

**ВИЗНАЧЕННЯ СТУПЕНЮ ЕМБРІОТОКСИЧНОСТІ ХЛОРИДУ КАДМІЮ ПРИ  
ЕНТЕРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ ВПРОДОВЖ  
ВСЬОГО ПЕРІОДУ ВАГІТНОСТІ У ЩУРІВ**

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

**verashatornaya67@gmail.com**

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Експериментальне дослідження виконано у рамках науково-дослідної роботи кафедри медичної біології, фармакогнозії та ботаніки ДЗ «ДМА» «Біологічні основи морфогенезу органів та тварин під впливом мікроелементів та ультрамікроелементів в експерименті» (№ державної реєстрації 0118U006635).

**Вступ.** Станнім часом зріс інтерес у всьому світі до вивчення впливу якості середовища проживання на зростання неінфекційної патології. Відомо, що весь ряд масових захворювань людини та тварин пов'язаний з техногенними геохімічними аномаліями в навколишньому середовищі, що розвиваються на тлі імунодефіцитного стану організму [1]. При зростанні урбанізації відбувається ускладнення екологічної ситуації на транспортних магістралях, площах, зайнятих промисловими підприємствами, а також на прилеглих до них територіях. Основними джерелами надходження в організм людини хімічного фактору є харчові продукти, питна вода, атмосферне повітря. Токсична дія хімічних елементів пов'язана з їхньою всмоктуваністю у шлунково-кишковому тракті (ШКТ). Важкі метали, як і раніше, залишаються однією з пріоритетних груп забруднюючих речовин, що мають як локальне, регіональне, і глобальне поширення [2]. Токсичність важких металів залежить від концентрації, тривалості дії, температури, насиченості води киснем та багатьох інших чинників. Особливості токсичної дії важких металів полягають в універсальності їх впливу на живі організми як загальноплазматичних отрут так і здатності до утворення комплексов з компонентами клітин, амінокислот, білків та інших радикалів. Однією з головних причин цього прийнято вважати надмірний вміст в організмі мікроелементів, які надають ембріотоксичну дію. До таких речовин можна віднести кадмій, що викликає розвиток різних патологій [3].

Кадмій (Cd) – важкий метал, віднесений до другого класу небезпечності, який має тенденцію до накопичення в організмі. Отруєння Cd відбувається при потраплянні його в травну систему або інгаляційним шляхом. Великі дози кадмію можуть викликати ембріотоксичну та гонадотоксичну дію, і таким чином впливати на репродуктивну функцію. Зміни інтенсивності вільнорадикальних реакцій є в основі цитотоксичної дії Cd, перекисного окислення ліпідів з порушенням реплікації ДНК [2]. При надходженні через шлунково-кишковий тракт абсорбція важкого металу в середньому становить 5%, при цьому відзначається зміна складу кишкової флори. У літературних джерелах також є згадка і про життєву необхідність кадмію в нетоксичних концентраціях, а саме: регулюванні рівня цукру в крові, стимулюванні росту

тварин, дефіцит Cd в життєвому раціоні може викликати затримку росту та статевого дозрівання. Згідно з вимогами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), рівень надходження Cd в організм людини з усіх джерел не має перевищувати 400-500 мкг/тиждень. Головну роль в плані природного біологічного бар'єру грає епітелій кишківника, який відображає здатність організму протистояти дії різних екзотоксикантів, в тому числі кадмію. Однією з груп ризику по накопиченню Cd в організмі є діти, та у зв'язку з чим вивчення дії даного важкого металу являється дуже актуальним [4].

**Метою роботи** є вивчення ступеню ембріотоксичності кадмію хлориду впродовж всього періоду вагітності у щурів.

**Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження проведено на 32 щурах лінії Wistar (розплідник «Далі 2000» м. Київ), масою 180-300 г. Вибір щурів, як об'єкту досліджень, ґрунтується тим, що вони мають низький рівень спонтанних вад розвитку (0,02-0,85%) у порівнянні з кролями (0,74-4,2%) та мишами (0,04-15,7%). На підготовчому етапі досліджували естральний цикл самиць методом піхвових мазків, що дало можливість визначити тривалість циклу та окремих фаз, наявність чотирьох фаз циклу та ритмічність їх чергування у кожній самиці. Для подальшого дослідження можливої ембріотоксичності дії брали самок із стійким ритмом естрального циклу стадій проеструсу та еструсу, і парували з інтактними самцями за схемою 2:1. Визначення першого дня вагітності самиць визначали за наявністю сперматозоїдів у піхвових мазках. До початку експерименту тварин зважували, розраховували необхідну кількість кадмій хлориду, готували кількість розчину потрібної концентрації.

Згідно загальноприйнятим інструкціям проведення експерименту, розчин кадмій хлориду вводили самицям 2,0 мг/кг розчину внутрішньошлунково, через зонд один раз на добу, у той самий час: перша група – контроль, друга група – введення розчину кадмій хлориду. Вплив 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 кадмій хлориду, що відтворює реальну концентрацію в добових раціонах жінок, у тому числі і вагітних з промислових регіонів.

Можливу негативну дію досліджуваних речовин на ембріональний розвиток визначали за здатністю

підвищувати рівень ембріональної смертності, загальний розвиток плодів оцінювали за відповідності таблицям нормального ембріонального розвитку за Гамбургером та Гамільтоном (НН – Hamburger end Hamilton) [5].

Ембріотоксичну дію досліджуваних речовин оцінювали за наступними показниками [6]:

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

Б – 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.

Б – кількість загиблих (резорбованих) плодів.

4. Кількість плодів на 1 самку в групі (M±m).

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

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

**Результати досліджень та їх обговорення.** Вже під час оперативного вилучення ембріонів на 13-й добі ембріогенезу визначалось зменшення кількості ембріонів в матках самиць щурів (рис. 1). Матка щура має два роги, в яких відбувається імплантація та

розвиток ембріонів. 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. 1).

Середній показник кількості ембріонів в групі впливу хлоридом кадмію становив 9,25±0,72, що у 1,3 рази менше за аналогічний показник контрольних значень (12,13±0,87). Отримані результати свідчать про ембріотоксичний вплив кадмію на ембріональний розвиток.

Ембріони контрольної групи відповідали критеріям ембріонального розвитку за Гамбургером та Гамільтоном (НН) і відповідали 16 стадії. 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. 2). Масометричні показники ембріонів досліджуваного терміну також продемонстрували відставання ембріонального розвитку, яке не мало достовірної різниці з контролем. В групі впливу хлоридом кадмію середній показник маси ембріонів становив 0,78±0,02 мг, а в групі контролю – 0,81±0,02 мг.

На 19 добу ембріогенезу в експерименті продовжувалась тенденція зменшення кількості ембріонів в групі впливу хлоридом кадмію. Середній показник кількості ембріонів в контрольній групі становив 12,50±0,88, а при впливі кадмієм цей показник знижувався до 9,00±0,97 (рис. 3), тобто кількість ембріонів зменшувалась на 28%, що свідчить про ембріотоксичний вплив досліджуваного чинника.

Ембріони контрольної групи відповідали критеріям ембріонального розвитку даного терміну: розділення пальців на кінцівках, закладка вібрис, закриття очного яблука повіками. В групі впливу хлоридом кадмію визначалось 29,3% порушень ембріогенезу. Нами спостерігався випадок відсутності розвитку голови ембріона (аненцефалія), гіперемія шкіри, відставання розділення пальцевої

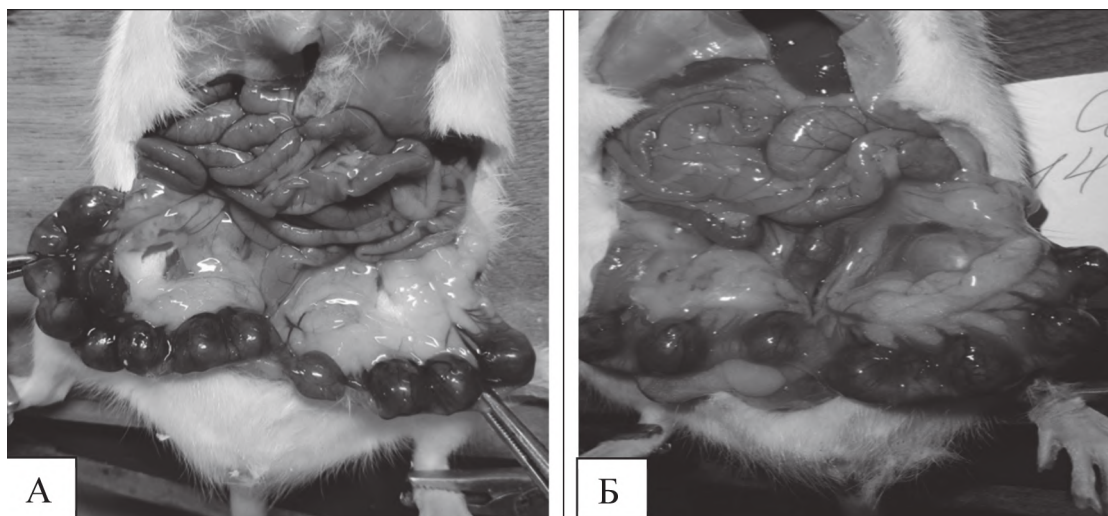


Рисунок 1 – Фото дворогої матки самиці щура з ембріонами 13-ї доби вагітності під час оперативного вилучення. А – контрольна група; Б – група впливу хлоридом кадмію. В групі впливу хлоридом кадмію добре помітно зменшення кількості ембріонів в матці.



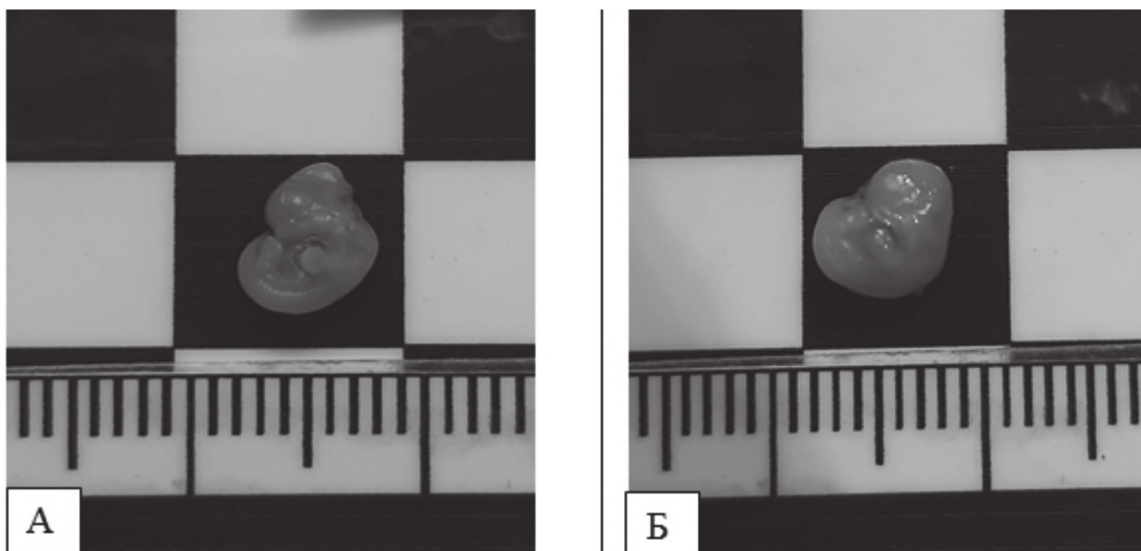


Рисунок 2 – Фото ембріонів 13-ї доби розвитку. А – контроль. Б – група впливу хлоридом кадмію. Фото зроблено на лінійці та калібрувальній поверхні для співставлення розміру: довжина стінки квадрату – 10 мм.

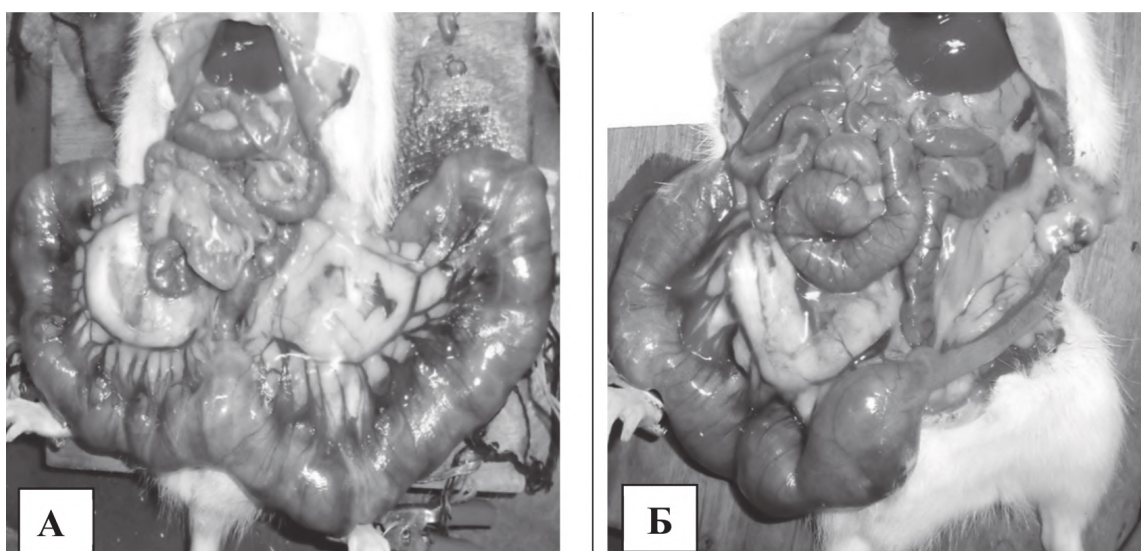


Рисунок 3 – Фото дворогої матки самиці щура з ембріонами 19-ї доби вагітності під час оперативного вилучення. А – контрольна група; Б – група впливу хлоридом кадмію. В групі впливу хлоридом кадмію добре помітно зменшення кількості ембріонів в рогах матки та їх відсутність в лівому розі.

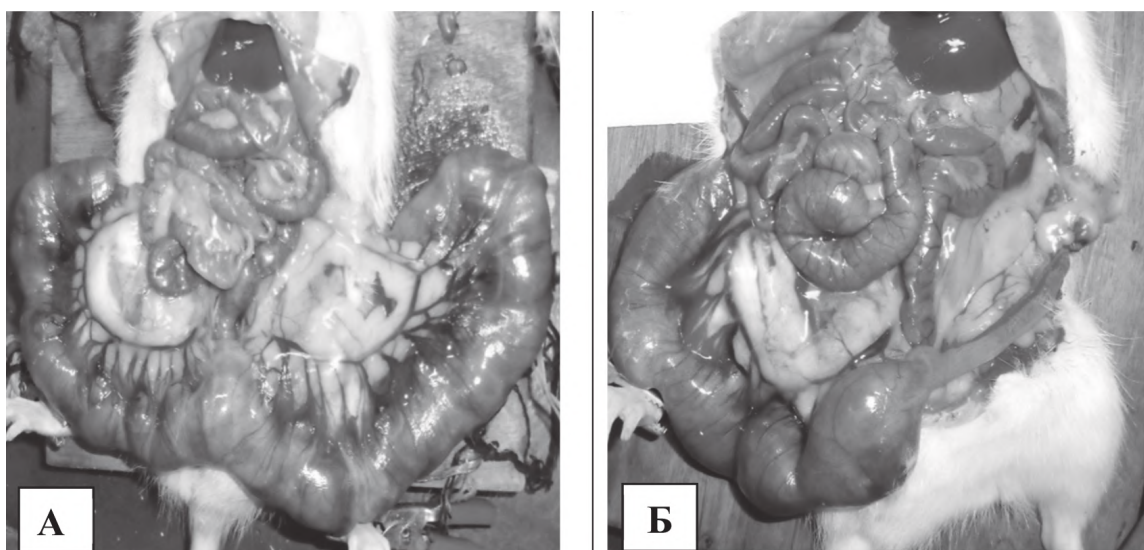


Рисунок 4 – Фото нефіксованих ембріонів 19-ї доби розвитку. А – контроль. Б – група впливу хлоридом кадмію (аненцефалія плоду). Фото зроблено на лінійці та калібрувальній поверхні для співставлення розміру: довжина стінки квадрату – 10 мм.

пластинки кінцівок, відставання масометричних показників (рис. 4).

Виконуючи поставлену задачу нами обраховувались показники загальної, доімплантаційної та післяімплантаційної ембріональної смертності. Як показали отримані результати обрахувань, в групі впливу хлоридом кадмію спостерігається високий рівень загальної ембріональної смертності як на 13-й так і на 19-й добі розвитку ембріонів (рис. 5).

Такі показники пояснюються підвищенням доімплантаційної смертності при впливі кадмієм на 13-й добі до  $0,07 \pm 0,02$  (контроль –  $0,02 \pm 0,02$ ) та на 19-ту добу –  $0,15 \pm 0,07$  проти  $0,01 \pm 0,01$  в контролі. Післяімплантаційна смертність також достовірно зростала в групі кадмієвої інтоксикації. На 13-ту добу даний показник в групі впливу кадмію становив  $0,15 \pm 0,03$  проти контролю  $0,03 \pm 0,01$ , а на 19 добу становив  $0,11 \pm 0,03$  проти контрольної групи –  $0,04 \pm 0,02$ .

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

**Висновки.** Порівняння результатів ембріотропної дії хлориду кадмію в дозі 2,0 мг/кг з показниками контрольної групи виявило його ембріотоксичність:

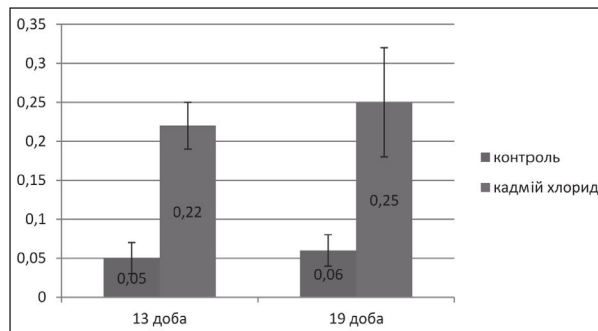


Рисунок 5 – Середні показники загальної ембріональної смертності на 13-й та 19-й добі ембріонального розвитку щурів в контрольній та експериментальній групах.

при практично однаковій кількості жовтих тіл вагітності спостерігається достовірно ( $p=0,05$ ) зниження кількості живих плодів як на 13-й добі так і на 19-й добі ембріогенезу, що відбувається за рахунок збільшення показників всіх видів ембріональної смертності.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним, на наш погляд, є подальші гістологічні дослідження органів ембріонів після опосередкованого впливу кадмієм та визначення вмісту кадмію в органах дорослих щурів і ембріонів.

## Література

- Arustamyan OM, Tkachishin VS, Aleksiychuk OYu. Vpliv spulok kadmíyu na organizm lyudini. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. 2016;7:109-14. [in Ukrainian].
- Khopta NS, Yerstenyuk AM. Metabolíchní zmíni v kístkóvi tkaníní tvarin dlya umov yeksperimental'nogo kadmíozu. Science Rise. Biologicheskaya nauka. 2018;5:31-5. [in Ukrainian].
- Peng L, Wang X, Huo X, Xu X, Lin K, Zhang J, et al. Blood cadmium burden and the risk of nasopharyngeal carcinoma: A case-control study in Chinese Chaoshan population. Environmental Science and Pollution Research. 2015;22(16):12323-31.
- Montes S, Juárez-Rebollar D, Nava-Ruiz C, Garcia-Sánchez A, Heras-Romero Y, Rios C, et al. Immunohistochemical Study of Nrf2-Antioxidant Response Element as Indicator of Oxidative Stress Induced by Cadmium in Developing Rats. Oxid Med Cell Longev [Internet]. 2015 [cited 2018 July 17];2015. 9 p. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2015/570650/cta/> DOI: 10.1155/2015/570650.
- Lynch S, Horgan K, White B, Walls D. Selenium source impacts protection of porcine jejunal epithelial cells from cadmium-induced DNA damage, with maximum protection exhibited with yeast-derived selenium compounds. Biol. Trace Elem. Res. 2017;176(2):311-20.
- Tania Jacobo-Estrada, Mitzí Santoyo-Sánchez, Frank Thévenod, Olivier Barbier. Cadmium Handling, Toxicity and Molecular Targets Involved during Pregnancy: Lessons from Experimental Models. International Journal of Molecular Sciences. 2017;18:136-55.

## ВИЗНАЧЕННЯ СТУПЕНЮ ЕМБРИОТОКСИЧНОСТІ ХЛОРИДУ КАДМІЮ ПРИ ЕНТЕРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ ВПРОДОВЖ ВСЬОГО ПЕРІОДУ ВАГІТНОСТІ У ЩУРІВ

Шаторна В. Ф., Руденко К. М.

**Резюме.** Надмірний вміст в організмі важких металів має виражену ембріотоксичну дію. Метою роботи є вивчення ступеню ембріотоксичності хлориду кадмію при впливі впродовж всього періоду вагітності у щурів. 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 достовірно ( $p=0,05$ ) зниження кількості живих плодів як на 13-й добі так і на 19-й добі ембріогенезу, що відбувається за рахунок збільшення показників всіх видів ембріональної смертності.

**Ключові слова:** кадмій, ембріон щура, ембріотоксичність.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ЭМБРИОТОКСИЧНОСТИ ХЛОРИДА КАДМИЯ ПРИ ЭНТЕРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ В ТЕЧЕНИЕ ВСЕГО ПЕРИОДА БЕРЕМЕННОСТИ У КРЫС

Шаторная В. Ф., Руденко Е. Н.

**Резюме.** Избыточное содержание в организме тяжелых металлов обладает выраженным эмбриотоксическим действием. Целью работы является изучение степени эмбриотоксичности хлорида кадмия при воздействии в течение всего периода беременности у крыс. Сравнение результатов эмбриотропного действия хлорида кадмия в дозе 2,0 мг/кг с показателями контрольной группы выявило его эмбриотоксичность: при практически одинаковом количестве желтых тел беременности наблюдается достоверное ( $p=0,05$ ) снижение количества живых плодов как на 13-е сутки так и на 19-е сутки эмбриогенеза, что происходит за счет увеличения показателей всех видов эмбриональной смертности.

**Ключевые слова:** кадмий, эмбрион крысы, эмбриотоксичность.

## DETERMINATION OF THE DEGREE OF EMBRYOTOXICITY OF CADMIUM CHLORIDE BY ENTERAL ADMINISTRATION THROUGHOUT PREGNANCY IN RATS

Shatorna V. F., Rudenko K. M.

**Abstract.** With the growth of urbanization there is a complication of the ecological situation on high ways, area occupied by industrial enterprises, as well as in adjacent areas. Heavy metals remains one of the priority groups of pollutants, having both local, regional and global distribution. The main sources of chemical factors in the human body are food, drinking water, air. The toxic effects of chemical elements are related to their absorption in the gastrointestinal tract. Heavy metals remain one of the priority groups of pollutants, having both local, regional and global distribution. The toxicity of heavy metals depends on the concentration, duration of action, temperature, oxygen saturation of water and many other factors.

*The aim* of the experimental study was to investigate the degree of embryotoxicity of cadmium chloride when exposed throughout the gestation period in rats.

*Object and methods of research.* The study was performed on 32 Wistar rats, weighing 180-300 g. At the preparatory stage, the estrous cycle of females was examined by vaginal swabs, which made it possible to obtain females with a dated gestational age. The solution of cadmium chloride was administered to females at a dose of 2.0 mg/kg intragastrically, through a tube once a day, at the same time: the first group – control, the second group – the introduction of a solution of cadmium chloride. The solution of female rats was exposed daily from the 1st to the 19th day of pregnancy. The possible adverse effects of cadmium on embryonic development were determined by the ability to increase embryonic mortality, overall fetal development was assessed according to the tables of normal embryonic development according to Hamburger and Hamilton (HH). To determine the degree of embryotoxicity, the indicators of total, preimplantation and postimplantation embryonic mortality were calculated. The obtained results were processed by the method of variation statistics. The probability of statistical studies was assessed using Student's t-test. The obtained results indicate the embryotoxic effect of cadmium on embryonic development. The average number of embryos in the group exposed to cadmium chloride is 1.3 times less than the same indicator control values. The embryos of the control group met the criteria of embryonic development according to Hamburger and Hamilton (HH). Studies of removed embryos of the 13th day of development of the cadmium group showed a 28.5% lag in the formation of external criteria of embryogenesis, namely: torsion and flexion disorders, lag in the formation of somites. Performing this task, we calculated the indicators of total, preimplantation and postimplantation embryonic mortality.

According to the results of the calculations, in the group exposed to cadmium chloride there is a high level of overall embryonic mortality on both the 13th and 19th days of embryonic development. There was an increase in preimplantation mortality when exposed to cadmium on the 13th day to  $0.07 \pm 0.02$  (control –  $0.02 \pm 0.02$ ) and on the 19th day –  $0.15 \pm 0.07$  vs.  $0.01 \pm 0.01$  in control. Post-implantation mortality also increased significantly in the group of cadmium intoxication. On the 13th day, this figure in the group of cadmium exposure was  $0.15 \pm 0.03$  against the control of  $0.03 \pm 0.01$ , and on the 19th day was  $0.11 \pm 0.03$  against the control groups –  $0.04 \pm 0.02$ . Accordingly, the analysis of the obtained results proved the high level of embryo toxicity of cadmium chloride at enteral administration at a dose of 2.0 mg/kg in an experiment on rats.

**Key words:** cadmium, rat embryo, embryotoxicity.

Рецензент – проф. Небесна З. М.  
Стаття надійшла 12.08.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2020-3-157-70-75

УДК 634.737:581.44: 547.56:581. 543

Яворська Н. Й., Воробець Н. М.

## ВМІСТ ПОЛІФЕНОЛІВ ТА ФЛАВОНОЇДІВ У ПАГОНАХ ЛОХИНИ ВИСОКОРОСЛОЇ ПРОТЯГОМ ВЕГЕТАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (м. Львів)

vorobetsnatalia@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи за темою: «Синтез та перетворення нових фізіологічно активних речовин – похідних неконденсованих і конденсованих сульфур- та нітрогеновмісних гетероциклічних систем, з використанням методів моделювання, вивчення фізико-хімічних властивостей та проведення фармакологічного скринінгу одержаних сполук, дослідження різних видів дикорослих та культивованих рослин західного регіону України з метою одержання нових лікарських засобів, розробка технології лікарських засобів нових складів та опрацювання сучасних методик фармацевтичного та токсикологічного аналізу» (№ державної реєстрації 0116U 004500).

**Вступ.** Види роду *Vaccinium* (родини Ericaceae) – це багаторічники, які широко розповсюджені у при-

роді, є компонентами природних ланцюгів живлення та разом із селекційно створеними сортами є важливими комерційними об'єктами у якості їстівних (головним чином, плоди) та лікарської рослинної сировини (ЛРС). Від початку 20-го століття і до теперішнього часу було створено декілька сотень сортів виду Лохина високоросла (*Vaccinium corymbosum* L.), які відрізняються термінами проходження фізіологічних фаз, а відтак, термінами цвітіння, дозрівання плодів, входження в фазу зимового спокою тощо. Мало дослідженими залишаються закономірності та рівні накопичення біологічно активних речовин (БАР), зокрема поліфенолів та флавоноїдів у вегетативних частинах різних сортів *V. corymbosum*. Між тим, поліфеноли, а серед них група флавоноїдів, є найпоширенішими антиоксидантами в раціоні людини, терапевтична активність яких доведена науковими досліджен-