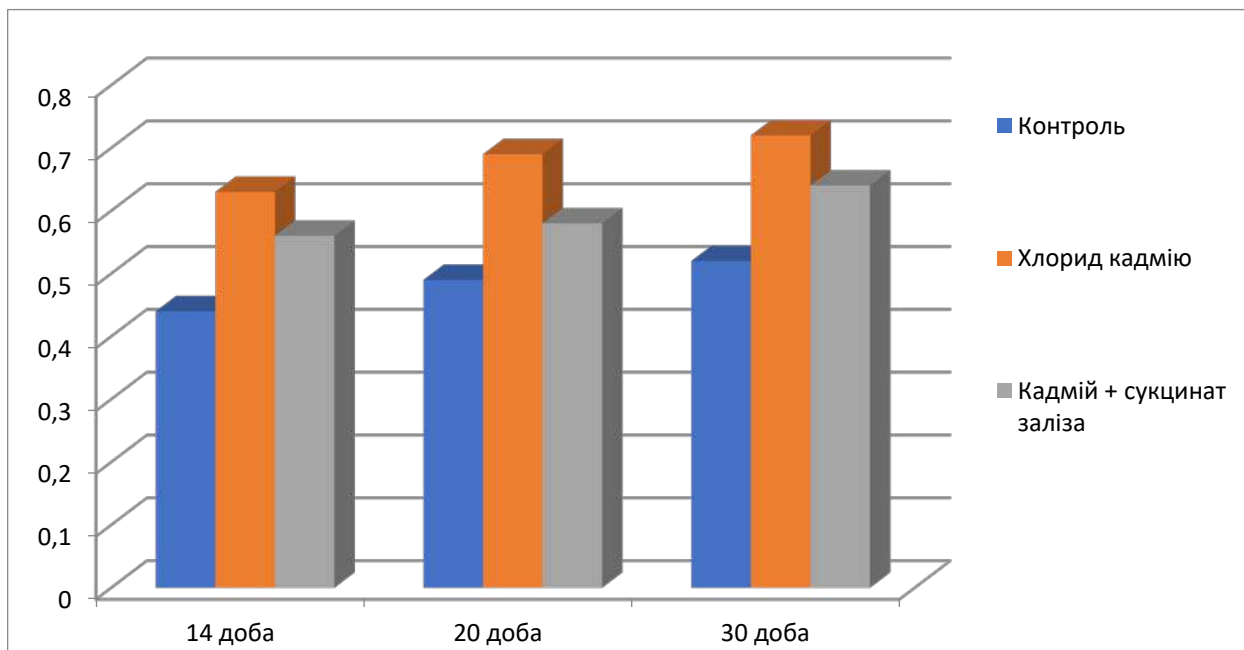


Рис. 1. Динаміка змін індексу маси яєчка дослідних тварин в контрольній групі, групі ізолюваного впливу хлориду кадмію та комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом заліза впродовж усього експерименту.

Отримані результати та їх співставлення свідчать про позитивний модифікуючий вплив сукцинату заліза на вагові показники статевих залоз та самих щурів. Вже на 14-ту добу введення сукцинату заліза з кадмієм ІМЯ дорівнював 0,61, що було достовірно вищим за контрольні показники (0,44), але нижчим за ІМЯ при впливі ізолювано хлориду кадмію (0,63). На 20-ту добу дослідження в групі комбінованого введення індекс маси яєчка недостовірно зростав відносно попереднього терміну експерименту, проте

наприкінці дослідження індекс маси яєчка становив 0,64, що було достовірно нижчим ($p=0,05$) за групу ізольованого впливу кадмієм – 0,72, але і достовірно перевищувало контрольні показники 30-тої доби експерименту (0,52). Таким чином, вже з першого досліджуваного терміну експерименту, комбіноване введення сукцинату заліза стримувало негативний вплив хлориду кадмію на вагові показники яєчка та самих щурів.

Як і при впливі хлоридом кадмію, в групі комбінованого введення спостерігалось розшарування білкової оболонки з розширенням судин, які локалізовані в ній. Прояв токсичного впливу кадмію з формуванням гіпоксичного стану яєчка, яке призводить до розшарувань білкової оболонки та розширенням судин зберігався при комбінованому впливі кадмію з сукцинатом заліза (рис. 2).

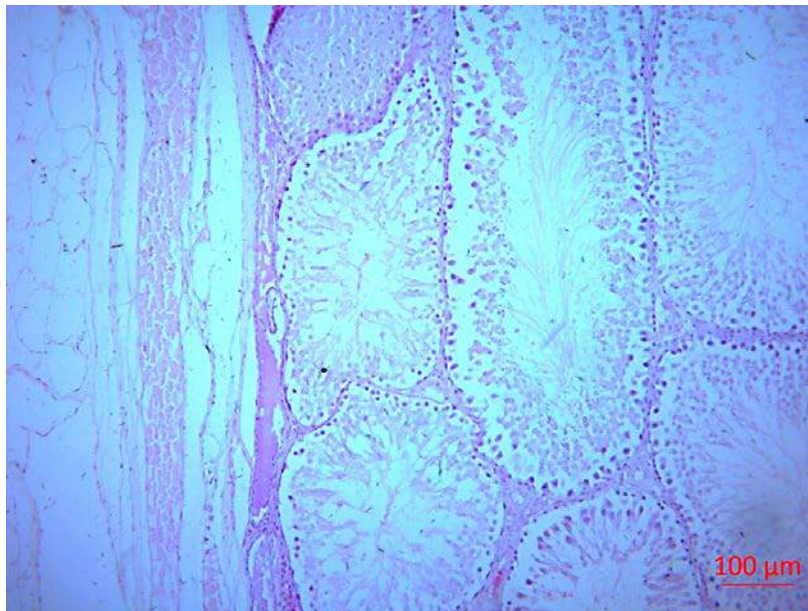


Рис. 2. Фото гістологічного зрізу яєчка щура групи комбінованого впливу хлоридом кадмію з сукцинатом заліза 20-тої доби експерименту. Білкова оболонка має ділянки розшарування. Забарвлення гематоксилін-еозином. Цифрове фото. Зб. 10 x 10.

Наступним об'єктом гістологічного дослідження в групі комбінованого введення були звивисті сім'яні каналі, які є структурно-функціональною одиницею яєчка. Вимірювання діаметру звивистих каналців та порівняння отриманих результатів з контрольною групою і групою впливу кадмієм показали наступне. На 14-ту добу експерименту при комбінованому впливі визначалось розширення діаметру до $309,44 \pm 19,46$ мкм у порівнянні до контрольних показників ($284,29 \pm 12,13$ мкм). Але в порівнянні до групи ізольованого введення кадмію на цей термін нами визначалось достовірне зменшення показнику ($p=0,05$). На 20-ту добу діаметр звивистих каналців при комбінованому впливі ($320,83 \pm 20,17$ мкм) також перевищував контрольні

дані, але не мав достовірної різниці з групою ізольованого впливу кадмієм. Наприкінці експерименту діаметр звивистих каналців в групі комбінації досліджуваних речовин становив $324,71 \pm 18,92$ мкм. Отримані дані свідчать про помірний позитивний вплив сукцинату заліза на гонадотоксичність хлориду кадмію в хронічному експерименті на щурах.

На 20-ту та 30-ту добу дослідження в зразках гістологічних препаратів не визначались гістологічні порушення будови паренхіми, які спостерігались при впливі кадмієм ізольовано, а значить не порушувались у такому ступені процеси сперматогенезу. Таким чином, отримані результати свідчать про те, що сукцинат заліза володіє біоантагоністичними властивостями щодо токсичності хлориду кадмію при їх одночасному надходженні в організм в зазначених дозах та способі введення в експериментах на щурах.

Сукцинат цинку в експерименті був обраний як мікроелемент, що відіграє важливу роль у функціонуванні організму, є потужним антиоксидантом та потрібен для росту та розвитку, статевого дозрівання.

В групі комбінованого введення кадмію та сукцинату цинку нами експериментально визначались можливі потенційні біоантагоністичні характеристики цинку по відношенню до кадмію. Аналіз досліджуваних чинників в групі комбінованого впливу кадмію з сукцинатом цинку на яєчко показали як і в попередній групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом заліза збереження високих показників індексу маси яєчка та високий ступінь кровонаповнення судин сполучнотканинної оболонки яєчка дослідних тварин.

Наступний об'єкт гістологічного дослідження в групі комбінованого введення - діаметр звивистих сім'яних каналців, як структурно-функціональної одиниці яєчка. Порівняння динаміки змін діаметру звивистих каналців яєчка в групі контролю впродовж всього терміну експерименту продемонструвало зростання цього показника. На 14-ту добу в контролі діаметр становив $284,29 \pm 12,13$ мкм, на 20-тій добі зростав до $292,31 \pm 13,48$ мкм, а наприкінці експериментального дослідження сягав $301,71 \pm 15,81$ мкм. Порівняння змін діаметру звивистих каналців яєчка між групами ізольованого введення кадмію та групою комбінації з сукцинатом цинку з контрольною групою продемонстрували наступне. На 14-ту добу експерименту при комбінованому впливі кадмію з сукцинатом цинку визначалось відновлення діаметру до $295,34 \pm 16,27$ мкм, що наближало показник в бік до контрольних показників, не зважаючи на суттєве розширення діаметру при ізольованому впливі кадмієм. В порівнянні до групи ізольованого введення кадмію на цей термін нами визначалось достовірне зменшення показнику ($p=0,05$). На 20-ту добу діаметр звивистих каналців при комбінованому впливі ($297,84 \pm 14,37$ мкм) також знижувався у порівнянні до ізольованого введення кадмію і не мав достовірної різниці з контрольними даними. Наприкінці експерименту (30-та доба) діаметр звивистих каналців в

групі комбінації досліджуваних речовин становив $308,13 \pm 15,41$ мкм, що також не мав достовірної різниці з контролем. Отримані дані свідчать про модифікуючий позитивний вплив сукцинату цинку на гонадотоксичність хлориду кадмію в хронічному експерименті на щурах (рис. 3).

В зразках гістологічних препаратів групи комбінованого впливу на всіх термінах не виявлялось набряку паренхіми яєчка, який був присутнім в групі ізольованого впливу кадмієм. Не визначалось патологічних змін і в будові звивистих трубочок яєчка: кількість та щільність сперматогоній, кількість первинних сперматоцитів як і архітектура внутрішнього шару звивистих каналців не мали достовірної різниці з контрольними зразками.

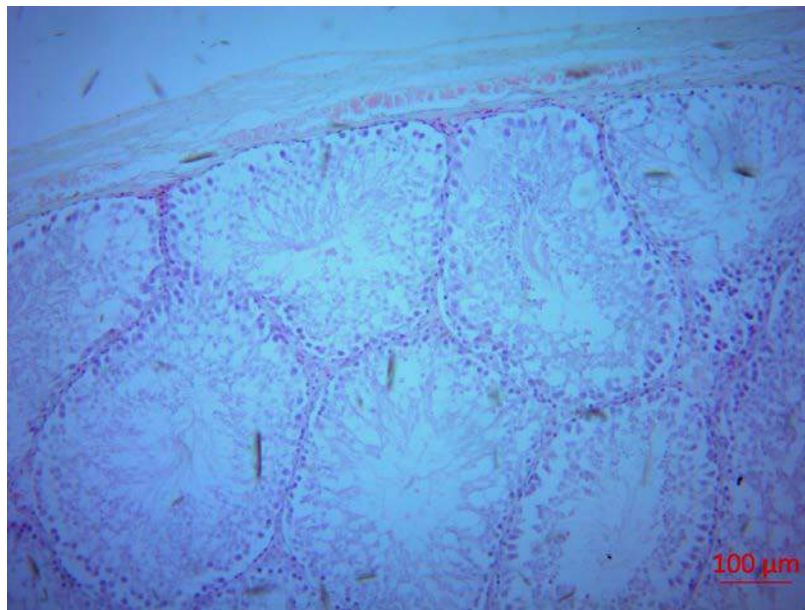


Рис. 3. Фото гістологічного зрізу яєчка щура групи комбінованого впливу впливу хлоридом кадмію з сукцинатом заліза 20-ї доби експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Цифрове фото. Зб. 10 x 10.

Таким чином, аналіз отриманих результатів та їх порівняння з групою ізольованого впливу кадмієм доводять модифікуючий вплив сукцинату цинку на гонадотоксичність кадмію при комбінованому введенні в експерименті на щурах в зазначеній дозі та способі введення в експерименті на щурах.

Висновки. Не зважаючи на підвищення масометричних показників яєчка дослідних тварин при ізольованому введенні хлориду кадмію на всіх термінах дослідження, комбіноване введення кадмію з сукцинатами цинку та заліза стримує зростання маси яєчка, що свідчить про їх модифікуючий вплив на токсичність кадмію.

Обрахування та порівняння індексу маси яєчка довело, що вже з першого досліджуваного терміну експерименту комбіноване введення сукцинату заліза стримувало негативний вплив хлориду кадмію на вагові показники яєчка та самих щурів. Індекс маси яєчка на 30-ту добу експерименту в групі

комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом заліза становив 0,64 (група ізольованого впливу кадмієм – 0,72). Комбіноване введення хлориду кадмію з сукцинатом цинку з 14-тої доби експерименту суттєво і стабільно знижує показник індексу маси яєчка до кінця експерименту (0,54), наближаючи показник до контрольних значень (0,52). При комбінованому введенні хлориду кадмію з сукцинатами біметалів відновлювались у напрямку до контрольних даних і показники довжини і товщини яєчка.

На 30-ту добу експерименту в групі комбінованого впливу кадмію з сукцинатом заліза показник товщини капсули яєчка відновлювався до $54,12 \pm 3,44$ мкм у бік до контрольних значень ($50,24 \pm 3,87$ мкм), що було достовірно нижче за групу ізольованого введення хлориду кадмію – $59,22 \pm 3,21$ мкм. В групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом цинку товщина оболонки яєчка наприкінці експерименту не мала достовірної різниці з контролем і становила $51,47 \pm 3,19$ мкм. Таким чином, визначався позитивний вплив сукцинату заліза та сукцинату цинку на показники гістологічних структур яєчка щурів при комбінованому введенні з хлоридом кадмію. В обох групах комбінованого введення зберігалось збільшення діаметру кровоносних судин і високого рівня кровонаповнення в паренхімі яєчка щурів.

Не зважаючи на зростання середніх показників діаметру сім'яних трубочок яєчка в групі ізольованого впливу хлоридом кадмію ($348,29 \pm 21,61$ мкм), при комбінованому введенні з сукцинатом заліза ($224,74 \pm 18,92$ мкм) та сукцинатом цинку ($308,13 \pm 15,41$ мкм) визначалось відновлення досліджуваних параметрів гістологічної будови яєчка у бік до контрольних показників ($301,71 \pm 15,81$ мкм). На гістологічних зрізах паренхіми яєчка в групах комбінованого введення не визначався набряк інтерстиціального простору стромы яєчка та витончення внутрішнього шару оболонки трубочки, які визначались при ізольованому впливі хлоридом кадмію в експерименті на щурах.

Таким чином, експериментально доведено, що сукцинат заліза та сукцинат цинку мають модифікуючий вплив на гонадотоксичність хлориду кадмію при комбінованому введенні в зазначених дозах в експерименті на щурах.

Проведений порівняльний аналіз довів, що сукцинат цинку та сукцинат заліза мають біоантагоністичні властивості щодо токсичності хлориду кадмію по впливу на стан статевої системи. Сукцинат цинку має більш виражені біоантагоністичні властивості у порівнянні до сукцинату заліза за дослідженими параметрами масометричних показників та гістологічної будови яєчок щурів в експериментальних умовах.

Література:

1. 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.

2. 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.
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. Irvine D.S., Twigg J.P., Gordon E.L. et al. DNA integrity in human spermatozoa: relationships with semen quality. *J Androl.* 2010;21(1):33–44.
5. Rengaraj D., Kwon W.S., Pang M.G. Effects of motor vehicle exhaust on male reproductive function and associated proteins. *J Proteome Res.* 2014;14(1):22–37. doi: 10.1021/pr500939c.
6. 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.
7. 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.
8. Akesson A, Bjellerup P, Lundh T, Lidfeldt J, Nerbrand C, Samsioe G, Skerfving S, Vahter M. Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women. *Environ Health Perspect.* 2006;114(6):830-4. doi: 10.1289/ehp.8763.
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):30112-30118. doi: 10.1007/s11356-019-06182-y.
10. Wang C, Nie G, Zhuang Y, Hu R, Wu H, Xing C, Li G, Hu G, Yang F, Zhang C. Inhibition of autophagy enhances cadmium-induced apoptosis in duck renal tubular epithelial cells. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2020;205:111188. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111188.
11. 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.
12. Chen X, Zhu G, Jin T, Lei L, Liang Y. Bone mineral density is related with previous renal dysfunction caused by cadmium exposure. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2011;32(1):46-53. doi: 10.1016/j.etap.2011.03.007.
13. Järup L, Alfvén T. Low level cadmium exposure, renal and bone effects - the OSCAR study. *Biometals.* 2004;17(5):505-9. doi: 10.1023/b:biom.0000045729.68774.a1.
14. Rodríguez J, Mandalunis PM. Effect of cadmium on bone tissue in growing animals. *Exp Toxicol Pathol.* 2016;68(7):391-7.
15. 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.
16. Доклінічні дослідження лікарських засобів; за ред. А. В. Стефанова. Київ: Авіценна, 2001 - 528 с.

References:

1. 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].
2. Lin Q, Xu S. (2020) Co-transport of heavy metals in layered saturated soil: Characteristics and simulation. *Environ Pollut.*, 261,114072 [in English].
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. Irvine D.S., Twigg J.P., Gordon E.L. (2010) DNA integrity in human spermatozoa: relationships with semen quality. *J Androl*, 21(1), 33–44. [in English].
5. Rengaraj D., Kwon W.S., Pang M.G. (2014) Effects of motor vehicle exhaust on male reproductive function and associated proteins. *J Proteome Res*, 14(1), 22–37. [in English].
6. Janaydeh M, Ismail A, Zulkifli SZ, Omar H. (2019) Toxic heavy metal (Pb and Cd) content in tobacco cigarette brands in Selangor state. *Peninsular Malaysia. Environ Monit Assess.*, 191(10), 637 [in English].
7. 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].
8. Akesson A, Bjellerup P, Lundh T, Lidfeldt J, Nerbrand C, Samsioe G, Skerfving S, Vahter M. (2006) Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women. *Environ Health Perspect*, 114(6), 830-4 [in English].
9. Jain RB. (2019) Co-exposures to toxic metals cadmium, lead, and mercury and their impact on unhealthy kidney function. *Environ Sci Pollut Res Int*, 26(29), 30112-30118 [in English].
10. Wang C, Nie G, Zhuang Y, Hu R, Wu H, Xing C, Li G, Hu G, Yang F, Zhang C. (2020) Inhibition of autophagy enhances cadmium-induced apoptosis in duck renal tubular epithelial cells. *Ecotoxicol Environ Saf*, 205, 111188 [in English].
11. Jin T, Nordberg G, Ye T, Bo M, Wang H, Zhu G, Kong Q, Bernard A. (2004) Osteoporosis and renal dysfunction in a general population exposed to cadmium in China. *Environ Res*, 96(3), 353-9 [in English].
12. 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]
13. Järup L, Alfvén T. (2004) Low level cadmium exposure, renal and bone effects - the OSCAR study. *Biometals*, 17(5), 505-9 [in English].
14. Rodríguez J, Mandalunis PM. (2016) Effect of cadmium on bone tissue in growing animals. *Exp Toxicol Pathol*, 68(7), 391-7. [in English]
15. 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]
16. Stefanov, A.V. (Eds.) (2001). *Doklinichni doslidzhennya likars'kykh zasobiv [Preclinical studies of medicines]*. Kyiv: “Avicenna” [in Ukrainian].