

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЯНУШКЕВИЧ КОСТЯНТИН СЕРГІЙОВИЧ

УДК:611.36:616-091.8-092.9:[54-38:546.81+546.48]:[549.892.1:54-32]:546.72:
546.47

ДИСЕРТАЦІЯ
МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ ЩУРА ПРИ ІЗОЛЬОВАНОМУ
ВПЛИВІ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЇ З
СУКЦИНАТАМИ ЗАЛІЗА ТА ЦИНКУ

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії
галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»
спеціальність – 222 «Медицина»

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

_____ Костянтин ЯНУШКЕВИЧ

Науковий керівник – Нефьодова Олена Олександрівна, доктор медичних
наук, професор

Дніпро – 2024

АНОТАЦІЯ

Янушкевич К. С. «Морфологічні зміни печінки щура при ізольованому впливі солей важких металів та їх комбінації з сукцинатами заліза та цинку» (анатоמו-експериментальне дослідження) — кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з медицини ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, м. Дніпро, 2024.

Дисертація є завершеною кваліфікаційною науковою роботою, виконаною на сучасному методичному рівні, в якій вирішено актуальне наукове завдання - визначення хронічного впливу ацетату свинцю та хлориду кадмію на структурно-функціональну організацію печінки щурів, визначення взаємозв'язку між рівнем накопичення свинцю/кадмію, біохімічними показниками активності печінкових ферментів та морфологічними змінами печінки за умов ізольованого введення важких металів, та комбінованого впливу свинцю/кадмію з сукцинатом цинку або заліза для виявлення потенційних біоантагоністичних властивостей есенціальних мікроелементів у формі сукцинатів щодо гепатотоксичної дії ксенобіотиків.

Експериментальне дослідження проведено на лабораторних дорослих щурах, хронічне введення досліджуваних чинників проводили самцям внутрішньошлунково щоденно впродовж 30-ти днів. Морфологічним матеріалом дослідження були печінки щурів на 15-ту і 30-ту добу експерименту. Застосування морфо метричних, гістологічних, біохімічних та статистичних методів дозволило дослідити зміни морфогенезу печінки після впливу розчинів хлориду кадмію/ацетату свинцю при ізольованому введенні та при комбінованому введенні хлориду кадмію в дозі 2,0 мг/кг, або ацетату свинцю в дозі 12,0 мг/кг з сукцинатом цинку (5 мг/кг), або сукцинатом заліза (10 мг/кг). Визначення і порівняння рівня накопичення кадмію та свинцю проводилось з використанням методу поліелементного аналізу з атомною

емісією на двох термінах, що дозволило виявити динаміку змін накопичення важких металів печінкою дослідних тварин.

Використання поліелементного аналізу продемонструвало, що вміст кадмію та свинцю в печінці щурів змінювався як в групах інтоксикації ізольовано хлоридом кадмію/ ацетатом свинцю, так і в групах комбінованого введення важких металів з сукцинатами цинку або заліза. Експериментально доведено, що ізольоване хронічне введення хлориду кадмію підвищувало рівень накопичення кадмію в печінці щура на обох досліджуваних термінах: у 55 разів на 15-ту добу та у 67 разів на 30-ту добу експерименту відносно до контрольних показників кожного терміну. У групах комбінованого введення кадмію з сукцинатами металів визначалась тенденція до зниження вмісту кадмію в печінці, тобто сукцинати цинку та заліза мали модифікуючий вплив на накопичення кадмію в експерименті на щурах. Найбільш виражені біоантагоністичні характеристики продемонстрував сукцинат заліза.

Ізольоване введення ацетату свинцю призводило до накопичення печінкою щурів свинцю більше у 8,7 разів на 15-ту добу та у 11,3 рази на 30-ту добу дослідження в порівнянні до контролю. У групах комбінованого введення сукцинатів цинку та заліза з ацетатом свинцю визначалось достовірне зниження рівня накопичення свинцю печінкою. У групі комбінованого впливу з сукцинатом цинку отримані показники свідчать, що він виступає біоантагоністом свинцю в хронічному експерименті в зазначених дозах та способі введення.

Аналіз вагових показників печінки в групах введення ацетату свинцю продемонстрував, що ізольований вплив свинцем призводив до достовірного зростання маси печінки тварин на обох термінах дослідження, а в групах комбінованого введення даний параметр зменшувався у порівнянні до групи ізольованого впливу, що відбивалось на розрахунках індексу маси печінки. Комбіноване введення сукцинату цинку з ацетатом свинцю мало більш виражену біоантагоністичну дію у порівнянні до сукцинату заліза, що

корелює з рівнем накопичення свинцю печінкою в даних групах дослідних тварин.

Експериментально визначено, що ізольоване хронічне введення хлориду кадмію збільшує вагові показники печінки порівняно з контрольною групою, а в групах комбінованого впливу кадмію з сукцинатами цинку та заліза виявлено модифікуючий вплив сукцинатів на вагові показники печінки в експерименті на щурах. За отриманими даними, більш виражену біоантагоністичну дію щодо впливу на вагові показники печінки при дії хлориду кадмію проявляв сукцинат заліза. Отримані дані повністю корелюють з рівнем накопичення кадмію печінкою.

Визначено спектр порушень морфологічної будови печінки за умов хронічного впливу хлоридом кадмію, які проявлялись достовірним збільшенням товщини капсули печінки, збільшенням діаметру судин з локальними крововиливами в паренхіму органу (на 30-ту добу експерименту), збільшенням кількості сполучнотканинних елементів та ущільненням паренхіми. Комбіноване введення сукцинату заліза з кадмієм відновлює зазначені показники, а результати експерименту доводять, що сукцинат заліза є біоантагоністом хлориду кадмію.

Експериментально доведено, що ізольоване введення ацетату свинцю призводить до достовірного збільшення діаметру центральної часточкової вени паренхіми печінки та порушення ангіоархітекtonіки, яке визначається стазом, сладжем еритроцитів та крововиливами в паренхіму печінки, збільшенням середнього значення довжини порталльної часточки та розширенням капсули печінки. Модифікуючий вплив сукцинату цинку на гепатотоксичність ацетату свинцю визначався у відновленні товщини капсули печінки, зменшенні негативного впливу на судинну систему, зниженні ступеня кровонаповнення судин паренхіми печінки. Таким чином, сукцинат цинку має виражені біоантагоністичні властивості щодо токсичності ацетату свинцю.

Аналіз та порівняння результатів біохімічного дослідження крові продемонстрував, що ізольоване введення розчину ацетату свинцю вже з 15-тої доби експерименту підвищує в крові рівень аланінамінотрансферази, що супроводжується зниженням коефіцієнту де Рітіса. Порівняння рівня амінотрансфераз в крові показало, що при комбінованому впливі ацетату свинцю з сукцинатом цинку на обох термінах дослідження коефіцієнт де Рітіса не мав достовірної різниці з контролем, що свідчить про протекторну дію сукцинату цинку щодо негативного токсичного впливу ацетату свинцю.

Хронічне ізольоване введення дорослим самцям щурів хлориду кадмію призводить до підвищення активності аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази в крові самців щура в порівнянні до контрольної групи на обох термінах дослідження, що підтверджувалось розрахунком коефіцієнта де Рітіса і свідчить про негативний вплив кадмію на гістогенез печінки. У групах комбінованого впливу коефіцієнт де Рітіса відновлювався на обох термінах дослідження, а сукцинат заліза виявляв більш виражену протекторну дію як на 15-тій так і 30-тій добі введення, що дозволяє його розглядати як потенційний біоантагоніст кадмію.

Таким чином в експериментах на щурах, за всіма дослідженими показниками визначено потенційних біоантагоністів гепатотоксичності важких металів. У групах введення хлориду кадмію такими властивостями більшою мірою володіє сукцинат заліза, а в групах введення ацетату свинцю біоантагоністом виступає сукцинат цинку.

Новизна дослідження та отриманих результатів.

Вперше проведено експеримент з комбінованого введення солей кадмію та свинцю з сукцинатами цинку та заліза на дорослих самцях щурів з метою виявлення зменшення гепатотоксичності важких металів. Отримано нові анатомо-експериментальні дані ступеня гепатотоксичності хлориду кадмію та ацетату свинцю, рівень їх накопичення в печінці дорослих самців щурів за умов ізольованого впливу при хронічній інтоксикації. Вперше показано, що сукцинат цинку та сукцинат заліза зменшують рівень

гепатотоксичності хлориду кадмію та ацетату свинцю при комбінованому введенні за всіма показниками (рівень накопичення в печінці, гістологічні показники структури паренхіми, біохімічні показники крові - рівні амінотрансфераз та коефіцієнт де Рітца, зміни в судинній ланці печінки) як на 15-ту добу так і на 30 добу експерименту. Вперше доведено, що комбіноване введення сукцинатів заліза та цинку з кадмієм або свинцем знижують рівень накопичення кадмію та свинцю печінкою щура, регулюють рівень амінотрансфераз в крові дослідних тварин та відновлюють гістологічні структури паренхіми печінки. Отримані результати можуть стати підґрунтям для розробок препаратів з біоантагоністичними або протекторними властивостями при кадмієвій або свинцевій інтоксикації. Вперше експериментально виявлені біоантагоністичні властивості сукцинатів заліза та цинку відносно гепатотоксичних властивостей хлориду кадмію та ацетату свинцю в зазначених дозах та способах введення.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів.

Отримані дані є підґрунтям для подальшого дослідження впливу сукцинату цинку та сукцинату заліза як речовин з біоантагоністичними властивостями по відношенню до солей кадмію та свинцю з можливою подальшою розробкою фармакологічних лікувальних та профілактичних засобів, що можуть зменшувати негативний токсичний ефект солей важких металів на стан печінки людей, які мешкають у техногенно-забруднених регіонах або працюють у екологічно несприятливому середовищі. Отримані результати впливу важких солей при ізольованому введенні на морфо-функціональний стан печінки дозволяють пояснювати механізм та терміни виникнення порушень гепатогенезу або їх прогнозувати при проживанні людей в зоні кадмієвої інтоксикації, якими є розвинені промислові території України.

Впровадження отриманих результатів у навчальний процес. Нові теоретичні та практичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі та наукових дослідженнях кафедри анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова,

кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету, кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Полтавського державного медичного університету, кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Харківського національного медичного університету, кафедри анатомії людини ТНМУ ім.І.Я.Горбачевського, кафедри клінічної медицини ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Т. Шевченка.

Ключові слова: печінка, щури, кадмій, свинець, цинк, залізо, сукцинат цинку, сукцинат заліза, амінотрансферази крові, біоантогонізм, важкі метали, кров, вплив, довкілля, морфометрія, морфологія, промислова територія, експеримент.

ANNOTATION

Yanushkevich K. S. "Morphological changes of the rat liver under the isolated influence of heavy metal salts and their combination with iron and zinc succinates" (anatomical and experimental study) – qualifying scientific work with manuscript rights.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in Medicine DNIPRO STATE MEDICAL UNIVERSITY, Dnipro, 2024.

The dissertation is a completed qualifying scientific work performed at the modern methodical level, in which an actual scientific task is solved - determination of the chronic effect of lead acetate and cadmium chloride on the structural and functional organization of the liver of rats, determination of the relationship between the level of accumulation of lead/cadmium, biochemical indicators of activity liver enzymes and morphological changes of the liver under the conditions of isolated administration of heavy metals, and combined exposure to lead or cadmium with zinc or iron succinate to reveal the potential bioantagonistic properties of metal succinates in relation to the hepatotoxic effect of heavy metal salts.

The experimental study was carried out on adult laboratory rats, the chronic administration of the studied factors was carried out intragastrically daily for 30 days. The morphological material of the study was the liver of rats on the 15th and 30th day of the experiment. The use of histological, biochemical, and statistical methods made it possible to investigate changes in liver morphogenesis after exposure to cadmium chloride/lead acetate solutions when administered in isolation and during combined administration of cadmium chloride at a dose of 2.0 mg/kg or lead acetate at a dose of 12.0 mg/kg with zinc succinate (5 mg/kg) or iron succinate (10 mg/kg). Determination and comparison of the level of accumulation of cadmium and lead was carried out using the method of polyelement analysis with atomic emission on two terms, which made it possible to reveal the dynamics

of changes in the accumulation of heavy metals in the liver of experimental animals.

The use of polyelement analysis demonstrated that the content of cadmium and lead in the liver of rats changed both in the groups of intoxication isolated by cadmium chloride/lead acetate, and in the groups of the combined introduction of heavy metals with zinc or iron succinates. It was experimentally proven that the isolated chronic administration of cadmium chloride increased the level of cadmium accumulation in the rat liver at both time points: 55 times on the 15th day and 67 times on the 30th day of the experiment relative to the control indicators of each time. In the groups of combined administration of cadmium with metal succinates, a tendency to decrease the content of cadmium in the liver was determined, that is, zinc and iron succinates had a modifying effect on the accumulation of cadmium in an experiment on rats. Iron succinate demonstrated the most pronounced bioantagonistic characteristics.

Isolated administration of lead acetate led to the accumulation of lead in the liver of rats in 8.7 times more on the 15th day and in 11.3 times on the 30th day of the study compared to the control. In the groups of combined administration of zinc and iron succinates with lead acetate, a significant decrease in the level of lead accumulation by the liver was determined. In the group of combined exposure with zinc succinate, the obtained indicators indicate that it acts as a bioantagonist of lead in a chronic experiment in the indicated doses and method of administration.

The analysis of weight parameters of the liver in the lead acetate administration groups demonstrated that the isolated exposure to lead led to a significant increase in the liver mass of animals at both periods of the study, and in the combined administration groups this parameter decreased compared to the isolated exposure group, which was reflected in the calculations of the liver mass index. The combined administration of zinc succinate with lead acetate had a more pronounced bioantagonistic effect compared to iron succinate, which correlates with the level of lead accumulation by the liver in these groups of experimental animals.

It was experimentally determined that the isolated chronic administration of cadmium chloride increases liver weights compared to controls, and in groups of combined exposure to cadmium with zinc and iron succinates, a modifying effect of succinates on liver weights was revealed in an experiment on rats. According to the obtained data, iron succinate showed a more pronounced bioantagonistic effect on the influence of cadmium chloride on weight data under the conditions of simultaneous administration with cadmium. The obtained data are fully correlated with the level of cadmium accumulation in the liver.

A spectrum of liver morphological disorders was determined under conditions of chronic exposure to cadmium chloride, which were manifested by a significant increase in the thickness of the liver capsule, an increase in the diameter of blood vessels with local hemorrhages in the parenchyma of the organ (on the 30th day of the experiment), an increase in the number of connective tissue elements and densification of the parenchyma. The combined administration of iron succinate with cadmium restores the indicated indicators, and the results of the experiment prove that iron succinate is a bioantagonist of cadmium chloride.

It has been experimentally proven that the isolated introduction of lead acetate leads to a significant increase in the diameter of the central lobular vein of the liver parenchyma and a violation of angioarchitectonics, which is determined by stasis, erythrocyte sludge and hemorrhages in the liver parenchyma, an increase in the average value of the length of the portal lobule and expansion of the liver capsule. The modifying effect of zinc succinate on the hepatotoxicity of lead acetate was determined by restoring the thickness of the liver capsule, reducing the negative impact on the vascular system, and reducing the degree of blood filling of the vessels of the liver parenchyma. Thus, zinc succinate has pronounced bioantagonistic properties of lead acetate toxicity.

The analysis and comparison of the results of a biochemical blood test showed that the isolated administration of lead acetate solution from the 15th day of the experiment increases the level of alanine aminotransferase in the blood, which is accompanied by a decrease in the de Ritis coefficient. A comparison of

the level of aminotransferases in the blood showed that with the combined effect of lead acetate and zinc succinate on both terms of the study, the de Ritis coefficient was not significantly different from the control, which indicates the protective effect of zinc succinate against the negative toxic effect of lead acetate.

Chronic isolated administration of cadmium chloride to adult male rats leads to an increase in the activity of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in the blood of male rats compared to the control group at both time points of the study, which was confirmed by the calculation of the de Ritis coefficient and indicates the negative effect of cadmium on liver histogenesis. In the groups of combined exposure, the de Ritis coefficient was restored at both times of the study, and iron succinate showed a more pronounced protective effect both on the 15th and 30th day of administration, which allows it to be considered as a potential bioantagonist of cadmium.

Thus, in experiments on rats, potential bioantagonists of hepatotoxicity of heavy metals were determined according to all the investigated indicators. In the cadmium chloride administration groups, iron succinate has these properties to a greater extent, and in the lead acetate administration groups, zinc succinate acts as a bioantagonist.

The novelty of the research and the obtained results.

For the first time, an experiment was conducted on the combined administration of heavy metals with zinc and iron succinates on adult male rats in order to detect a decrease in the hepatotoxicity of heavy metals. New anatomical and experimental data on the degree of hepatotoxicity of cadmium chloride and lead acetate, the level of their accumulation in the liver of adult male rats under conditions of isolated exposure during chronic intoxication were obtained. It was shown for the first time that zinc succinate and iron succinate reduce the level of hepatotoxicity of heavy metals cadmium chloride and lead acetate when administered in combination with all indicators (level of accumulation in the liver, histological indicators of the structure of the parenchyma, biochemical indicators of blood - levels of aminotransferases and de Ritis coefficient, changes in vascular

liver chain) both on the 15th day and on the 30th day of the experiment. It was proven for the first time that the combined administration of iron and zinc succinates with cadmium or lead reduces the level of accumulation of cadmium and lead in the liver of rats, regulates the level of aminotransferases in the blood of experimental animals and restores the histological structures of the liver parenchyma. The obtained results can become the basis for the development of medicines with bioantagonistic or protective properties in case of cadmium or lead intoxication. For the first time, the bioantagonistic properties of iron and zinc succinates in relation to the hepatotoxic properties of cadmium chloride and lead acetate in the indicated doses and methods of administration were experimentally revealed.

Theoretical and practical significance of the obtained results. The obtained data are the basis for further research on the effect of zinc succinate and iron succinate as substances with bioantagonistic properties in relation to cadmium and lead salts with the possible further development of pharmacological therapeutic and preventive agents that can reduce the negative toxic effect of heavy metal salts on the liver of people who live in technogenically polluted regions or work in an ecologically unfavorable environment. The obtained results of the influence of heavy salts during isolated administration on the morpho-functional state of the liver make it possible to explain the mechanism and timing of hepatogenesis disorders or to predict them when people live in the zone of cadmium intoxication, which are the developed industrial territories of Ukraine.

Implementation of the obtained results in the educational process. The new theoretical and practical provisions of the dissertation are used in the educational process and scientific research of the department of human anatomy of Vinnytsia national medical university of M.I.Pyrogov, department of anatomy, clinical anatomy and operative surgery of Bukovyna state medical university, department of clinical anatomy and operative surgery of Poltava state medical university, department of human anatomy of Kharkiv national medical university, department of human anatomy of TNMU of I.Ya. Gorbachevsky, department of

clinical medicine, NSC "Institute of Biology and Medicine" of Kyiv national university of T. Shevchenko.

Key words: liver, rats, cadmium, lead, zinc, iron, zinc succinate, iron succinate, blood aminotransferases, bioantagonism, heavy metals, blood, exposure, environment, morphometry, morphology, industrial territories , experiment.

Список публікацій за темою дисертації

1. Нефьодова ОО, Янушкевич КС, Кушнарџова ОВ, Колосова П, Великодна-Танасійчук ОВ, Адегова ЛЯ. Патолофізіологічні, гістологічні, гістохімічні та клінічні аспекти, спричиненої інтоксикацією сполуками свинці і кадмію (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2021;2(160):39-44. DOI 10.29254/2077-4214-2021-2-160-39-44 [https://vpbm.com.ua/ua/vyipusk-2-\(160\),-2021/14687](https://vpbm.com.ua/ua/vyipusk-2-(160),-2021/14687) (Особистий внесок – пошук та аналіз літературних джерел, порівняння та інтерпретація результатів, участь у написанні статті).
2. Нефьодова ОО, Янушкевич КС. Визначення особливостей накопичення кадмію, свинцю в печінці щурів при ізольованому введенні та за умов корекції сукцинатами цинку та заліза. «Перспективи та інновації науки». 2023;14(32):1016-1030. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1016-1029](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1016-1029) (Особистий внесок – організація та проведення експериментальної частини, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті)
3. Нефьодова ОО, Янушкевич КС. Вивчення ізольованого впливу солей кадмію на морфологію та біохімію печінки щурів в експерименті. Вісник проблем біології і медицини. 2023;4(171):351-360. <http://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2023-4-171-351-360>. (Особистий внесок – організація та проведення гістологічного та біохімічного дослідження, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті)
4. Нефьодова ОО, Янушкевич КС Вплив ізольованого введення солей свинця на морфологічні структури печінки щурів та її біохімічний стан // Перспективи та інновації науки. 2023;15(33):1219-1231. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15\(33\)-1219-1231](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15(33)-1219-1231) (Особистий внесок – організація та проведення гістологічного та біохімічного дослідження, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті)

5. Янушкевич КС, Нефьодова ОО. Інтотоксикаційний вплив солей свинцю та кадмію на печінку щурів із корекцією сукцинатами цинку та заліза // Перспективи та інновації науки. 2024;2(36):1170-1183. [DOI: 10.52058/2786-4952-2024-2\(36\)-1170-1183](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2(36)-1170-1183) (Особистий внесок – організація та проведення гістологічного дослідження, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті)
6. Kostyantyn Yanushkevych, Kateryna Kushnarova, Irina Pridius, Iryna Zaiats Clinical aspects of the effects of cadmium and lead compounds in the liver (literature review). Modern Science - Moderní věda. - Praha. - Česká republika, Nemoros. 2021;3: 136-139. <https://repo.dma.dp.ua/7448/> (Особистий внесок – проведення наукового пошуку та аналізу, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті)
7. Янушкевич КС, Нефьодова ОО. Вивчення морфології печінки щурів під впливом ізольованого введення солей кадмію. Abstracts of XV International Scientific and Practical Conference. Munich, Germany. Pp. 183-186. (Особистий внесок – проведення наукового аналізу отриманих результатів, порівняння та інтерпретація результатів, написання тез)
8. Янушкевич КС, Нефьодова ОО. Вивчення морфології печінки щурів під впливом ізольованого введення солей свинцю. Abstracts of XIV International Scientific and Practical Conference. Prague, Czech Republic. Pp. 177-180. (Особистий внесок – проведення наукового аналізу отриманих результатів, порівняння та інтерпретація результатів, написання тез)
9. Янушкевич КС, Нефьодова ОО. Зміни біохімічних показників печінки під впливом солей кадмію. Abstracts of XIII International Scientific and Practical Conference. Madrid, Spain. Pp. 221-222. URL: <https://eu-conf.com/ua/events/modern-ways-of-development-of-science-and-the-latest-theories/> (Особистий внесок – проведення аналізу біохімічних результатів та інтерпретація, написання тез)
10. Янушкевич КС, Нефьодова ОО. Експериментальне визначення інтоксикації поллютантами на паренхіму печінки щурів із корекцією

наносукцинатами. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції "Наука, освіта, технології та суспільство в XXI столітті: наукові ідеї та механізми реалізації", 30 січня 2024 року, Полтава – С. 29-31. *(Особистий внесок – проведення аналізу біохімічних результатів та інтерпретація, написання тез)*

РОЗДІЛ 5. Вплив комбінованого введення важких металів з сукцинатами цинку та заліза на біохімічні показники та морфологічні структури печінки щурів	91
5.1. Вплив комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом цинку на морфогенез печінки щурів	92
5.2. Вплив комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом заліза на морфогенез печінки щурів	97
5.3. Вплив комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом цинку або заліза на біохімічні показники крові щурів в експерименті . . .	100
5.4. Вплив комбінованого введення ацетату свинцю з сукцинатом цинку на морфологічні структури печінки щурів в експерименті	102
5.5. Вплив комбінованого введення ацетату свинцю з сукцинатом заліза на морфологічні структури печінки щурів в експерименті	107
5.6. Вплив комбінованого введення ацетату свинцю з сукцинатом цинку або заліза на біохімічні показники крові щурів в експерименті. . .	110
РОЗДІЛ 6. Аналіз та узагальнення отриманих результатів	115
ВИСНОВКИ	135
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	138
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	139
ДОДАТКИ	170

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ - Аланінамінотрансфераза

АСТ - Аспартатамінотрансфераза

ІМІ – індекс маси печінки

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми. Постійне зростання антропогенного забруднення призводить до деформації макро- та мікроелементів довкілля в усьому світі та змінює базові процеси регулювання, стабільності і метаболізму екосистем. Збільшення промислових викидів екоотоксікантів в багатьох регіонах значною мірою перевищує природні можливості навколишнього середовища до самоочищення та самоврегулювання. Процес забруднення важкими металами є в більшості держав слабо регульованою системою. Як відомо, важкі метали здатні накопичуватися на всіх рівнях екологічної піраміди, здійснювати міграцію на різних рівнях, що значно посилює проблему. Вплив важкими металами на організм може бути гострим, або призводити до віддалених негативних ефектів, серед яких: канцерогенний, мутагенний ефекти, а також токсичний вплив на шлунково-кишковий тракт, серцево-судинну, нервову, репродуктивну системи. Накопичення сполук важких металів в організмі з часом призводять до послаблення імунної системи, загострення хронічних захворювань [1, 2, 3]. Рівень їх високої токсичності корелює зі здатністю важких металів накопичуватися в організмі, влучатися в метаболічні цикли, призводити до дефіциту есенціальних елементів, заміщаючи їх в металовмісних білках та формувати диселементози - порушення пропорцій мікроелементного складу організму [4]. Серцево-судинна система, нирки і печінка є мішенню для токсичних ефектів важких металів, проте наукові дані стосовно біохімічних механізмів розвитку кадмієвої та свинцевої інтоксикації, є роздрібненими і недостатніми, що не дозволяє створити сучасну базову концепцію біохімічних механізмів дії цього важкого металу [5]. Для вирішення представленої комплексної проблеми бракує інформації щодо ефектів хронічного впливу екополютантів довколишнього середовища на стан різних систем організму та виявлення рівнів накопичення важких металів в окремих органах та тих зсувах мікроелементів, що відбуваються в організмі.

Поширення частоти виявлення токсичних ефектів важких металів на організм людини є причиною пошуку ефективних засобів профілактики патологічної дії ксенобіотиків при виникненні диселементозів.

Важкі метали, серед яких найбільш розповсюджені солі кадмію та солі свинцю, мають виражену гепатотоксичну дію, ступінь прояву якої залежить від способу і терміну введення та дози важких металів [6, 7]. Різноманітність шляхів надходження кадмію та свинцю, термінів введення та дози, унеможливають порівняти результати експериментів з гепатотоксичності, бо результати мають широкий діапазон розбіжностей та патологій. Робіт з впливу солей важких металів на морфофункціональний стан печінки дорослих тварин при різних способах і термінах введення є досить широке коло [8, 9]. Але результатів хронічного впливу солей кадмію та свинцю в некритичних дозах на печінку при ізольованому впливі та в комбінації з біометалами (цитрати, сукцинатами та ін.), які володіють потенційними протекторними властивостями дуже мало [10, 11, 12]. Ці результати стосуються інтоксикації вагітних самиць та гепатогенезу ембріонів, є протиречивими та не підлягають співставленню через різницю дози та способу і терміну введення.

Недостатнім є і представлення результатів впливу солей кадмію та свинцю в комбінації з есенціальними мікроелементами, які використовуються у якості детоксикантів та біоантагоністів важких металів, наприклад сукцинатів.

В якості детоксикантів в нашій роботі використовували наноаквахелати сукцинатів мікроелементів: сукцинат заліза та сукцинат цинку, які вводили в організм самців щура комбіновано з хлоридом кадмію або з ацетатом свинцю щоденно впродовж місяця. Сучасними дослідженнями встановлено, що властивості хімічні речовини у стані нанорозміру мають надзвичайну реакційну активність через велику питому поверхню і легко вступають в реакції взаємодії, а зміна розміру речовин призводить до змін фізичних характеристик та хімічної активності. Сукцинати металів безпечні, вони

проявляють антиоксидантну і радіопротекторну дію, позитивно впливають на серцево-судинну систему, підвищують імунітет, тому ці сполуки найбільш активно використовуються у фармації, ветеринарії, сільському господарстві, проте не досліджуються як можливі нові біоантогоністи важким металам. Стрімкий розвиток нанотехнологій в Україні дав можливість синтезувати такі хімічні сполуки, отримання яких за допомогою класичних хімічних реакцій або взагалі неможливе, або проблематичне. Відомі українські науковці винайшли спосіб ерозійно-вибухової нанотехнології отримання аквахелатів нанометалів, що забезпечує синтез стабільних надчистих органічних солей, які активно досліджуються вченими медико-біологічного напрямку. Пошук нових біологічних антагоністів серед мікроелементів, що можуть зменшувати токсичний вплив кадмію на розвиток і морфологічний стан печінки дозволить створити теоретичне підґрунтя для подальшої розробки гепатопротекторних засобів у терапевтичній практиці для лікування захворювань органів травної системи, етіологічним фактором яких став вплив кадмію або свинцю.

Таким чином, з'ясування впливу на ембріогенез щура та розвиток печінки ізольованого введення хлориду кадмію або ацетату свинцю та комбінованого введення солей важких металів з сукцинатами цинку/залізо з метою визначення можливого біоантогонізму негативного впливу кадмію та свинцю є нагальним та актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової наукової теми Дніпровського державного медичного університету кафедри клінічної анатомії, анатомії та оперативної хірургії. Робота виконана відповідно до теми "Морфофункціональні особливості органів і тканин під впливом зовнішніх та внутрішніх факторів", № державної реєстрації 0120U105219. Автор є співвиконавцем даної науково-дослідної роботи.

Мета дослідження: Визначення морфогенетичних закономірностей формування ефектів ізольованого впливу хлориду кадмію/ацетату свинцю та їх комбінованої дії з сукцинатами цинку/заліза на морфологічний стан печінки та накопичення важких металів печінкою щурів в експерименті.

Завдання дослідження:

1. Визначити ступінь та провести порівняння рівню накопичення хлориду кадмію та ацетату свинцю при ізольованому внутрішньошлунковому введенні та в комбінації з сукцинатами цинку і заліза в хронічному експерименті на щурах.
2. Дослідити динаміку морфологічних змін печінки щурів при ізольованому впливі солей важких металів.
3. Визначити морфогенетичні особливості печінки щурів при комбінованому впливі солей важких металів з сукцинатами заліза та цинку.
4. Дослідити та провести порівняльний аналіз динаміки змін біохімічних показників крові в експериментальних групах.
5. Визначити модифікуючу дію сукцинатів металів на токсичність хлориду кадмію та ацетату свинцю з метою визначення можливого антагонізму.

Об'єкт дослідження – морфологічні особливості проявів впливу на печінку щурів при дії солей кадмію та свинцю та їх корекції сукцинатами металів.

Предмет дослідження – морфометричні та гістологічні і біохімічні зміни печінки щурів та визначення в ній вмісту кадмію та свинцю при ізольованому впливі та в комбінації з сукцинатами заліза та цинку .

Методи дослідження: анатомічні – для макроскопічного дослідження будови печінки щурів; гістологічні – для аналізу стану розвитку паренхіми і структур судинної ланки печінки, порушень розвитку структур печінкових та порталних часточок; морфометричні – для вивчення кількісної морфологічної оцінки маси печінки щурів; біохімічні – для визначення порушень базових співвідношень печінкових трансаміназ; статистичні – для

оцінки ступеня вірогідності одержаних результатів. Визначення рівня накопичення токсичних мікроелементів печінкою проводилось з використанням поліелементного аналізу за методом атомної емісії з електродуговою атомізацією.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше проведено експеримент з комбінованого введення хлориду кадмію та ацетату свинцю з сукцинатами цинку та заліза на дорослих самцях щурів з метою виявлення зменшення гепатотоксичності важких металів. Вперше експериментально виявлені біоантагоністичні властивості сукцинатів заліза та цинку відносно гепатотоксичних властивостей хлориду кадмію та ацетату свинцю в зазначених дозах та способах введення. Отримано нові анатомо-експериментальні дані ступеню гепатотоксичності хлориду кадмію та ацетату свинцю, рівень їх накопичення в печінці дорослих самців щурів за умов ізольованого впливу при хронічній інтоксикації.

Вперше показано, що сукцинат цинку та сукцинат заліза зменшують рівень гепатотоксичності хлориду кадмію та ацетату свинцю при комбінованому введенні за всіма показниками (рівень накопичення в печінці, гістологічні показники структури паренхіми, біохімічні показники крові - рівні амінотрансфераз та коефіцієнт де Рітиса, зміни в судинній ланці печінки) як на 15-ту добу так і на 30 добу експерименту.

Вперше доведено, що комбіноване введення сукцинатів заліза та цинку з кадмієм або свинцем знижують рівень накопичення останніх печінкою щура, регулюють рівень амінотрансфераз в крові дослідних тварин та відновлюють гістологічні структури паренхіми печінки. Отримані результати можуть стати підґрунтям для розробок препаратів з біоантагоністичними або протекторними властивостями при кадмієвій або свинцевій інтоксикації.

Таким чином, експериментально отримано нові анатомо-експериментальні дані порівняння ступеня гепатотоксичності хлориду кадмію та ацетату свинцю, рівень їх накопичення в печінці щурів при хронічній інтоксикації дослідних тварин тварин.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані дані є підґрунтям для подальшого дослідження впливу сукцинатів цинку та заліза як речовин з біоантагоністичними властивостями по відношенню до хлориду кадмію та ацетату свинцю для можливих розробок фармакологічних лікувальних та профілактичних засобів, що можуть зменшувати негативний токсичний ефект солей кадмію та свинцю на морфо-функціональний стан печінки людей, які мешкають у техногенно-забруднених регіонах або працюють у екологічно несприятливому середовищі. Результати впливу солей кадмію та свинцю на стан печінки дозволяють пояснювати механізм та терміни або прогнозувати виникнення порушень гепатогенезу при проживанні людей в зоні кадмієвої та свинцевої інтоксикації, якими є розвинені промислові регіони.

Впровадження результатів дослідження. Результати наукової роботи впроваджені в навчальний процес та науково-дослідну роботу кафедри анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету, кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Полтавського державного медичного університету, кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Харківського національного медичного університету, кафедри анатомії людини ТНМУ ім.І.Я.Горбачевського, кафедри клінічної медицини ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Т. Шевченка.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно виконаний патентно-інформаційний пошук, визначені мета та задачі дослідження. Аналіз наукової літератури, експеримент, забір матеріалу, всі морфологічні дослідження, морфометричний та статистичний аналіз, розділи дисертаційної роботи, їх обговорення та узагальнення, оформлення дисертації виконані автором самостійно. Основною є участь автора в підготованні статей до опублікування. В актах впровадження наводяться дані, що особисто отримані

автором у процесі виконання роботи. Висновки та практичні рекомендації сформульовано разом із науковим керівником. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, участь здобувача є визначальною.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи представлені на: XV International Scientific and Practical Conference. Munich, Germany, XIV International Scientific and Practical Conference. Prague, Czech Republic, XIII International Scientific and Practical Conference. Madrid, Spain, Міжнародній науково-практичній конференції "Наука, освіта, технології та суспільство в XXI столітті: наукові ідеї та механізми реалізації", Полтава, Україна.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць, серед яких 5 статей, у тому числі 4 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття – у міжнародному виданні, 4 тез доповідей у матеріалах міжнародних конгресів та науково-практичних конференцій.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 179 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, узагальнення та аналізу одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій. Містить 41 рисунків. Список використаної літератури складається з 263 джерел (50 кирилицею, 213 латиною).

РОЗДІЛ 1

ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНА ТРАВМА, СПРИЧИНЕНА ІНТОКСИКАЦІЄЮ ВАЖКИМИ МЕТАЛАМИ: ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ, ГІСТОЛОГІЧНІ ТА ГІСТОХІМІЧНІ РЕАЛІЇ СЬОГОДЕННЯ

1.1. Важкі метали і забруднення середовища проживання: загальна характеристика проблеми. Патофізіологія і механізми токсичності, асоційованої з впливом сполук свинцю на організм.

Проблеми стратегічних і тактичних підходів до поліпшення стану здоров'я населення різних країн світу, в тому числі України, в останні роки набувають все більшої актуальності. 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 [13].

В список пріоритетних забруднюючих речовин, прийнятий Європейським співтовариством (ЄС) і Агентством з охорони навколишнього середовища США (United States Environmental Protection Agency, US EPA) [5], входять важкі метали (ВМ).

Наразі у наукових і прикладних роботах автори по-різному трактують значення цього терміну, в зв'язку з чим кількість елементів, які відносять до групи ВМ, варіює в широких межах. В якості критеріїв приналежності використовуються численні характеристики: атомна маса, густина, токсичність, поширеність в природному середовищі тощо [14], тому в деяких випадках під визначення «важкі метали» потрапляють елементи-металоїди (зокрема, миш'як) [14]. Узагальнення даних свідчить, що натепер до групи

ВМ відносять більше 40 металів з відносною густиною понад 6 тис. кг/м³ і атомною масою понад 50 у.о.

Токсичність важких металів, їх участь в біогеохімічних процесах і значне техногенне надходження в атмосферу «забезпечили» їм лідируючі позиції в ієрархії поллютантів, які підлягають постійному контролю в усіх середовищах. Першочергової уваги заслуговують ті метали, які найбільш широко і в значних об'ємах використовуються у виробничій діяльності та в результаті накопичення в довкіллі становлять серйозну небезпеку з точки зору їх біологічної активності і токсичних властивостей: свинець, ртуть, кадмій, цинк, вісмут, кобальт, нікель, мідь, олово, сурма, ванадій, марганець, хром, молібден і миш'як. Однак в групу «важких» входять і деякі мікроелементи (зокрема, марганець, хром, мідь, цинк, нікель тощо), життєва необхідність і широкий спектр біологічної дії яких неспростовно доведено. При низьких концентраціях вони активують біологічні процеси, при високих – пригнічують їх. Відмінності в термінології в основному пов'язані з концентрацією металів у природному середовищі. З одного боку, концентрація металу може бути надмірною і навіть токсичною – тоді цей метал називають «важким»; з іншого боку (при нормальній концентрації або дефіциті) його відносять до мікроелементів. Тому терміни «мікроелементи» і «важкі метали» – категорії, насамперед, якісні, а не кількісні, і прив'язані до крайніх варіантів санітарно-гігієнічної ситуації.

Техногенне надходження важких металів до об'єктів довкілля відбувається у вигляді газів і тонких аерозолів (сублімації металів і пилоподібних частинок), за винятком ртуті, і в складі стічних вод [15]. Спектр металів і рівень їх концентрації в аерозолях визначаються спеціалізацією промислових і енергетичних підприємств. Вивчення дольової участі промислових виробництв в глобальному потоці емісії важких металів свідчить, що 73% загального надходження в навколишнє середовище міді і 55% кадмію пов'язані з викидами підприємств з виробництва міді і нікелю; 87% нікелю – з викидами підприємств кольорової металургії; 60% марганцю

– з викидами підприємств чорної металургії; 54% ртуті – зі спалюванням вугілля [16, 17]. 70% сумарних викидів свинцю до 2003 року надходило в атмосферу з продуктами згорання етилованого бензину; натепер 98% загального надходження свинцю складають викиди підприємств чорної і кольорової металургії [18].

Найбільший ризик для здоров'я населення, обумовлений, в першу чергу, наявністю металургійного, машинобудівного виробництва і електроенергетики, представляють важкі метали та їхні сполуки, що відносяться до надзвичайно небезпечних і небезпечних хімічних речовин (1-й і 2-й клас небезпеки), в т.ч. свинець і кадмій [19]. Ці токсиканти характеризуються значною поширеністю в об'єктах навколишнього середовища селитебних територій і здатністю ушкоджувати організм при тривалому надходженні навіть в концентраціях, що не перевищують існуючі гігієнічні нормативи.

Небезпека свинцю (Pb) і кадмію (Cd) визначається політропізмом їх негативного впливу: накопичуючись в організмі, вони мають здатність втручатися в метаболічні цикли, швидко змінювати свою хімічну форму при переході з одного середовища в інше, не піддаються біохімічному розкладу, вступають в численні хімічні реакції один з одним та з іншими хімічними сполуками, можуть обумовлювати дефіцит есенціальних елементів, витісняючи їх із зв'язку з білковими компонентами [19, 20].

Надходження зазначених представників важких металів у організм відбувається переважно інгаляційним шляхом у вигляді аерозолу з атмосферним повітрям, після вдихання часточок пилу, сигаретного диму або ж аліментарним – з їжею і водою [16]. Так, при вдиханні пилу з мікрочастинками свинцю близько 30-50% його об'єму затримується в легенях. Дрібні частинки металу (до 1 мм) розподіляються по великій поверхні альвеол легенів і практично повністю абсорбуються, а частинки більшого розміру видаляються війчастим епітелієм дихальної системи і

частково поглинаються макрофагами. З запиленим повітрям людина отримує на добу до 100 мкг свинцю.

При пероральному шляху надходження свинець потрапляє в організм з продуктів харчування і питної води. Для людини частка засвоєного свинцю від надходження в шлунково-кишковий тракт становить 5-15%, хоча, на думку ряду авторів, у дітей, вагітних жінок і осіб в стані фізіологічного стресу може засвоюватися до 50% свинцю, що міститься в раціоні. Щодоби людина з їжею і водою отримує 20-200 мкг свинцю [21]. Незначна кількість токсиканта (до 0,3%) надходить до організму через шкірні покриви [21].

Накопичуючись в організмі, ксенобіотик спричиняє розвиток Рb-асоційованої гепато- і нефротоксичності, а також канцерогенної (генотоксичної) дії, викликаючи ушкодження органів на клітинному, внутрішньоклітинному та молекулярному рівні [22, 23]. Індукуючи окислювальний стрес, свинець інтенсифікує апоптоз гепатоцитів і клітин нирок [23, 24]. Це викликає запалення, а також ослабляє функціональну активність Ca^{++} -залежної синтази оксиду азоту [25]. Однак ключовим механізмом Рb-індукованої токсичності є генерація активних форм кисню (АФК) та порушення продукції факторів антиоксидантного захисту (як ензиматичних, так і не ферментативних) [23].

Встановлено, що за умов хронічного свинцевого отруєння відбувається активація процесів ПОЛ з одночасним зниженням активності ферментів антиоксидантного захисту, що свідчить про важливу роль окислювального стресу в патогенезі як Рb-індукованої токсичності загалом, так і патогенезі Рb-асоційованих захворювань. Так, результатами ряду досліджень продемонстровано, що свинець (навіть в низьких концентраціях) має високу реакційну здатність взаємодіяти з SH-групою глутатіону GSH [23, 24], який в організмі сприяє стабілізації активних форм кисню. При цьому внаслідок інактивації супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ), пероксидази глутатіону, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та тіолових антиоксидантів посилюється продукція гідропероксиду, перекису водню та синглетного

кисню [23 – 26]. Зменшення вмісту СОД гальмує утилізацію супероксидного радикала, а зниження концентрації КАТ – погіршує його знешкодження (O_2^- -скавенінг) [27, 28, 23]. До того ж, свинець атакує клітинні мембрани, спричиняючи активацію процесів ліпопероксидації (ЛПО): генерований вільний радикал захоплює електрони ліпідів цитоскелету і викликає ушкодження клітини.

Ще одним біомаркером окислювального стресу, який утворюється як продукт первинного та вторинного ПОЛ, є малоновий діальдегід (МДА). J. Wang et al. повідомили, що гесперетин (аглікон біофлавоноїда гесперидину) ослаблював окислювальний стрес, збільшуючи рівень глутатіону та зменшуючи вміст МДА [29], тим самим припускаючи, що Рb-індукована ліпопероксидація може обумовлюватися саме високою реакційною здатністю свинцю взаємодіяти з SH-групами GSH. Крім того, низкою досліджень продемонстровано, що пропорційна кількість антиоксидантів вітаміну С (аскорбінова кислота) та вітаміну Е (токоферол) також ослаблювала пероксидацію ліпідів, асоційовану з цитотоксичною дією ксенобіотика [16, 23, 29, 30].

Окрім здатності взаємодіяти з SH-групами глутатіону, свинець суттєво ослабляє активність ключових ензимів, які беруть участь у синтезі гему: дегідратази δ -амінолевулінової кислоти (АЛКД) – цитозольного ферменту, який бере участь в утворенні порфобіліногену з АЛК; синтетази амінолевулінової кислоти – мітохондріального ферменту, який каталізує продукцію АЛК; феррохелатази – мітохондріального ферменту, який сприяє введенню двохвалентного заліза в протопорфірин з утворенням гему [31, 32, 33]. Інактивація АЛКД індукує гемоліз, що призводить до підвищення вмісту субстратної АЛК як у крові, так і в сечі. Зростання рівня амінолевулінової кислоти обумовлює генерацію перекису водню та супероксидного радикалу, а її взаємодія з оксигемоглобіном – продукцію гідроксильних радикалів [23, 34, 35, 36].

Крім того, свинець впливає на вазоактивні функції ендотелію шляхом збільшення продукції АФК, інактивації ендогенного оксиду азоту (NO) та ослаблення регуляції розчинної гуанілатциклази активними формами кисню, що призводить до обмеження доступності NO та погіршення передачі сигналів за його участю. На думку колективу дослідників під керівництвом О.А. Eluwole та S. Kasperczyk, оксид азоту виявляє суттєвий вплив на реалізацію Pb-індукованої цитотоксичності та порушення транскрипції клітинної ДНК [37, 31, 32].

За свідченням низки літературних публікацій, багатогранним є також вплив свинцю як на гуморальні, так і клітинні механізми запуску процесів запалення. Накопичення токсиканта може привести до суттєвого зменшення вмісту IFN γ , IL-4, IgA, IgG та збільшити продукцію TNF- α , IL-1b, IL-2, IL-6, IL-8. У відповідь на підвищення рівня прозапальних чинників у печінці та жирових клітинах посилюється продукція глікопротеїна гострої фази запалення – С-реактивного білка (СРБ) [38, 39, 23, 28]. Так, токсикант обумовлює підвищення концентрації СРБ у крові та виразну позитивну кореляцію між рівнями свинцю та С-реактивного білка [40, 41 42, 43]. Крім того, хронічна інтоксикація свинцем підвищує експресію TGF- β 1 та IL-6 у тканині головного мозку [44, 45].

Потужним індуктором прозапальних цитокінів, особливо TNF- α , є ліпополісахарид (ЛПС), взаємодія якого з рецептором CD14 і рецептором TLR4 запускає безліч сигнальних шляхів, які активують NF- κ B та p42/44 мітоген-активовану протеїнкіназу (МАПК), що спричиняє експресію прозапальних цитокінів [46, 33]. Використовуючи перитонеальні макрофаги мишей, Y.J. Cheng et al. продемонстрували, що дорослі гризуни, які отримували ліпополісахарид та свинець, продукували надлишок TNF- α : дослідники показали, що p42/44 бере участь у сигнальному шляху MAPK, що сприяло посиленню експресії TNF- α . Подібним чином свинець підвищував рівень мРНК та білка IL-6 у мозку дорослих ЛПС-асоційованих мишей, що супроводжувалося значним зменшенням продукції IFN γ [33].

Свинець стимулює синтез та секрецію ІЛ-8 за участю транскрипційного фактора Nrf2 (ядерний чинник, пов'язаний з еритроїдом 2 – nuclear factor erythroid 2, NF-E2). Nrf2 відповідає за індукцію ферментів, які метаболізують ксенобіотики (xenobiotic-metabolizing enzymes, XMEs), захищає клітини та тканини від різноманітних токсикантів та канцерогенів, збільшуючи експресію ряду цитопротективних генів. Вплив свинцю може призвести до дисоціації комплексу Nrf2/Keap1, яка відбувається за рахунок окисної модифікації і конформаційних змін репресорного білка, в результаті чого ядерний чинник вивільнюється і транслокується до ядра клітини, де за участю білка Maf і коактиваторів транскрипції взаємодіє з елементом антиоксидантної відповіді (antioxidant response element, ARE) ядерної ДНК через лейциновий шунт [47, 31, 33, 46].

Наразі однією з основних мішеней Pb-індукованої інтоксикації вважається також ендотелій судин – свинець викликає відчутне зростання частоти запальних захворювань судинних гладко-м'язових елементів (vascular smooth muscle cells, VSMC) [48, 49]. Так, колектив дослідників під керівництвом M.R. Simões інкубували первинну культуру гладко-м'язових клітин грудної аорти з 20 мкг/дл розчину ацетату свинцю протягом 48 годин. Результат показав зростання рівня мРНК ЦОГ-2 та підвищення експресії білка ЦОГ-2 без змін експресії ЦОГ-1. Дослідження дійшло висновку, що спостережувані Pb-індуковані зміни експресії мРНК ЦОГ-2 у VSMC можуть бути наслідком активації p53 та p42/44 мітоген-активованої протеїнкінази (МАПК) [50].

Є підстави вважати, що вищевикладені механізми Pb-індукованої цитотоксичності обумовлюють розвиток патофізіологічних змін ЦНС, серцево-судинної системи та кровотворних органів, нирок, ендокринної системи, системи репродукції та кістково-м'язового апарату [50– 59].

Детальне вивчення негативних впливів свинцю на серцево-судинну систему дозволило встановити, що проявами кардіотоксичної дії токсиканта є артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, інсульт,

міокардит, судинна дегенерація, причому всі вони характерні як для гострої, так і для хронічної інтоксикації металом [60 – 63].

В основі гіпертензивної дії свинцю лежить низка механізмів, основними з яких є: прямий вплив на збудливість і скоротливість серцевого м'яза; зниження продукції оксиду азоту; підвищений тонус центрів симпатичної нервової системи; активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи; посилення синтезу ендотеліну; формування атеросклеротичних ушкоджень стінок судин. Важливу роль в розвитку серцево-судинної патології відіграє активація діяльності симпатичної нервової системи. У численних експериментальних дослідженнях було встановлено, що свинець в умовах хронічного отруєння приводить до підвищення концентрації в плазмі крові норадреналіну в поєднанні зі зниженням щільності β_2 -адренорецепторів [64 – 66].

Виявляючи пряму дію на ендотелій судинного русла, свинець стимулює продукцію ендотеліну, який є однією з найпотужніших судинозвужувальних речовин. В роботі L. Molero et al. було продемонстровано, що за умов хронічної свинцевої інтоксикації відбувається підвищення активності ендотеліну в судинному руслі, яке й обумовлює зростання артеріального тиску [67]. Встановлено, що свинець є потужним каталізатором реакції Габера-Вейса, запуск якої призводить до формування структурних ушкоджень в ендотеліальних клітинах [68].

Однією із протекторних властивостей ендотелію є його здатність до індукції проліферації, основне призначення якої – відновлення пошкоджених ділянок судинного русла, що запобігає розвитку тромбозів і утворення атеросклеротичних бляшок. У дослідженнях, проведених Y. Shinkai et al. (2012) та S. Naque et al. (2021), було доведено, що свинцю притаманна здатність пригнічувати активність факторів росту фібробластів, які відіграють ключову роль в процесах проліферації ендотеліальної тканини [69, 70]. Блокуючи процеси синтезу і секреції тканинного активатора плазміногену в епітеліальних клітинах судинного русла, свинець тим самим в

рази підвищує ймовірність розвитку процесів внутрішньосудинного тромбоутворення.

В роботі M.R. Simoes et al. (2011) було продемонстровано, що хронічний вплив свинцю приводить до формування стійкої артеріальної гіпертензії, основним етіологічним фактором якої є активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, збільшення активності ангіотензинперетворюючого ферменту і підвищення концентрації ангіотензину II в плазмі крові [71]. Шляхом зміни активності ЦНС свинець здатний чинити і опосередкований вплив на міокард. Втручаючись в механізми вегетативної регуляції діяльності серця, токсикант викликає порушення варіабельності серцевого ритму, що є причиною розвитку ішемічних станів [72, 73].

Однією з причин розвитку артеріальної гіпертензії за умов хронічної інтоксикації є атерогенна дія свинцю. Pb-індукована гіперхолестеринемія обумовлена здатністю ксенобіотика активувати ряд ферментів, які беруть участь в біосинтезі холестеролу, з одночасним пригніченням ензимів, що метаболізують холестерин [74].

Деструктивний вплив свинцю на нирки як при гострій, так і при хронічній інтоксикації приводить до формування патологічних змін в гломеруло-тубулярному апараті нирок [13]. Зниження рівня канальцевої реабсорбції є наслідком переважного Pb-індукованого ураження проксимальних канальців нефрона [75 – 78]. Активуючи продукцію і сповільнюючи виведення з організму δ -амінолевулінової кислоти, свинець сприяє її накопиченню в організмі, спричиняючи розвиток гістоструктурних ушкоджень клубочкового і канальцевого компонентів нирки, що супроводжується підвищенням концентрації в сечі β_2 -мікроглобуліну [79, 80].

Одним з механізмів нефротоксичності свинцю є його здатність активувати процеси апоптозу. Робота Q.H. Jia et al., виконана в 2011 році, дозволила встановити наявність у токсиканта вираженої здатності до

утворення вакуолей в цитоплазмі клітин ниркових каналців з активацією процесів каріопікнозу, що підтверджувало розвиток початкових етапів апоптозу тубулярного епітелію [81]. Крім цього, свинець запуслав процеси апоптозу не тільки в каналцевому апараті нирок, але і в мезангіальних клітинах юстагломерулярного апарату шляхом активації процесів перекисного окислення ліпідів і накопичення продуктів ліпопероксидації в цитоплазмі клітин [82, 83].

Ефектами несприятливого впливу свинцю при хронічній зовнішньосередовій експозиції є також супресія кісткомозкового кровотворення і порушення гемопоезу [84, 85], супресія функції імунокомпетентних клітин і пригнічення антитілогенезу [86], гальмування процесу ремоделювання, що приводить до демінералізації кісткової тканини [87, 88], порушення швидкості проведення імпульсу через синапси та уповільнення діяльності холінергічних рецепторів мозку, окисне пошкодження ДНК нервових клітин [89, 90], а також порушення регуляторної функції гіпоталамо-гіпофізарної системи і системи «гіпофіз - ендокринні залози» [91, 92].

Отже, як гостра, так і хронічна Pb-індукована інтоксикація характеризується полісистемним залученням до патологічного процесу життєво важливих органів і систем, що супроводжується формуванням функціональних і органічних ушкоджень на органному, клітинному та молекулярному рівнях з подальшим розвитком несприятливих специфічних і неспецифічних ефектів, проявом яких є клінічні симптоми і синдромокомплекси.

1.2. Особливості токсикокінетики важких металів. Сучасні уявлення про механізми кадмій- і свинець-індукованого ураження печінки.

Надходження металів-токсикантів в організм через клітинні мембрани обумовлюється градієнтом концентрації [93, 94]. Швидкість такого надходження зазвичай пропорційна концентрації вільного іона, а не загальній концентрації металу [95, 94]. Хелатування і утворення білкових сполук перетворює токсичні іони металів в нетоксичні форми, які є найбільш оптимальними для проникнення металу, його транспорту і депонування [96, 97, 98].

Після абсорбції токсикант надходить в кров, лімфу або інші рідини організму. Кров – основний транспортер для перенесення токсикантів і їх метаболітів. Деякі токсиканти переносяться елементами крові, зокрема, еритроцитами і рідше – лейкоцитами. Токсиканти можуть абсорбуватися поверхнею еритроцитів або зв'язуватися з лігандами строми, а всередині еритроцита – з гемом або глобіном. Під час абсорбції існує рівновага між концентрацією токсикантів в крові, тканинах і органах. Процес екскреції знижує концентрацію важких металів в крові і може викликати мобілізацію токсикантів з тканин в кров. Наразі розрізняють дві групи компартментів: 1) система швидкого обміну – компартменти, в яких концентрація токсиканту в тканинах аналогічна його концентрації в крові; 2) система повільного обміну – концентрація ксенобіотика в тканинах вища, ніж в крові за рахунок його зв'язування і кумуляції: так, жирова тканина, кістки скелету і нирки можуть тимчасово утримувати цілу низку токсикантів [99 – 101].

На відміну від біотрансформації органічних речовин, метаболічні перетворення металів мають ряд особливостей. Так, зазвичай їх біотрансформація обмежується реакціями алкілування/деалкілування. Метали зв'язуються зі специфічними білками плазми або тканин або депонуються в неактивній формі, а елімінуються в основному екскрецією, оскільки мають малі розміри молекул і гідрофільну природу. При цьому

взаємодії між металами або ж металами і органічними сполуками спостерігаються протягом стадій абсорбції, розподілу і екскреції [102 – 104].

В 70-х роках минулого століття була запропонована трьохкомпартментна модель метаболізму свинцю, де центральним компартментом є кров, а периферійними – м'які (швидкий період напіввиведення – 28 днів) або ж тверді тканини організму (повільний період напіввиведення – до 10 000 днів) [105, 106].

Незалежно від шляху надходження свинцю в організм, за 2-3 тижні виділяється близько половини його дози. Виведення відбувається з сечею і калом приблизно в співвідношенні 1:2. З тканин спочатку виділяється іонізований свинець, потім – лабільно зв'язаний, і тільки в останню чергу свинець, який утворює органічні комплекси [107]. Показана вибірковість різних тканин до депонування свинцю: значну кількість металу виявлено в жировій тканині, м'язах, кістках, печінці і селезінці [108, 109].

За даними літератури, свинцю притаманний прямий гепатотоксичний вплив, який реалізується шляхом безпосередньої дії ксенобіотика на процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в тканині печінки [110 – 113]. Так, за умов хронічної свинцевої інтоксикації відбувається активація процесів ліпопероксидації з одночасним зниженням активності ферментів антиоксидантного захисту, яке призводить до посилення процесів фрагментації ДНК. Такі відхилення супроводжуються також змінами біохімічних показників крові (збільшення концентрації загального білірубину, аланінамінотрансферази, γ -глутамілтранспептидази і лужної фосфатази) [114].

Свинець-опосередкована печінкова гіперхолестеринемія пов'язана з активацією ферментів, які беруть участь в синтезі холестерину (3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА редуктаза, фарнезил-дифосфат синтаза, сквален-синтаза), з синхронним зниженням активності ензимів (7-альфа-гідроксилаза), які виявляють катаболічний вплив на холестерин [74].

В експериментальній роботі А.А. Berrahal et al. (2011) було продемонстровано, що ступінь виразності функціональних і морфологічних змін в печінці при хронічній інтоксикації свинцем залежить від віку. Було показано, що у молодих тварин, які зазнали впливу токсиканта, в плазмі крові спостерігалось достовірно значиме збільшення концентрації аланінамінотрансферази і лужної фосфатази, що супроводжувалося одночасним зниженням рівня альбуміну у порівнянні з показниками групи тварин старшої вікової категорії [115].

Гепатотоксичну дію свинцю підтверджує й формування гістологічних і гістохімічних патологічних змін в тканині печінки [116 – 119]. Як свідчать результати досліджень В.М. Jarrar et al. [120], за умов хронічної Рb-індукованої інтоксикації у гепатоцитах виявляється значний ядерний поліморфізм, причому деякі зміни Рb-асоційованого плеоморфізму нагадують ті, які зазвичай спостерігаються при дисплазії печінки та її карциноматозних ураженнях [121, 122]. Бінуклеацію, спричинену дією токсиканта, трактують як своєрідну гіперплазію хромосом, яка зазвичай спостерігається в регенеруючих клітинах [123]. Апоптичні зміни гепатоцитів, як правило, супроводжуються набряком органел, особливо мітохондрій, ендоплазматичного ретикулуму і розривом лізосом з витоком лізосомальних гідролітичних ферментів, що викликає гідропічну дегенерацією цитоплазми як початкову ознаку некрозу клітин печінки [120].

Хронічна інтоксикація свинцем викликає гіперплазію клітин Купфера, яка зазвичай корелює з рівнем ушкодження гепатоцитів, спричиненого токсикантом, та вважається наслідком підвищеної аутофагії в печінковій тканині, що допомагає усунути накопичений свинець і представляє захисний механізм детоксикації [120, 124].

Колективом дослідників під керівництвом А. Negazy продемонстровано, що у тварин, які протягом 8 тижнів отримували 0,13% водний розчин ацетату свинцю, виявлялися зміни гепатоцитів у вигляді рясної лімфоцитарної інфільтрації, посиленого клітинного поліморфізму,

пikнотичних ядер та дiлянок клiтинного некрозу з явним помiрним перипортальним фiброзом та вираженою вакуолярною дегенерацiєю, пов'язаною з суттєвим виснаженням вiмсту глiкогену. Ультраструктурне дослiдження виявило мiтохондрiальний набряк, появу iнтерстицiальних запальних клiтин та розсiяних свинцевих електронно-щiльних тiл включення. Науковцi вважають, що такі Рb-iндукованi патоморфологiчнi змiни тканини органу в подальшому можуть закономірно трансформуватися в цироз печiнки [125].

Повiдомляється, що свинець викликає виснаження вiмсту глiкогену в гепатоцитах, що може бути наслiдком впливу токсиканта на всмоктування глюкози або ж на активнiсть ферментiв, що беруть участь у процесах глiкогенезу або/та глiколізу. Вважають, що в гепатоцитах перипортальних зон переважають процеси глiколізу, тодi як в перивенних клiтинах, якi мiстять бiльш високi рiвнi глюкокінази та піруваткінази – глiкогенез. Тому гепатоцити в областi, яка оточує термінальний аферент, в основному є глюкоконеогенними, тодi як тi, що локалізуються в зоні кінцевих еферентних вен загалом глiколітичнi та ліполітичнi і беруть участь у біотрансформацiї як загальному механiзмі детоксикацiї [126].

Хронiчна iнтотоксикацiя свинцем спричиняє пiдвищення активностi лужної фосфатази (ЛФ), насамперед, в каналікулярних мембранах гепатоцитiв [114, 115, 120, 125]. Однак на думку D.S. Aksu et al., таке зростання активностi ЛФ може свiдчити про необхіднiсть перенесення iонiв свинцю через клiтиннi мембрани, де фермент бере участь в абсорбцiї і трансмембранному транспортi електролітiв [127]. Крім того, показано, що наслiдком хронiчного впливу свинцю є збiльшення активностi α -глiцерофосфатдегiдрогенази (α -ГФДГ), що, ймовiрно, може вказувати на необхіднiсть забезпечення субстратом мiтохондрiального ланцюга переносникiв за умов пригнiчення мiтохондрiального β -окиснення при Рb-iндукованому стресi [120, 125].

Розвиток кадмій-індукованої гепатоцелюлярної травми має багато спільних рис з формуванням Рb-асоційованої гепатотоксичності. Так, негативний вплив кадмію на гепатобіліарну систему також опосередковується, насамперед, утворенням зв'язків з SH-групами молекул мітохондріальних білкових структур та розвитком окислювального стресу, що спричиняє виснаження клітинного вмісту GSH. Крім того, кадмій конкурує з есенціальними металами (цинком Zn, селеном Se, міддю Cu та кальцієм Ca) [128, 129], витісняючи їх з металомістких комплексів, викликаючи порушення метаболізму, пригнічення генерування енергії мітохондріями і зниження енергетичного потенціалу клітин, впливає на системи відновлення ДНК та окислювально-відновний стан [130], змінює міжклітинну адгезію, індукуючи дисоціацію комплексу E-кадгерин/ β -катенін [153, 154].

Крім того, негативний вплив кадмію на гепатобіліарний комплекс тісно пов'язаний із розвитком в печінці осередків запалення, що супроводжується інфільтрацією органу поліморфноядерними нейтрофілами, які, наряду з клітинами Купфера, вивільняють прозапальні субстанції та викликають розвиток некрозу [131, 132, 133]. Так, дослідження Т. Yamao et al., проведені ще на початку ХХІ століття, демонструють, що активовані клітини Купфера, вивільняючи ряд медіаторів запалення, згодом посилюють експресію молекул адгезії, які ініціюють каскад клітинних та гуморальних реакцій, що приводять до запалення та вторинних Cd-індукованих ушкоджень печінки [134].

Особлива увага у розвитку Cd-асоційованої гепатотоксичності приділяється ролі фактора некрозу пухлин α (TNF- α) [135]. Продемонстровано, що анти-TNF- α антитіла запобігають Cd-індукованій секреції білків гострої фази та експресії генів інтерлейкіну-1 β (IL-1 β), інтерлейкіну-6 (IL-6) та інтерлейкіну-8 (IL-8) у клітинній лінії гепатоми людини HepG2 [136]. Більше того, TNF- α та IL-1 β визнані індукторами продукції молекул адгезії, зокрема, міжклітинної молекули адгезії-1

(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), молекули адгезії судинних клітин-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), E-селектину, P-селектину та β_2 -інтегрину Mac-1 [137].

Ще на початку нинішнього століття L.E. Rikans та T. Yamano припустили, що ендотеліальні клітини печінки можуть бути першою клітинною мішенню для Cd-індукованої гепатоцелюлярної травми [138]. Кадмієва дегенерація печінкового ендотелію спричиняє екструзію пошкоджених клітин у просвіт капіляра, викликаючи локальну ішемію в паренхімі [139], яка може ініціювати низку молекулярних та клітинних реакцій, що приводить до подальшої активації клітин Купфера та вивільнення прозапальних цитокінів. Накопичуючись в синусоїдах, вони «прилипають» до ендотеліальних клітин, що опосередковується участю E-селектину, β_2 -інтегрину Mac-1 та ICAM-1. Завершальним етапом є трансміграція, яка обумовлюється ендотеліальною молекулою адгезії тромбоцитів-1 (platelet-endothelial adhesion molecule-1, PECAM-1), що доводить важливу роль цього глікопротеїну, ICAM-1, VCAM-1, селектинів та Mac-1 в розвитку Cd-індукованої гепатоцелюлярної травми [131, 137].

Крім того, функціонування сигнальних систем для експресії генів прозапальних та адгезійних молекул забезпечують активні форми кисню, посилюючи активність ядерного фактора κB (nuclear factor- κB , NF- κB) та активатора протеїну-1 (activator protein-1, AP-1) [131, 136, 140 – 142]. Ця гіпотеза підтверджується тим фактом, що N-ацетилцистеїн, попередник GSH, може інгібувати індуковану кадмієм активацію AP-1 [131]. У відповідь на підвищення рівня прозапальних чинників у печінці посилюється продукція глікопротеїна гострої фази запалення – С-реактивного білка, вміст якого виявляє виразну позитивну кореляцію з рівнем сироваткового накопичення кадмію [143].

Cd-індукований окислювальний стрес, що визначається як стан дисбалансу між концентраціями активних форм кисню та станом системи антиоксидантного захисту, відіграє значну роль у розвитку кадмій-

асоційованого ушкодження печінки, про що широко повідомляється як у дослідженнях *in vitro*, так і *in vivo*. Він спричиняє активацію перекисного окислення ліпідів, підвищуючи рівень малонового діальдегіду [144, 145], порушує баланс прооксидант/антиоксидантів, знижує рівень неферментативних антиоксидантів та інактивує супероксиддисмутазу, каталазу, глутатіонредуктазу і глутатіонпероксидазу [140, 141, 146 – 150].

Як продемонстровано дослідженнями *in vitro* на гепатоцитах щурів, мишей та людини, важливу роль у гепатоксичності кадмію відіграє апоптоз, обумовлений, насамперед, взаємодією токсиканта з тіоловими групами в мітохондріях, оскільки попередня інкубація Cd з тіоловими реагентами затримувала розвиток їх дисфункції [151 – 153]. У дослідженні на ізольованих мітохондріях печінки мишей було показано, що кадмій безпосередньо приводить до гальмування аденозиндифосфат-індукованого дихання, підвищує іонну проникність мембран мітохондрій, зменшує їх трансмембранний потенціал, спричиняє вивільнення цитохрому C та індукує активацію каспаз [154].

У людини Cd індукує апоптоз як опосередкованими каспазами, так і незалежними від неї шляхами [155]. Каспази – це специфічні для аспартату цистеїнові протеази, які викликають протеолітичні каскади та індукують посилення внутрішньоклітинних апоптотичних сигналів. В клітинах печінки кадмій індукує активацію каспази-9 та каспази-3, ймовірно, через вивільнення цитохрому C із пошкоджених мітохондрій [156, 157]. Незалежний від каспази апоптоз може виникнути через Cd-опосередкований вплив на білок-супресор пухлини p53, оскільки Cd⁺⁺ може заміщати Zn⁺⁺ в структурі p53, тим самим компрометуючи відновлення p53-зумовленого ушкодження ДНК або зупинку клітинного циклу [155]. Кадмій може також активувати Ca⁺⁺-залежну протеазу кальпаїн, яка відіграє важливу роль у розвитку ранніх стадій Cd-індукованого каспазозалежного апоптозу в гепатоцитах [156]. На думку T.N. Pham et al., Cd-індукований апоптоз в

первинних культурах гепатоцитів щурів також може опосередковуватися незалежними від каспази механізмами [158].

Гепатотоксичний вплив кадмію підтверджується й розвитком гістопатологічних змін в тканині печінки. Так, основним морфологічним проявом Cd-асоційованої гепатоцелюлярної травми вважають збільшення гепатосоматичного індексу і формування структурних патологічних змін в тканині печінки [159, 160]. Хронічна інтоксикація кадмієм викликає загальну гідропічну і локальну балонну дистрофію гепатоцитів, розвиток моноцелюлярних осередків некробіозу і некрозу клітин печінки з реактивною помірною інфільтрацією лімфоцитами і макрофагами, явища перипортального фіброзу і вакуолярної дегенерації, нерівномірне розширення просвіту синусоїдів та суттєве збільшення їх об'ємної щільності. При електронно-мікроскопічному дослідженні виявляються зміни форми і набухання мітохондрій, а також ознаки їх біодеградації, зниження об'ємної щільності профілів гранулярної цитоплазматичної мережі, що супроводжувалося їх дегрануляцією, осередковою вакуолізацією, а також наявністю в цитоплазмі дрібних дифузних ліпідних включень [161].

Отже, хронічна інтоксикація сполуками важких металів, зокрема, свинцю і кадмію, призводить до формування виражених функціональних і морфологічних змін печінки, з урахуванням чого представляється актуальним пошук ефективних засобів профілактики і усунення їх гепатотоксичного впливу.

1.3. Застосування біологічних антагоністів важких металів як пріоритетний напрямок попередження та корекції проявів гепатоцелюлярної травми, індукованої хронічною інтоксикацією свинцем і кадмієм.

Для профілактики і терапії основних проявів системно-органної хронічної інтоксикації сполуками свинцю і кадмію на рубежі ХХ – ХХІ

століть пропонувалися прийом пектиновмісних речовин, хелатних комплексів і сукцимера [162], імуномодуляторів і альгинатів. З урахуванням ключових механізмів розвитку Pb- і Cd-індукованої цитотоксичності, патогенетично виправданим і доцільним напрямком попередження і корекції її проявів вважається також застосування засобів з антиоксидантною активністю – кверцетину [163], ацетилцистеїну [164, 165], аскорбінової кислоти [166, 167], α -токоферолу [168, 169] тощо. Проте наразі однією з пріоритетних галузей медичної науки є пошук і використання препаратів біометалів – біологічних антагоністів кадмію та свинцю, які б сприяли ослабленню негативного впливу зазначених токсикантів на органному, клітинному та молекулярному рівнях [170 - 173]. Натепер найбільш дослідженими і вивченими біометалами, яким притаманні антагоністичні властивості щодо кадмію і свинцю, є селен, магній і цинк [174 – 178].

Цинк (Zn) – один з унікальних есенціальних елементів, який конкурує за своєю значимістю тільки з йодом, залізом і магнієм. Zn бере участь у всіх видах обміну, входить до складу 7 із 200 ферментів [179, 180]. Цинку належить важлива роль в синтезі білка та нуклеїнових кислот, він необхідний для стабілізації структури ДНК, РНК і рибосом, відіграє важливу роль в процесі трансляції, росту і ділення клітин, бере участь в стабілізації і проникності клітинних і внутрішньоклітинних мембран, процесах мембранного транспорту [181], формуванні антиоксидантного статусу в якості протектора вільнорадикальних реакцій. Мікроелемент виявляє значний вплив на імунну систему [182] і процеси апоптозу [183], остеогенез, гемопоез, клітинне дихання, розвиток та формування мозку і його нейротрансмітерну функцію, виступаючи в якості нейромодулятора і нейромедіатора [184], репродукцію і розвиток плода. Концентрація цинку пов'язана з сприйнятливістю до навчання і механізмів пам'яті [185].

Катіони цинку виконують в клітинах каталітичну, структурну та регуляторну функції. Вони каталізують гідроліз пептидів, білків, деяких ефірів і альдегідів [186]. Цинк підвищує активність остеобластів і пригнічує

активність остеокластів. У клітинах остеобластів цинк може посилювати проліферацію клітин, активність лужної фосфатази і остеогенний ефект [186]. Катіони цинку регулюють біосинтез інсуліну – в якості кофактора вони не тільки беруть участь в його продукції і зберіганні, але і є сигнальною молекулою для α -клітин, вивільняючись в позаклітинний простір після секреції гормону. Відкриття Zn-фінгерних ділянок в білках показало наявність у цинку структурної функції. Катіони Zn^{++} регулюють як ферментативну активність, так і стабільність білків, виступаючи одночасно або як іон-активатор, або як іон-інгібітор. Регуляція доступності цинку у еукаріот в першу чергу здійснюється його компартменталізацією і функціонуванням системи металотіонеїнів/тіонеїну, що дозволяє контролювати клітинний вміст мікроелемента. Біологічна незамінність цинку підтверджується існуванням гомеостатичних механізмів, що регулюють його абсорбцію, розподіл, клітинне депонування і екскрецію. Загальний вміст цинку в організмі людини становить 2-4 г при концентрації в плазмі 12-16 мкМ [187].

Концентрація цинку в організмі людини контролюється переносниками мікроелемента і Zn-зв'язуючими білками. З урахуванням топології мембран, транспортери поділяються на два сімейства – SLC39s/ZIPs і SLC30s/ZnTs. Посттрансляційна регуляція експресії ZIP і ZnT здійснюється Zn-залежним механізмом [188]. Переносники сімейства ZIP відповідають за транспортування цинку або з позаклітинного простору, або з внутрішньоклітинних компартментів в цитозоль. Особливістю сімейства ZnT є те, що транспорт цинку відбувається з цитоплазми у внутрішній простір органел або в зовнішнє середовище клітини [189], тобто білки ZnT протидіють ZIP-транспортерам [190]. Для кожного з транспортерів ZIP і ZnT характерна специфічність тканин і патерн експресії, різна чутливість до активаторів і локалізація в певних компартментах. ZnT-транспортери локалізуються в субклітинних компартментах, тоді як більшість ZIP-транспортерів – у плазматичній мембрані клітин [191]. Слід зазначити, що

мутації ZIP зазвичай пов'язані з порушенням ембріонального розвитку, патологією розвитку сполучної тканини, змінами гуморального імунітету і шизофренією, тоді як мутації ZnT – з діабетом, затримкою росту і порушеннями остеогенезу, хворобою Альцгеймера і Паркінсона [192].

Металотіонеїни (MT) – це багаті цистеїном білки 6-7 кДа, які зв'язують іони металів, зокрема, цинк і мідь [193]. До 20% внутрішньоклітинного цинку пов'язано з MT і може швидко вивільнитися. Існує чотири різних класи MT: MT-1 і MT-2 поширені по всьому організму, їх основна функція полягає в підтримці клітинного гомеостазу цинку і хелатуванні важких металів. Експресія MT-3 і MT-4 обмежена типом паттерна клітин, причому MT-3 переважно виявляється в головному мозку, а MT-4 – стратифікованому епітелії [179, 194]. Окрім MT, існують інші Zn-зв'язуючі білки, які діють як система, що забезпечує зберігання і контроль вивільнення цинку. Альбумін зв'язує близько 80% всього плазматичного рівня мікроелемента і вважається основним переносником цинку. До Zn-зв'язуючих білків також відносяться α_2 -макроглобулін, глікопротеїн, багатий гістидином, сімейство білків S100 [195].

Цинк – важливий мікроелемент, який відіграє ключову роль у протидії токсичній дії важких металів, зокрема, кадмію, що було продемонстровано в роботах M.M. Brzóska et al. та A. Formigari et al. [196, 197]. Цинк протидіє гострій Cd-індукованій нефротоксичності в експерименті на мишах [198], а рівень кадмію у великої рогатої худоби був обернено пропорційний вмісту цинку [199]. Доклінічні дослідження виявили пряму конкуренцію між цими двома металами за поглинання сарколемою. Так, показано, що у переносі кадмію беруть участь декілька сарколемних транспортерів, включаючи транспортери цинку, кальцієві канали та двовалентний транспортер металів 1 (divalent metal transporter 1, DMT1). Крім того, цинк також індукує кілька захисних механізмів, включаючи індукцію металотіонеїнів та виявляє сприятливий вплив на окисно-відновний гомеостаз [200].

Дослідження D. Zhang et al. продемонструвало, що кадмій виявляє негативний вплив на нирки великої рогатої худоби лінії Madin-Darby (MD). Було доведено, що додавання цинку в раціон тварин мало захисний ефект проти Cd-індукованої нефротоксичності. Зокрема, показано, що кадмій викликав загибель апоптотичних клітин нирок MD у залежності від тривалості експозиції та дози, що було пов'язано із збільшенням накопичення активних форм кисню у нефроцитах та деполаризацією їх мітохондрій під дією токсиканта. Очевидно, цинк протидіяв цьому Cd-індукованому окисному стресу і відновлював мембранний потенціал мітохондрій, чим і пояснюється Zn-опосередкований захист від Cd-асоційованого апоптозу цих клітин. Авторами встановлено, що цинк був менш ефективним у захисті клітин, які зазнали впливу високої концентрації кадмію (50 мкМ), особливо коли тривалість експозиції токсиканта перевищувала 12 годин: можливо, опосередкована металотіонеїнами секвестрація кадмію була недостатньою для запобігання його токсичності. Проте додавання в раціон цинку за умов впливу низького рівня кадмію (10 мкМ) ефективно зменшувала вміст внутрішньоклітинного токсиканта, ймовірно, за рахунок детоксикації, опосередкованої металотіонеїнами. На думку авторів, для запобігання негативного впливу кадмію важливим є саме раннє застосування Zn [201].

Дослідженнями на мишах, рибах та хом'яках доведена роль мідно-цинкової супероксиддисмутази 1 (СОД1) та глутатіон-асоційованих ферментів у Zn-опосередкованому захисті від Cd-індукованої цитотоксичності [202 – 204]. Відомо, що цинк відіграє важливу роль у підтримці природної конформації СОД1, яка займає лідируючі позиції в системі антиоксидантного захисту [205, 206]. Більше того, СОД1 захищає клітини від апоптозу, інгібуючи активацію каспази-9 і вивільнення мітохондріального цитохрому С [206], а також ослаблюючи хронічний стрес ендоплазматичного ретикулула [207], а глутатіон, запобігаючи надходженню кадмію за рахунок зниження експресії його транспортера ZIP8, також сприяє

захисту від окисного стресу, викликаного важкими металами, в т.ч. свинцем і кадмієм [208].

Як свідчать результати, отримані N. Babaknejad et al., кадмій знижував рівень креатиніну та білка, але підвищував вміст сечовини, натрію та калію в сироватці крові експериментальних щурів. Більше того, вплив токсиканта спричиняв значне підвищення рівня малонового діальдегіду (МДА), а також ушкодження клітин нирок. Застосування цинку або магнію, підвищуючи концентрацію креатиніну і білка та знижуючи рівень сечовини і натрію в сироватці крові, запобігало та усувало токсичні зміни, викликані кадмієм, що свідчать про захисний ефект Zn і Mg проти Cd-індукованої нефротоксичності [209].

Згідно даним літературних публікацій, потенційним механізмом Zn-опосередкованого захисту від Cd-індукованої нефротоксичності є конкуренція за систему іонних транспортерів [210]. Більше того, цинк індукуює синтез металотіонеїну в печінці, що спричиняє накопичення кадмію у печінці та затримує його перенесення в нирку [211]. З іншого боку, в просвіті кінцевих сегментів нефрону Zn інгібує транспорт токсиканта [212]. G. Jacquillet et al. продемонстрували, що кадмій індукуює апоптоз шляхом активації каспази 3 в корковому шарі нирки, а цинк запобігає апоптозу та некрозу шляхом її інгібування [213].

Низкою досліджень продемонстрована протекторна дія магнію проти токсичної дії сполук кадмію і свинцю [214 – 216]. Цей ефект магнію пояснюють конкурентним антагонізмом між Cd^{++} , Pb^{++} та Mg^{++} на рівні шлунково-кишкового тракту [212]. Вплив магнію на затримку Cd^{++} в нирках може обумовлюватися конкуренцією Cd-Mg під час реабсорбції. Крім того, збільшення рівня Mg^{++} у просвіті дистального нефрона може перешкоджати поглинанню Cd^{++} міжклітинним транспортом і збільшувати виведення кадмію із сечею [217]. Крім того, D. Djukić-Cosić et al. показали сприятливий вплив магнію на параметри окисного стресу в печінці щурів, які зазнали інтоксикації кадмієм [218], оскільки Mg^{++} є кофактором ферментів, що

беруть участь у синтезі глутатіону, який є важливим клітинним антиоксидантом [209].

Дослідження M.W. Fariss [219] продемонстрували, що для захисту тканин від токсичного впливу важких металів доцільне застосування антиоксидантів та поглиначів вільних радикалів. Цинк і залізо (Fe), які є одними з основних їх скавенджерів, відіграють важливу роль у підтриманні прооксидантного та антиоксидантного статусу [220, 221]. Результати, отримані J. Obaiah et al., вказують на те, що Zn і Fe або їх комбінації зменшували індукований кадмієм окислювальний стрес у печінці та нирках щурів. Так, застосування цинку і заліза як поодиночі, так і в поєднанні пригнічували утворення МДА в печінці та нирках експериментальних тварин. При цьому максимальне зниження вмісту малонового діальдегіду спостерігалось в тканині печінки Cd-асоційованих щурів, у яких цинк і залізо до раціону додавали протягом 15 та 30 днів [222]. На підставі даних доступних літературних публікацій було висловлено припущення, що Zn і Fe підтримують біодоступність основних мікроелементів, відіграючи тим самим роль у витісненні кадмію з металомістких ділянок зв'язування ферментів [223 – 225]. Також повідомлялося, що Zn і Fe забезпечують захист від Cd-індукованих змін шляхом прямої чи опосередкованої індукції металотіонеїнів [226, 227], блокуючи окислювальну ланцюгову реакцію та пригнічуючи утворення продуктів ліпопероксидації [228, 261].

Кількісне визначення білка металотіонеїнів показало, що під впливом Zn та/або Fe ниркова тканина демонструє виразнішу експресію МТ, ніж тканина печінки при додаванні мікроелементів у всі часові інтервали експерименту. Підвищення рівня білка МТ в обох досліджуваних тканинах, ймовірно, зумовлене диференціальною експресією гена металотіонеїнів. При цьому комбіноване додавання до раціону Zn та Fe було більш ефективним у синтезі білка МТ і ослабленні проявів Cd-індукованої цитотоксичності, ніж індивідуальне застосування зазначених мікроелементів [226-230].

Таким чином, застосування препаратів біометалів – біологічних антагоністів кадмію та свинцю викликає ослаблення негативного впливу зазначених токсикантів на організмі, клітинному та молекулярному рівнях за рахунок прямої та опосередкованої індукції металотіонеїнів, активації системи антиоксидантного захисту та зменшення генерації активних форм кисню, що сприяє попередженню та усуненню несприятливих специфічних і неспецифічних ефектів, які спричиняються полісистемним залученням до Pb/Cd-індукованих патологічних процесів життєво важливих органів і систем.

Результати представлених досліджень опубліковані в наступних роботах [231, 232]:

1. Нефьодова О.О., Янушкевич К.С. , Кушнарєва К.А., Колосова І.І., Великодна-Танасійчук О.В., Адегова Л.Я. Патофізіологічні, гістологічні, гістохімічні та клінічні аспекти гепатотоксичності, спричиненої інтоксикацією сполуками свинцю і кадмію. Вісник проблем біології та медицини. 2021. ВИП 2(160) 39-44.
2. Kostyantyn Yanushkevych, Kateryna Kushnarova, Irina Pridius, Iryna Zaiats Clinical aspects of the effects of cadmium and lead compounds in the liver (literature review). Modern Science - Moderní věda. - Praha. - Česká republika, Nemoros. 2021;3: 136-139. <https://repo.dma.dp.ua/7448/>

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Усі досліді проводили у відповідності до законодавства України (Закон України № 3447-IV, 2006), Міжнародного кодексу медичної етики (1983р.), «Загальним етичним принципам експериментів над тваринами», що затверджені I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001р.), правил Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та з іншою науковою метою (Council of Europe, Strasbourg, 1986). Комісією з біоетики ДДМУ встановлено, що проведені наукові дослідження експериментальних тварин відповідають етичним вимогам (протокол № від).

Матеріал дослідження. Експериментальні дослідження проведені на 210 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 покриттях та вухах. Під час утримання, експерименту та оперативного вилучення тварин з експерименту ми дотримувались усіх етичних норм поводження з лабораторними тваринами.

Методи дослідження.

Постановка експерименту. Моделювання впливу хлоридом кадмію, ацетатом свинцю та розчинами сукцинатів металів, на організм самців і морфогенез печінки у щурів проводили за наступним планом. Усі дослідні тварини були нами розділені на 7 груп:

дослідна група № 1 – щури, яким ізольовано вводили розчин хлориду кадмію в дозі 2,0 мг/кг;

дослідна група № 2 – щури, яким вводили розчин хлориду кадмію в дозі 2,0 мг/кг в комбінації з розчином сукцинату цинку в дозі 5 мг/кг;
дослідна

група №3 - щури, яким вводили розчин хлориду кадмію в дозі 2,0 мг/кг в комбінації з розчином сукцинату заліза в дозі 10 мг/кг;

дослідна група № 4 – щури, яким ізольовано вводили розчин ацетату свинцю в дозі 12,0 мг/кг;

дослідна група № 5 – щури, яким вводили розчин ацетату свинцю в дозі 12,0 мг/кг в комбінації з розчином сукцинату цинку в дозі 5 мг/кг;

дослідна група №6 , яким вводили розчин ацетату свинцю в дозі 12,0 мг/кг в комбінації з розчином сукцинату заліза в дозі 10 мг/кг;

та контрольна група №7 – щури, яким вводили фізіологічний розчин.

Як при ізольованому впливі важких металів, так і при впливі в комбінації з сукцинатами цинку або заліза, обсяг введення не перевищував 0,5 мл, що не призводить до розтягування шлунку дослідного щура і не привносить побічного ефекту механічного впливу.

Хід експерименту та досліджувані речовини. Нами проводився хронічний експеримент для визначення результатів тривалого впливу – 30 діб. Досліджувані розчини вводили щоденно в шлунок самцям через зонд один раз на добу, в один і той же час, з першого дня дослідження та впродовж всього дослідження. В експериментальних моделях використовували іонний розчин хлориду кадмію та ацетату свинцю (виробник – ТОВ "ТД "АТК УКРАЇНА"), а також розчини сукцинату цинку та сукцинату заліза, отриманих із застосуванням аквананотехнології. Українські вчені науково-дослідного інституту Нанобіотехнологій та ресурсозбереження України (м. Київ) створили пріоритетний нанотехнологічний напрямок, завдяки якому були отримані надчисті сукцинати основних харчових кислот біогенних металів (цинку, магнію,

заліза, міді, та ін.). Згідно з договором про наукову співпрацю розчини сукцинатів нанометалів отримували в Науково-дослідному інституті Нанобіотехнологій та ресурсозбереження України (м. Київ).

Вибір іонної форми кадмію (кадмію хлорид) та свинцю (ацетат свинцю) як досліджуваних речовини для моделювання хронічної інтоксикації обґрунтовується широким їх розповсюдженням в об'єктах довкілля промислового регіону, при цьому кадмій та свинець, їх сполуки чинять політропну токсичну дію та впливають на морфофізіологічний стан і здатні накопичуватись в організмі, зокрема в печінці.

Результати впливу досліджуваних чинників оцінювали на 15-ту і 30-ту доби дослідження, тварин виводили з експерименту способом передозування тіопенталовим наркозом, вилучали печінку. Після вилучення органів проводились їх вимірювання, зважування, протоколювання. Для того, щоб знайти видимі морфологічні зміни печінку оглядали, потім фотографували і фіксували відібраний матеріал у нейтральному 10 % розчині формаліну для подальшого гістологічного та морфогістометричного дослідження. Для поліелементного аналізу зразки без фіксації підлягали заморожуванню.

Враховуючи специфіку поставлених задач, в даному дослідженні була проведена кількісна оцінка наступних показників:

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

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

де ІМП – індекс маси печінки; m – маса печінки (г); M – маса щура (г).

Фіксована у нейтральному формаліні печінка заливалась в парапласт та виготовлялись гістологічні серійні зрізи, що забарвлювались оглядовими гістологічними барвниками. Відповідно до мети та завдань гістологічними дослідженнями визначались зміни в паренхімі печінки, а саме під мікроскопом досліджували печінкові та порталні часточки. Печінкові

часточки щура не мають чітко окресленої сполучною тканиною межі, тому визначити площу часточки шляхом обрахування сплайнним контуром неможливо. Окрім печінкової часточки на гістологічних зрізах печінки виділяють також порталні часточки - умовні трикутники, верхівки яких розташовані по центру трьох найближчих центральних вен печінкових часточок, а в середині – печінкова тріада. Нами проводились вимірювання діаметру центральної вени печінкової часточки та довжини сторін трикутників порталних часточок для порівняння впливу солей кадмію та сукцинатів цинку і заліза на морфологію паренхіми печінки дослідних тварин. Для отримання цифрових зображень з подальшим обчисленням розмірів структур паренхіми печінки використовувалася камера для світлової мікроскопії ZEISS AxioCam ERc 5s з адаптером P95-C 1/2" 0,5x, приєднана до мікроскопу Primo Star компанії ZEISS.

Крім цього, частина отриманого матеріалу досліджувалась шляхом поліелементного спектрального аналізу.

Метод атомної емісії з електродуговою атомізацією

Визначення особливостей накопичення кадмію, свинцю в печінці щурів при ізольованому введенні та за умов корекції сукцинатами цинку та заліза проводили за допомогою поліелементного аналізу біологічних матеріалів методом атомної емісії з електродуговою атомізацією. Вище зазначені вимірювання проводилися в Державному підприємстві «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України (м. Одеса) згідно договору про науково-творче співробітництво (2018р.). Атомно-емісійний аналіз із дуговою атомізацією дозволяє проводити якісний та кількісний елементний аналіз проб практично будь-якої природи. Суть атомно-емісійного методу аналізу полягає в наступному. Спеціально підготовлена проба міститься в лунку на одному з двох графітових електродів. Електрична дуга між електродами призводить до випаровування та атомізації проби, атоми, з яких складалася аналізована проба, під дією високої температури поглинають енергію та переходять у

збуджений стан. У збудженому стані кожен атом знаходиться приблизно 1 мкс, після чого знову повертається до основного стану, виділяючи один або кілька квантів енергії (фотонів). Кожен хімічний елемент виділяє фотони з певною довжиною хвилі. Спектрометр уловлює світло, що походить від вольтової дуги, і розкладає його за допомогою дифракційних ґрат. У цьому фотони з різними довжинами хвиль відокремлюються друг від друга. З'являється можливість виміряти, скільки випромінюється фотонів із довжиною хвилі, що відповідає кожному хімічному елементу. Як наслідок, можна зробити висновок про кількість того чи іншого хімічного елемента аналізованої пробі.

Підготовка зразків і вимірювання вмісту металів в печінці проводилося відповідно до ДСТУ 30823-2002. В якості розчинника використовувалася стандартна спектральна буферізуюча суміш по ДСТУ 30823-2002. Кількісне вимірювання вмісту металів в зразках проведено на атомно-емісійному спектрометрі Емас-200 CCD, який є сучасним аналітичним приладом, управляється комп'ютером і всі необхідні розрахунки виробляє самостійно за мінімальної участі оператора. Кількісне визначення в аналізованих об'єктах проводилось на довжині хвилі: кадмію 228,802 нм, свинцю - 283,305 нм, цинку, - 213,856 нм, заліза - 238,204 нм.

В нашому експерименті було прийнято рішення щодо проведення аналізу накопичення кадмію та свинцю, як маркера хронічної інтоксикації широко розповсюдженими екополютантамию. Цинк та залізо входять до складу мікроелементних систем організму людини, баланс яких порушується в першу чергу в умовах інтоксикації важкими металами, проте вони виявляють біантагоністичні властивості щодо важких металів і можуть впливати на рівень накопичення важких металів.

Для аналізу накопичення ми використовували печінку самців щура всіх піддослідних груп на 15-й та 30-й добі експерименту(рис. 2.1)



Рис. 2.1. Розтин самця щура контрольної групи на 14-й добі експерименту для вилучення печінки.

Печінка для визначення мікроелементного статусу не підлягала фіксації згідно вимог пробопідготовки, а відразу заморожувалась і вже в замороженому стані доставлялась до Українського науково-дослідного інституту медицини транспорту для подальших досліджень.

Дослідження біохімічного складу крові щурів досліджуваних груп

Взяття крові для аналізу здійснювали через хвостову вену тварин. Визначення активності АлАТ та АсАТ проводили фотометричним методом за допомогою стандартизованого набору реактивів (Human GMbH). В пробірку вносили сироватку, розчин буферу, а після інкубації – розчин субстрату. Активність ферментів визначали на апараті «Humalyser-2000» при довжині хвилі 340 нм. Активність ферментів виражали в Од/л [233, 234] АЛТ АСТ діагностичне значення. Для виконання поставлених завдань дослідження нами проводились аналізи рівню трансфераз та обраховувався коефіцієнт де Рітіса – це відношення АсАТ/АлАТ (аспартатамінотрансферази

до аланінамінотрансферази). Даний показник є корисним у диференційній діагностиці уражень печінки чи серця. Його зростання характерне для ушкодження міокарду, а зменшення відзначається у випадку зниження функціональної активності печінки. За даними літератури вищий індекс Де Рітиса асоціюється зі збільшеною смертністю з причин цирозу печінки. Співвідношення АсАТ/АлАТ менше 1,0 є характерним для нетоксичного стеатозу та стеатогепатиту, а високий індекс де Рітиса є достовірною ознакою токсичного ураження печінки [235, 236].

Статистична обробка та порівняння результатів виконана з використанням пакету комп'ютерних програм STATISTICA v.6.1 (StatSoft, США) (ліцензійний номер AGAR 909 E415822FA).

РОЗДІЛ 3

ДИНАМІКА НАКОПИЧЕННЯ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ ПЕЧІНКОЮ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ВСІХ ГРУП ЗА ДАНИМИ ПОЛІЕЛЕМЕНТНОГО АНАЛІЗУ

Для вирішення поставлених завдань ми проводили визначення рівню накопиченню кадмію і свинцю та динаміку змін цих мікроелементів впродовж експерименту на 15-ту та 30-ту добу як при ізольованому введенні так і при комбінації з сукцинатами цинку та заліза.

Аналіз та порівняння отриманих результатів показав наступне. В контролі рівень кадмію в зразках печінки самців щурів мав недостовірну тенденцію до зростання. Так на 15-ту добу експерименту рівень кадмію становив $0,1990 \pm 0,0024$ мкг/г, а на 30 добу, тобто наприкінці експерименту, зростав до $0,2134 \pm 0,0043$ мкг/г. Дані показники ми пояснюємо утриманням тварин в кадмійнавантаженому регіоні, де відбувається вплив викидів промислових підприємств та забруднення довколишнього середовища, повітря, води і т.д. В експериментальних групах рівень кадмію в печінці суттєво підвищувався (рис.3.1).

При ізольованому щоденному впливі хлоридом кадмію спостерігався найвищий рівень накопичення цього мікроелементу в печінці на обох досліджуваних термінах. Вже на 15-й добі експериментального введення хлориду кадмію його рівень затримання печінкою у 55 разів перевищував контроль ($p \leq 0,001$), а на 30-й добі у 67,8 разів відповідно до контрольних показників цього терміну. Такий високий рівень накопичення кадмію ми пояснюємо тим фактом, що печінка є одним з перших органів, де фільтрується венозна кров від кишечника, куди саме і потрапляв хлорид кадмію.

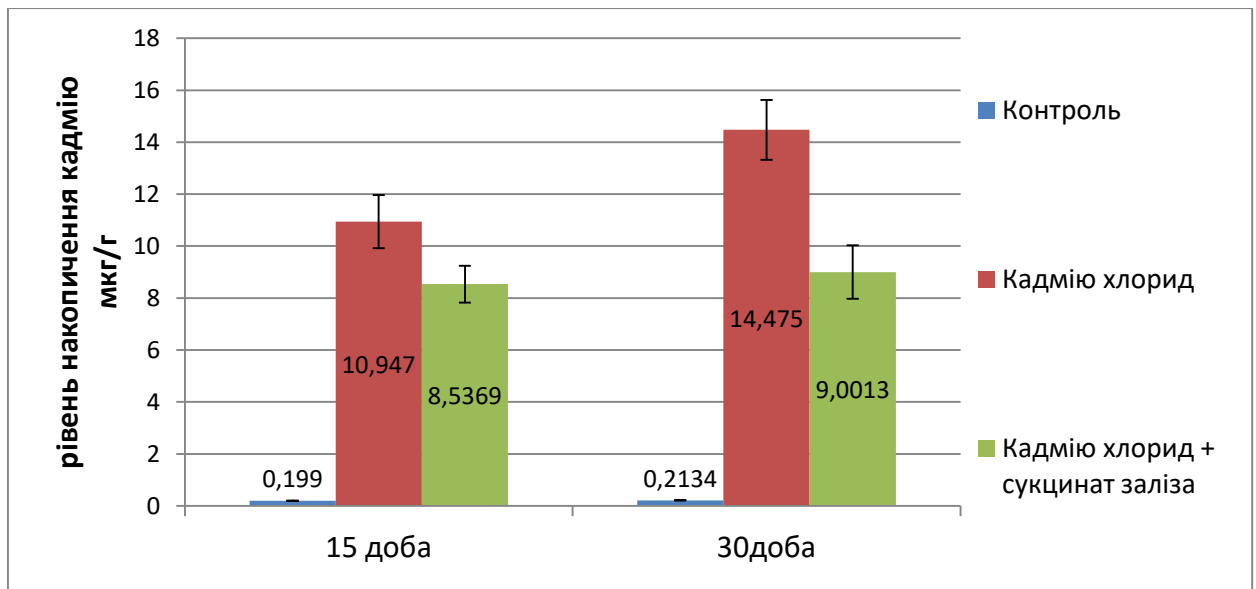


Рис.3. 1. Динаміка накопичення кадмію в печінці щурів в піддослідних групах ізольованого введення хлориду кадмію та комбінованого введення з сукцинатом заліза у порівнянні до контрольної групи на 15-ту та на 30-ту добу експерименту.

Частиною бар'єрно-захисної функції, є дезінтоксикаційна функція печінки, яка полягає у руйнації різних ксенобіотиків (екзогенних отрут, лікарських речовин та ін.), а також гормонів та ендогенних отрут. Детоксикація полягає в руйнуванні тих речовин, які поступають з кров'ю. При впливі сполук важких металів саме печінка виробляє металотіонеїни - сімейство низькомолекулярних білків з високим вмістом цистеїну, які здатні пов'язувати як фізіологічні (цинк, мідь, селен), так і ксенобіотичні (кадмій, ртуть, срібло, миш'як та ін.) важкі метали. Саме тому рівень накопичення важких металів в печінці має такі високі показники в групі ізольованого хронічного введення хлориду кадмію.

В групах комбінованого введення рівень накопичення кадмію знижався як на 15-тій так і на 30-й добі експерименту. Дані показники зниження були далекі від показників контрольної групи, проте достовірно нижчі у порівнянні до групи ізольованого введення хлориду кадмію.

В групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом заліза вже на 15-ту добу експерименту рівень кадмію був достовірно ($p \leq 0,001$) нижчий за

такий показник в групі ізольованого впливу. Фактичне комбіноване введення кадмію з сукцинатом заліза у 1,3 рази знижувало в паренхімі печінки рівень кадмію, не зважаючи на той факт, що в обох групах тварини отримували одну й туж дозу по кадмію. А на 30-ту добу експерименту тенденція зниження накопичення кадмію збільшилась, а саме у порівнянні до показника по кадмію з групою ізольованого введення менше у 1,6 разів.

Фактично отримані результати демонструють, що сукцинат заліза знижує рівень накопичення кадмію печінкою впродовж 30 діб експериментального введення на одному рівні по кадмію на 15-ту добу ($8,5369 \pm 0,7086$ мкг/г) та на 30 добу ($9,0013 \pm 1,0290$ мкг/г) бо показники не мають між собою статично достовірної різниці. Тобто, комбіноване введення сукцинату заліза з кадмієм знижує рівень накопичення кадмію печінкою і утримує цю функцію впродовж тривалого терміну (в нашому експерименті – 30 діб), тобто сукцинат заліза має біоантагоністичну дію щодо кадмію.

В групі комбінованого вплив хлориду кадмію та сукцинату цинку рівень кадмію також знижувався в порівнянні до групи ізольованого впливу хлориду кадмію (рис.3.2).

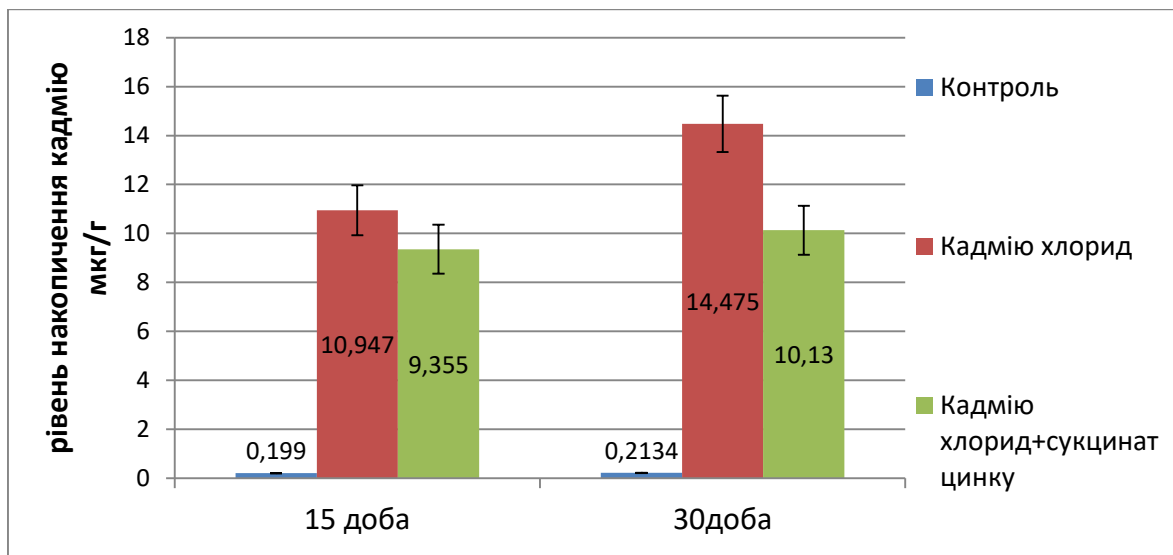


Рис.3. 2. Динаміка накопичення кадмію в печінці щурів в піддослідних групах ізольованого введення хлориду кадмію та комбінованого введення з сукцинатом цинку у порівнянні до контрольної групи на 15-ту та на 30-ту добу експерименту.

Але ступінь зниження показників накопичення кадмію в печінці щурів як на 15-ту так і на 30-ту добу був нижчий у порівнянні до групи комбінованого впливу з сукцинатом заліза. В першій половині часу експерименту, тобто на 15-ту добу введення досліджуваних речовин показники накопичення кадмію у печінці зменшувались у 1,2 рази, але потім до 30-ї доби у 1,4 рази. Слід зазначити, що обидва показники продемонстрували достовірне зниження ($p \leq 0,001$) рівню кадмію у печінці при комбінованому введенні хлориду кадмію з сукцинатом цинку в експерименті на щурах.

Як і в попередньому порівнянні даних, отримані результати демонструють, що сукцинат цинку знижує рівень накопичення кадмію печінкою як на 15-ту так і на 30 добу комбінованого введення його з кадмієм. На 15-ту добу рівень кадмію в групі комбінованого впливу становить $9,3550 \pm 0,8516$ мкг/г, а на 30 добу $10,1300 \pm 1,0290$ мкг/г, що є достовірно нижчим за групу ізольованого введення хлориду кадмію. Тобто, комбіноване введення сукцинату цинку з кадмієм знижує рівень накопичення кадмію печінкою і утримує цю функцію впродовж тривалого терміну (в нашому експерименті – 30 діб), тобто сукцинат цинку також має біоантагоністичну дію щодо накопичення кадмію.

Якщо узагальнити всі отримані дані по рівню накопичення кадмію в усіх групах експерименту з впливом хлориду кадмію, то можна визначити певні закономірності (рис.3.3.).

Аналіз та порівняння отриманих результатів показав наступне: і сукцинат цинку і сукцинат заліза мають виражені біоантагоністичні властивості щодо накопичення кадмію печінкою при їх комбінованому введенні в організм в хронічному експерименті на щурах. Проте, сукцинат заліза знижує рівень накопичення кадмію в більшому ступені і тримає стабільним даний показник з середини експерименту (15 доба) і до терміну закінчення (30 доба) (рис.3.3.).

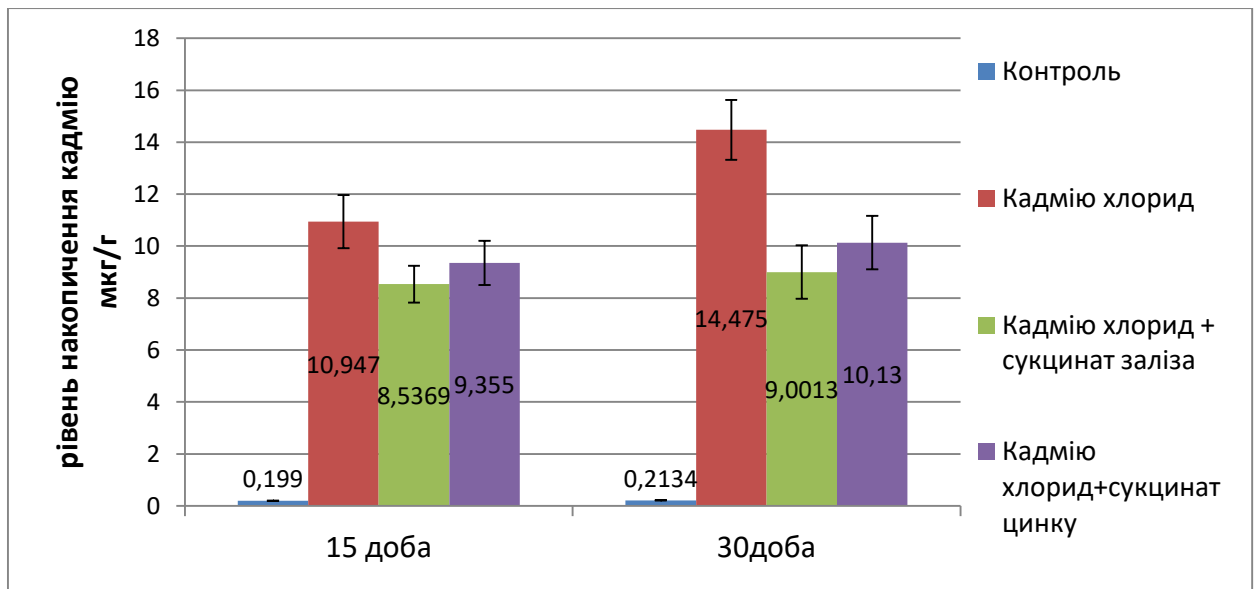


Рис.3. 3. Динаміка накопичення кадмію в печінці щурів в піддослідних групах на 15-ту та на 30-ту добу експерименту.

Вважаємо, що результати експерименту доводять, що сукцинат цинку та сукцинат заліза є біоантагоністами хлориду кадмію при їх комбінованому надходженні в організм.

Порівнюючи рівень накопичення ацетату свинцю та хлориду кадмію печінкою дослідних тварин ми керувались розрахунком не кількості металу, а його відсотком від напівлетальної дози (LD-50) для щурів. Свинець має LD-50 250мг/кг, відповідно 0,05 від LD-50 складає 12,0мг/кг, а у кадмія LD-50 для щурів 40мг/кг, відповідно 0,05 від LD50 становить 2,0мг/кг. Такі дози обрані нами для можливості порівнювати вплив важких металів та ступінь їх накопичення в печінці.

Аналіз отриманих результатів продемонстрував, що ізольоване введення ацетату свинцю впродовж експерименту призводить до накопичення цього металу печінкою дослідних тварин на обох термінах дослідження (рис.3.4). В контрольній групі рівень свинцю у зразках печінки не мав достовірної різниці на 15-ту добу ($1,4305 \pm 0,1312$ мкг/г) та на 30-ту добу ($1,4805 \pm 0,1287$). В групі ізольованого введення на 15-тій добі рівень свинцю в зразках перевищував контроль у 8,7 разів, а на 30-ту добу у 11,3 рази. Ця різниця є достовірною ($p \leq 0,001$), і логічним є збільшення рівню

свинцю у зв'язку з тим, що введення діючої речовини продовжувалось. Проте в групі комбінованого введення свинцю з сукцинатом цинку, ми спостерігаємо зниження рівню накопичення печінкою свинцю, попри його подальше щоденне надходження (рис.3.4). По відношенню до даних групи ізольованого введення рівень накопичення свинцю печінкою зменшується як на 15-ту добу в 1,5 разів, так на 30 добу експерименту у 1,7 разів.

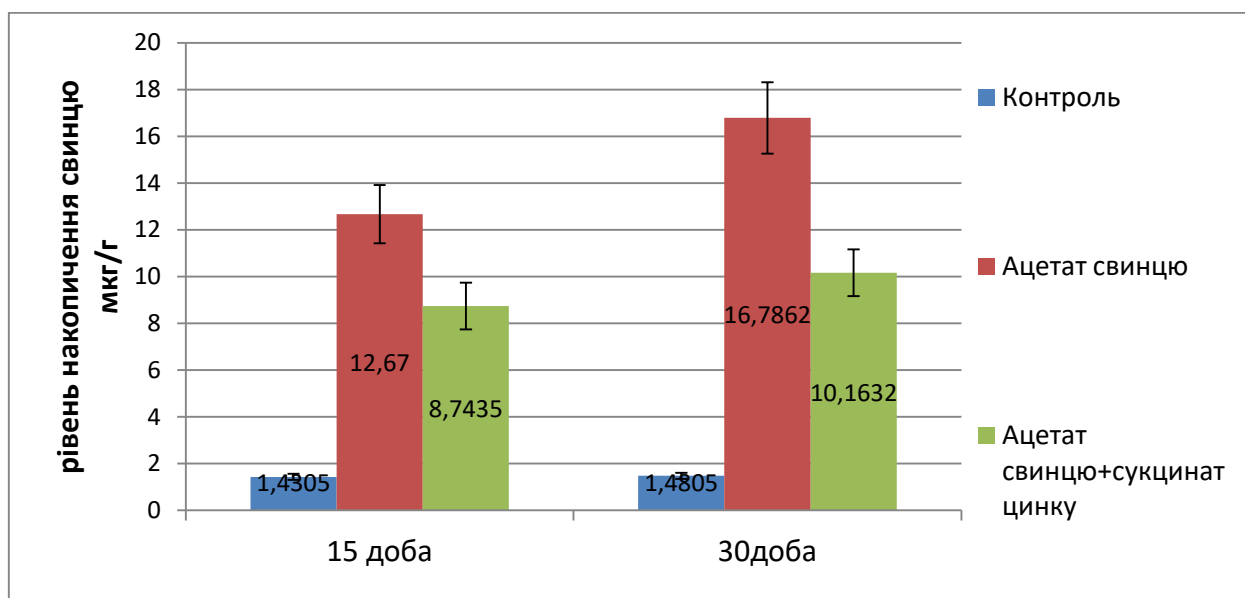


Рис.3. 4. Динаміка накопичення свинцю в печінці щурів в піддослідних групах ізольованого введення ацетату свинцю та комбінованого введення з сукцинатом цинку у порівнянні до контрольної групи на 15-ту та на 30-ту добу експерименту.

Отримані дані дозволяють висунути припущення, що сукцинат цинку знижує рівень накопичення ацетату свинцю печінкою і виступає біоантагоністом свинцю в організмі дослідних тварин в експерименті.

В групі комбінованого введення ацетату свинцю з сукцинатом заліза ми також спостерігали зниження рівню накопичення свинцю у зразках печінки щурів у порівнянні до групи ізольованого введення ацетату свинцю (рис.3.5). Але біоантагоністичні характеристики сукцинату заліза були менш виражені у порівнянні до сукцинату цинку. На 15-ту добу зниження

накопичення свинцю в групі комбінованого введення зменшувалось у 1,2 рази, а на 30-ту добу у 1,3 рази (рис 3.5).

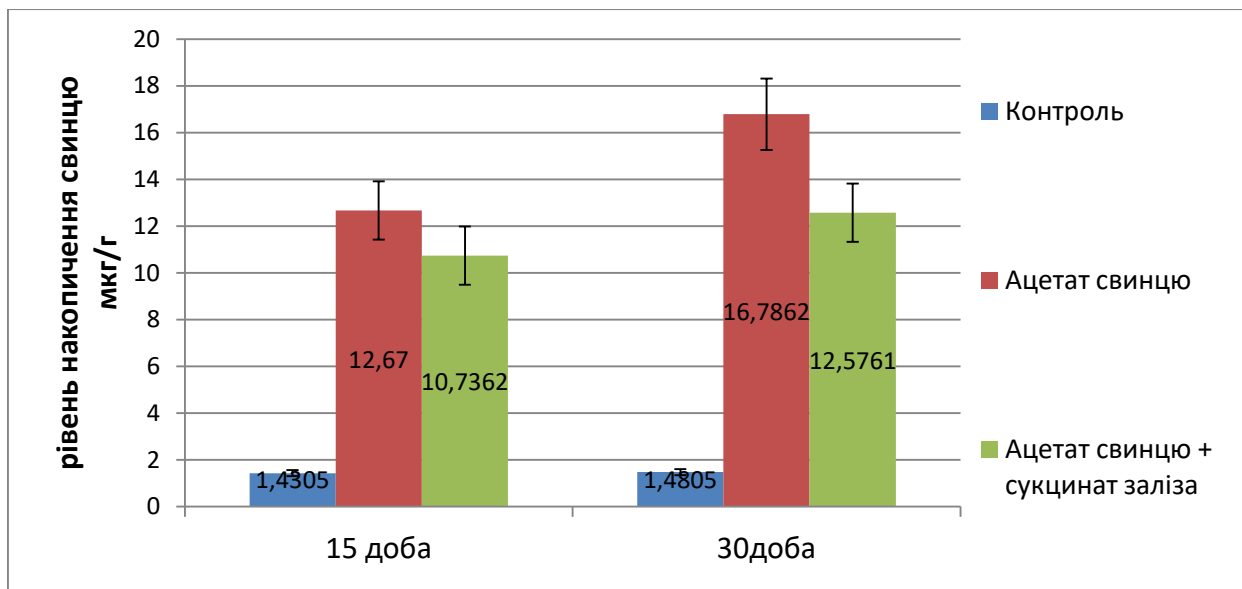


Рис.3. 5. Динаміка накопичення свинцю в печінці щурів в піддослідних групах ізольованого введення ацетату свинцю та комбінованого введення з сукцинатом заліза у порівнянні до контрольної групи на 15-ту та на 30-ту добу експерименту.

Таким чином, і сукцинат цинку і сукцинат заліза проявляють біоантагоністичні характеристики щодо накопичення свинцю печінкою щура у хронічному експерименті при внутрішньошлунковому введенні в зазначених дозах. При співставленні отриманих даних всіх експериментальних груп щодо накопичення свинцю отримані показники свідчать, що сукцинат цинку є більш дієвим антагоністом ацетату свинцю, знижує рівень його накопичення печінкою у порівнянні до сукцинату заліза (рис.3.6).

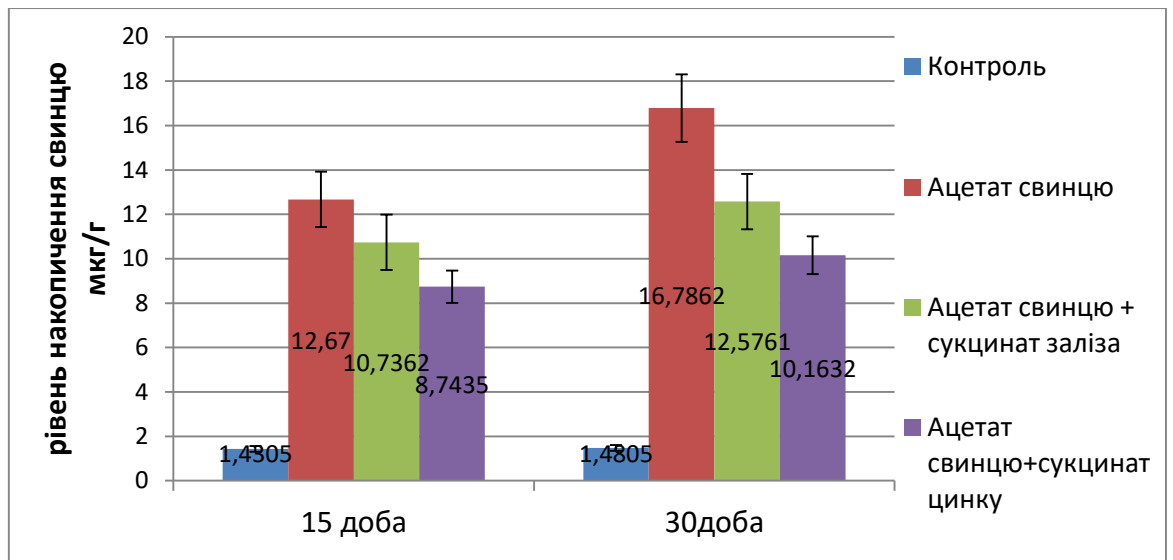


Рис. 3. 6. Динаміка накопичення свинцю в печінці щурів в піддослідних групах на 15-ту та на 30-ту добу експерименту.

Для повного порівняльного аналізу отриманих результатів нами досліджувались також масометричні показники печінки самців усіх дослідних груп. У зв'язку неінформативністю показника середніх значень маси печінки, нами розраховувався індекс маси органу, який демонструє зміну маси органу до маси тіла тварини (3.7).

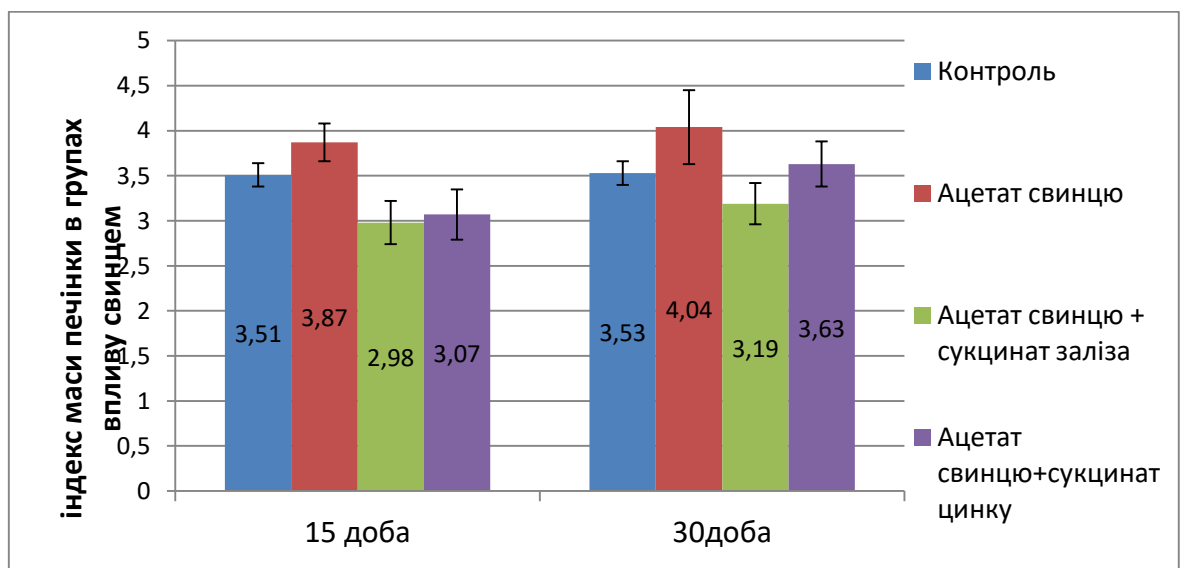


Рис. 3. 7. Динаміка індексу маси печінки щурів в піддослідних групах на 15-ту та на 30-ту добу в експерименті з ацетатом свинцю.

В експериментальних групах з ацетатом свинцю індекс маси печінки в контролі на обох досліджуваних термінах не мав достовірної різниці і коливався в межах 3,51-3,53. При ізольованому введенні ацетату свинцю

маса печінки зростала на 10% на 15-тий день експерименту та на 14% на 30-й день. Такі дані свідчать про потерпання (ураження) органу від дії солей важких металів. В групах комбінованого впливу ми спостерігали зниження індексу маси печінки. При цьому в групі комбінації ацетату свинцю з сукцинатом заліза показники індексу були значно менші за контрольні, а в групі комбінації з сукцинатом цинку були нижчі за показники ізольованого введення свинцю, але наближені до контрольної групи. Такі дані корелювали з рівнем накопичення свинцю печінкою.

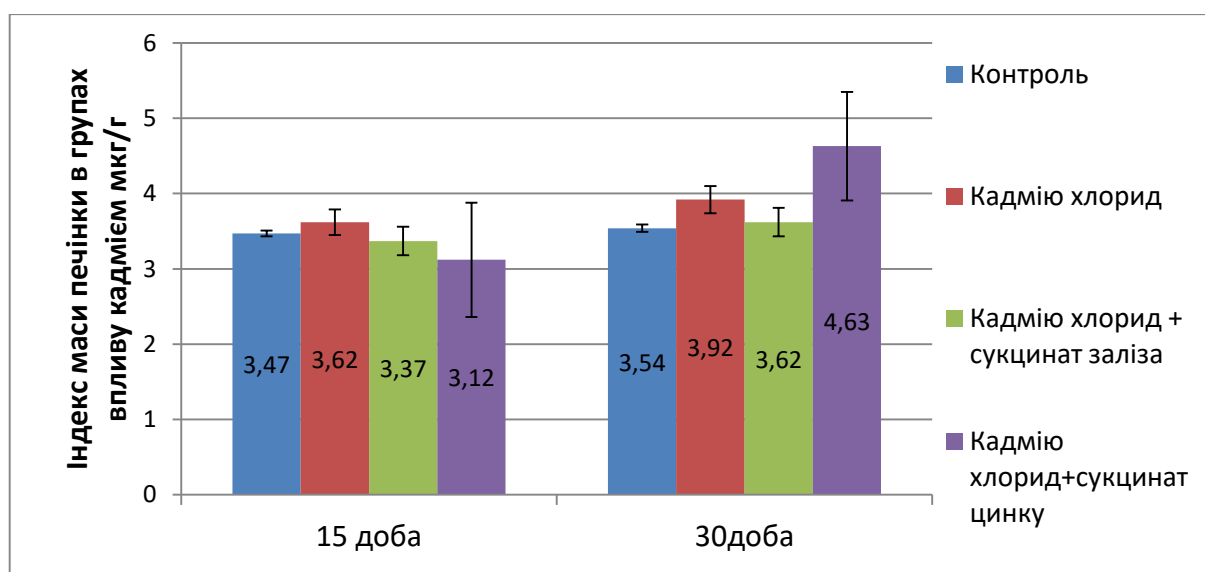


Рис. 3. 8. Динаміка індексу маси печінки щурів в піддослідних групах на 15-ту та на 30-ту добу в експерименті з хлоридом кадмію

В експериментальних групах з введенням хлориду кадмію індекс маси печінки в контролі недостовірно зростав наприкінці експерименту, тобто на 30-ту добу і коливався в межах 3,47-3,54. При ізольованому введенні хлориду кадмію індекс маси печінки на 15-тий день експерименту не мав достовірної різниці з контрольними показниками, а на 30-й день індекс зростав на 11%. В групах комбінованого впливу ми спостерігали зниження індексу маси печінки. При цьому в групі комбінації хлориду кадмію з сукцинатом заліза показники індексу не мали статистично достовірної різниці з контролем, а в групі комбінації з сукцинатом цинку на 15-ту добу були нижчі за показники

контрольної групи, а на 30-ту добу на 18% перевищували індекс маси печінки в групі ізольованого введення кадмію. Можна зробити висновок, що сукцинат заліза при комбінованому введенні з хлоридом кадмію має більш виражену біоантагоністичну дію у порівнянні до сукцинату цинку в експерименті на щурах при зазначених дозах і способі введення. Такі дані також повністю корелюють з рівнем накопичення кадмію печінкою.

Висновки за розділом.

1. При ізольованому впливі хлоридом кадмію спостерігався найвищий рівень накопичення цього мікроелементу в печінці на обох досліджуваних термінах. На 15-й добі введення кадмію його рівень накопичення печінкою у 55 разів перевищував контроль а на 30-й добі у 67,8 разів у порівнянні до контрольних показників.
2. Результати експерименту доводять, що сукцинат цинку та сукцинат заліза знижують рівень накопичення кадмію печінкою і вони є біоантагоністами хлориду кадмію при їх комбінованому надходженні в організм в експерименті на щурах. Але біоантагоністичні характеристики сукцинату заліза були більш виражені у порівнянні до сукцинату цинку.
3. При введенні сукцинатів цинку та заліза з ацетатом свинцю зниження рівню накопичення свинцю печінкою виявлено в групі комбінованого впливу з сукцинатом цинку, який виступає біоантагоністом свинцю в організмі дослідних тварин в хронічному експерименті в зазначених дозах та способі введення.
4. Аналіз та порівняння показників індексу маси печінки в групах комбінованого впливу з хлоридом кадмію продемонстрував, що сукцинат заліза має більш виражену біоантагоністичну дію у порівнянні до сукцинату цинку в експерименті на щурах. Такі дані повністю корелюють з рівнем накопичення кадмію печінкою.
5. Аналіз та порівняння показників індексу маси печінки в групах комбінованого впливу з ацетатом свинцю продемонстрував, що сукцинат

цинку має більш виражену біоантагоністичну дію у порівнянні до сукцинату заліза в експерименті на щурах, що корелює з рівнем накопичення свинцю печінкою в даних групах дослідних тварин.

Результати представлених досліджень опубліковані в наступних роботах [237]:

Нефьодова ОО, Янушкевич КС. Визначення особливостей накопичення кадмію, свинцю в печінці щурів при ізольованому введенні та за умов корекції сукцинатами цинку та заліза. «Перспективи та інновації науки». 2023;14(32):1016-1030. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1016-1029](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1016-1029)

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ ІЗОЛЬОВАНОГО ВВЕДЕННЯ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА МОРФОЛОГІЧНІ СТРУКТУРИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ

Для вирішення поставлених завдань нами видалялась печінка у дослідних щурів для визначення динаміки можливих змін гістологічного рівня впродовж експерименту на 15-ту та 30-ту добу при ізолюваному введенні хлориду кадмію в дозі 2,0 мг/кг або ацетату свинцю в дозі 12,0 мг/кг для порівняння з контролем.

Печінка - найбільша травна залоза в організмі, що бере участь у процесах травлення, обміну речовин і кровообігу, а також здійснює специфічні ферментативні й екскреторні функції. Цей орган виконує багато функцій в організмі: депонуюча функція (накопичення глікогену, жиророзчинних вітамінів, судинна система печінки здатна депонувати кров, метаболічна функція); участь у всіх видах обміну речовин: білковому, ліпідному (у тому числі й обміні холестерину), вуглеводному, пігментному, мінеральному. Дезінтоксикаційна та бар'єрно-захисна функція печінки полягає у руйнуванні різних ксенобіотиків (екзогенних отрут, лікарських речовин та ін.), секреторна функція – утворення жовчі. Печінка також володіє в певній мірі ендокринною функцією, оскільки синтезує та виділяє у кров велику кількість білків та інших речовин з регуляторними ефектами. Всі ці функції разом дуже значущі для організму, і печінка є життєво важливим органом.

Печінка є органом, що активно реагує на дію ксенобіотиків, отрут, важких металів та інших сполук, які поступають в організм через травну систему або кров. Доведено, що реакції знешкодження токсичних та інактивації біологічно активних речовин перебігають, головним чином, у печінці. Продукти реакцій виділяються у жовч і виводяться через кишечник або в кров і виводяться з сечею. Процеси знешкодження токсичних речовин

печінкою поділяються на дві фази. У першій фазі (модифікація) біологічної трансформації ксенобіотики піддаються реакціям окиснення, гідролізу та іншим, в результаті чого у молекулах з'являються полярні функціональні групи. У другій фазі (реакція кон'югації) до функціональної групи ксенобіотики приєднуються глюкуронова чи сірчана кислоти, амінокислоти, метильна чи ацетильна групи, та ін. Це так звані реакції кон'югації, вони каталізуються специфічними ферментами, а утворені кон'югати добре розчинні у воді і легко виводяться з організму. Порушення цих процесів в печінці призводить до інтоксикації організму.

Печінка щура розташовується в черевній порожнині під діафрагмою з правого боку і має часточкову будову. Але на відміну від людини печінка у щура не має жовчного міхура і частки печінки не зростаються в єдиний орган, а залишаються відокремлені одна від одної, і з'єднуються лише в воротах печінки (рис.4.1).

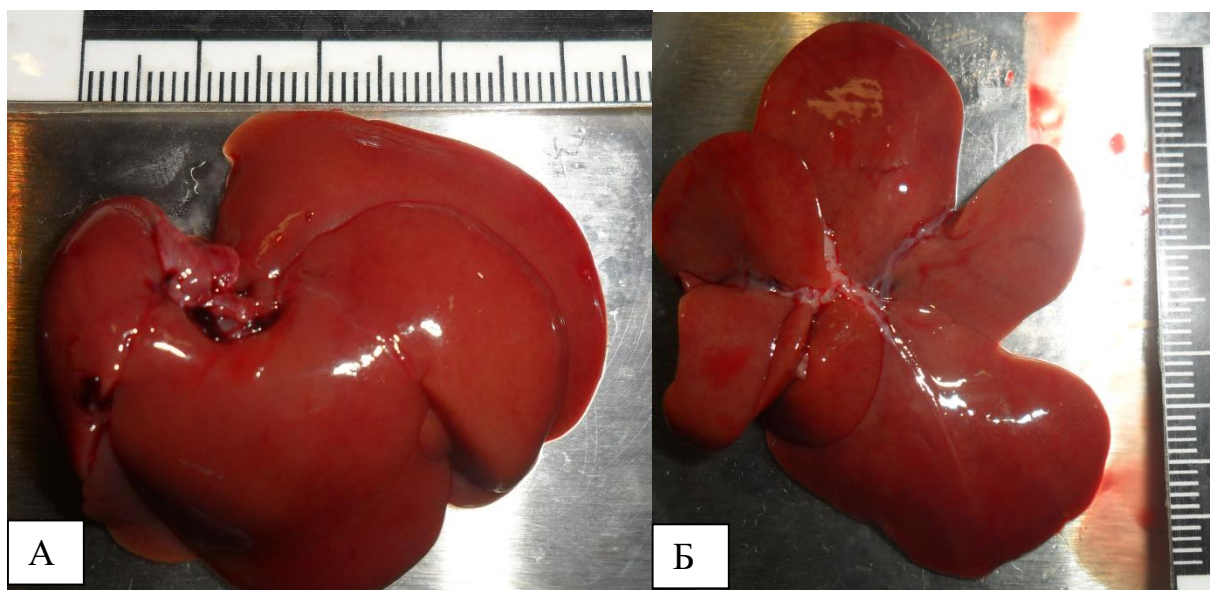


Рис.4.1. Фото нефіксованої печінки щура контрольної групи 15-тої доби експерименту. А – діафрагмальна поверхня печінки. Б – вісцеральна поверхня. Добре помітні окремі частки печінки та відсутність жовчного міхура.

У щура лінії Вістар печінка складається з 6 часток: права бокова, ліва бокова, права центральна, ліва центральна, хвостова частка та додаткова частка. В зовнішній будові цього органу виділяють також діафрагмальну та вісцеральну поверхню. Діафрагмальна поверхня печінки щура має опуклу форму, гладенька, коричнево-червоного кольору (рис.4.1).

На вісцеральній поверхні розташовані ворота печінки із ворітною веною, власною печінковою артерією та печінковими протоками, що формують спільну жовчну протоку. Як зазначалося вище, жовчний міхур у щурів відсутній.

Внутрішня будова печінки утворена паренхімою та строюю. Її строма представлена оболонкою із щільної волокнистої сполучної тканини, яка зростається з вісцеральним листком очеревини та прошарками сполучної тканини, що ділять частки органу на часточки. Паренхіма печінки представлена печінковими часточками, які на відміну від печінкових часточок у людини не явно виражені. Печінкові часточки полігональної 5-6-тигранної форми та складаються з печінкових балок і міжчасточкових синусоїдних капілярів, в центрі часточки знаходиться центральна вена. Поміж класичними печінковими часточками визначаються прошарки пухкої сполучної тканини, в яких розташовуються компоненти печінкової тріади – гілки печінкових артерії, ворітної вени, лімфатичні судини та жовчні протоки.

4.1. Вплив ізольованого введення хлориду кадмію на морфологічні структури печінки щурів

В наших експериментах зовнішніх вад або поверхневих уражень печінки у дослідних тварин не зустрічалось. Для виконання поставлених завдань і дослідження можливих змін в гістологічній будові печінки зразки органу фіксувались нейтральним формаліном та заливались у парапласт для виготовлення гістологічних зрізів. Вже на 15-тий день впливу хлоридом

кадмію на гістологічних препаратах визначалось потовщення та розпушування сполучної тканини капсули печінки (рис.4.2).

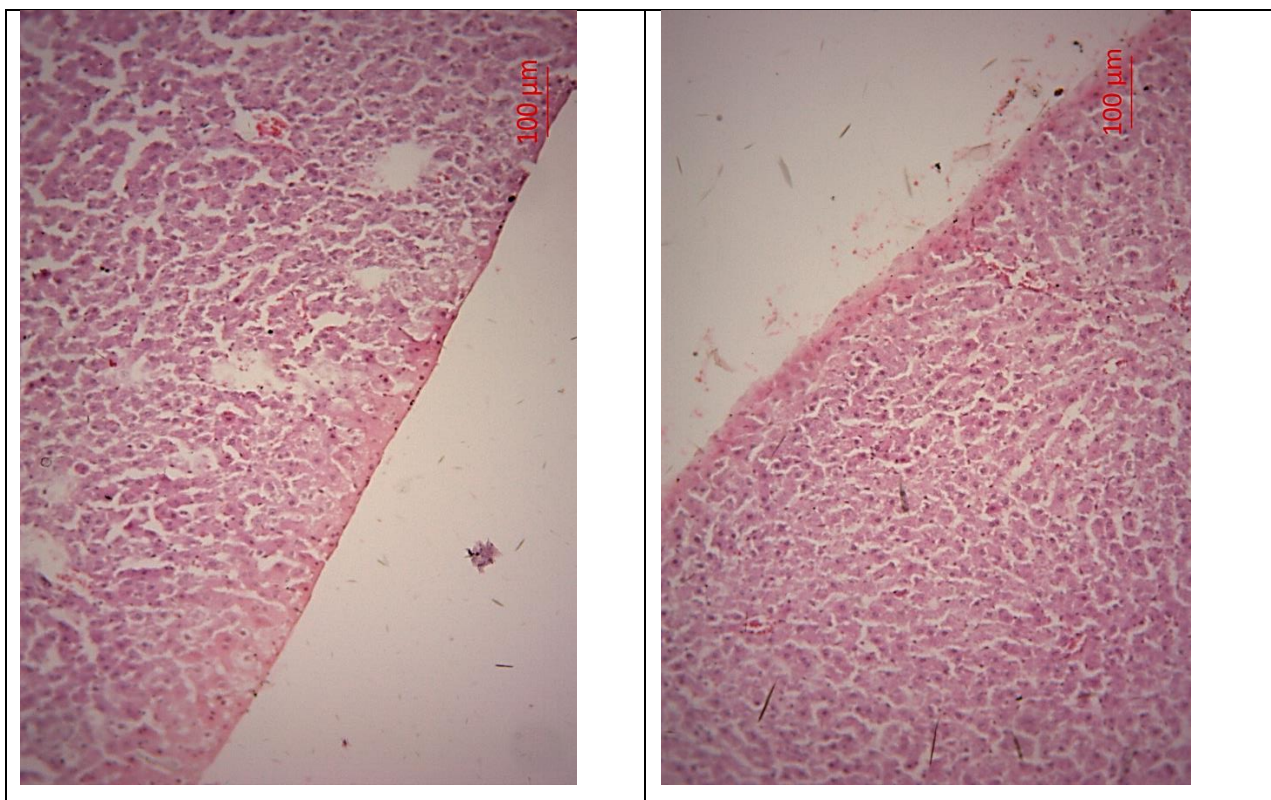


Рис.4.2. Гістологічний зріз капсули печінки щура 15-тої доби експерименту. А- контрольна група Б – група ізольованого впливу хлориду кадмію. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. Зб.10х10.

В контрольній групі товщина капсули становила $17,16 \pm 0,8$ мкм і не мала достовірної різниці на всіх трьох термінах дослідження. В групі ізольованого впливу кадмієм товщина капсули з 15-тої доби $49,35 \pm 1,7$ мкм продовжувала потовщуватись до $62,71 \pm 4,3$ мкм на 30-тій добі. Таким чином негативний вплив хронічного введення хлориду кадмію на стан капсули печінки проявлявся впродовж всього експерименту достовірним збільшенням товщини капсули.

Паренхіма печінки щура представлена сукупністю гепатоцитів, що формують класичну печінкову часточку, тобто – структурно функціональну одиницю печінки, яка має форму полігональної призми. У центрі часточки лежить центральна вена, а основу часточки складають пластинки гепатоцитів. Кожна пластинка утворена рядом гепатоцитів, по периферії

часточки знаходяться порталні зони - тріади, до складу яких входять міжчасточкова артерія, вена і жовчний протік, а також лімфосудини і нервові волокна. Пластинки багаторазово анастомозують одна з одною і радіально сходяться до центру часточки, між якими проходять внутрішньочасточкові жовчні каналці, які не мають власної стінки. Між сусідніми пластинками гепатоцитів знаходяться капіляри, а між окремими часточками формуються міжчасточкові артерії (рис.4.3).

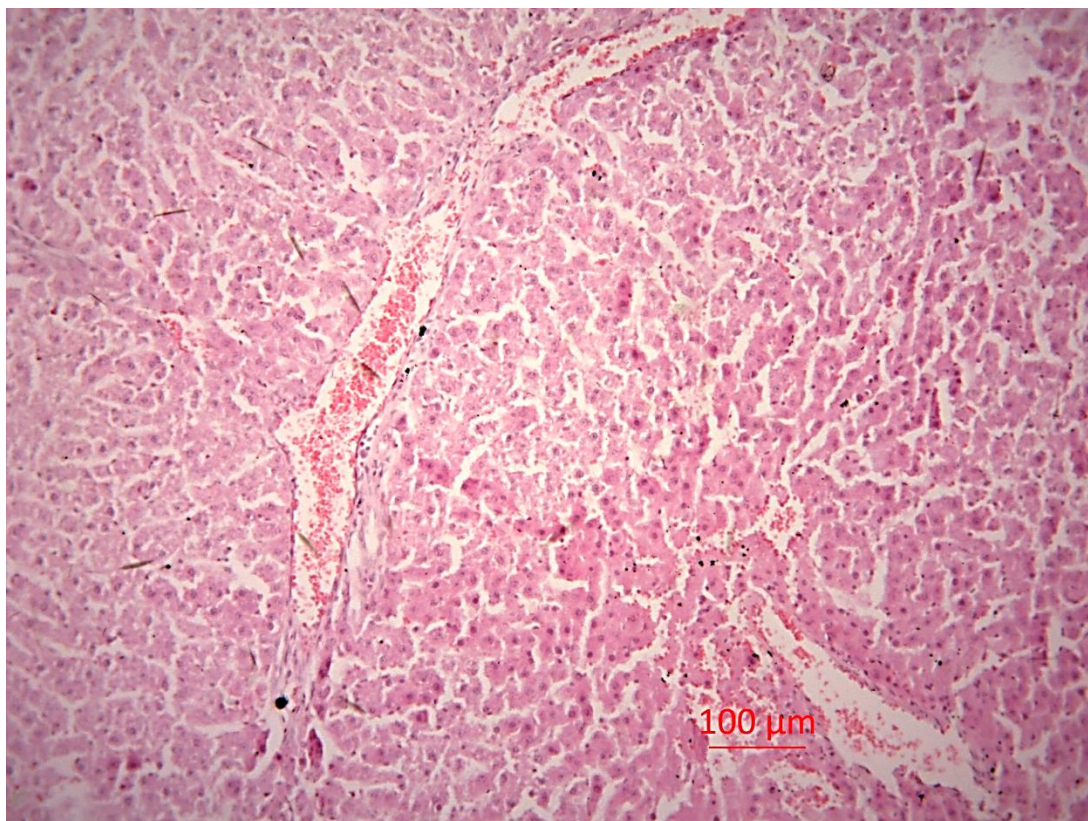


Рис.4.3. Гістологічний зріз паренхіми печінки щура 15-ї доби експерименту контрольної групи. Міжчасточкова артерія. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. Зб.10x10.

Вже на 15-ту добу експерименту визначались зміни в судинній системі печінки щурів групи ізольованого впливу хлоридом кадмію у 13,5% досліджуваних гістологічних препаратів визначалось синусоїдальні розширення судин паренхіми (рис. 4.4), які були відсутні в контрольній групі. Ми пов'язуємо таку судинну реакцію як відповідь судинної системи в

паренхімі органу на гіпоксичний стан, який провокує кадмій в організмі тварин.



Рис.4.4. Гістологічний зріз паренхіми печінки щура 15-ї доби експерименту групи впливу хлоридом кадмію. Синусоїдальне розширення судин. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. Зб.10x10.

На наступному терміні дослідження стан судинної системи в печінці значно погіршувався, що визначалось при аналізі гістологічних зрізів органу. На 30-ту добу експериментального щоденного введення хлориду кадмію в зразках печінки виявлялись не лише збільшення діаметру судин, але і утворювались ділянки з локальними крововиливами в паренхіму органу (рис.4.5). На цьому терміні таких порушень роботи судинної ланки паренхіми печінки вже визначалось до 18,6%, що свідчить про негативний вплив хлориду кадмію на морфофункціональний стан судинної системи печінки щурів в хронічному експерименті.

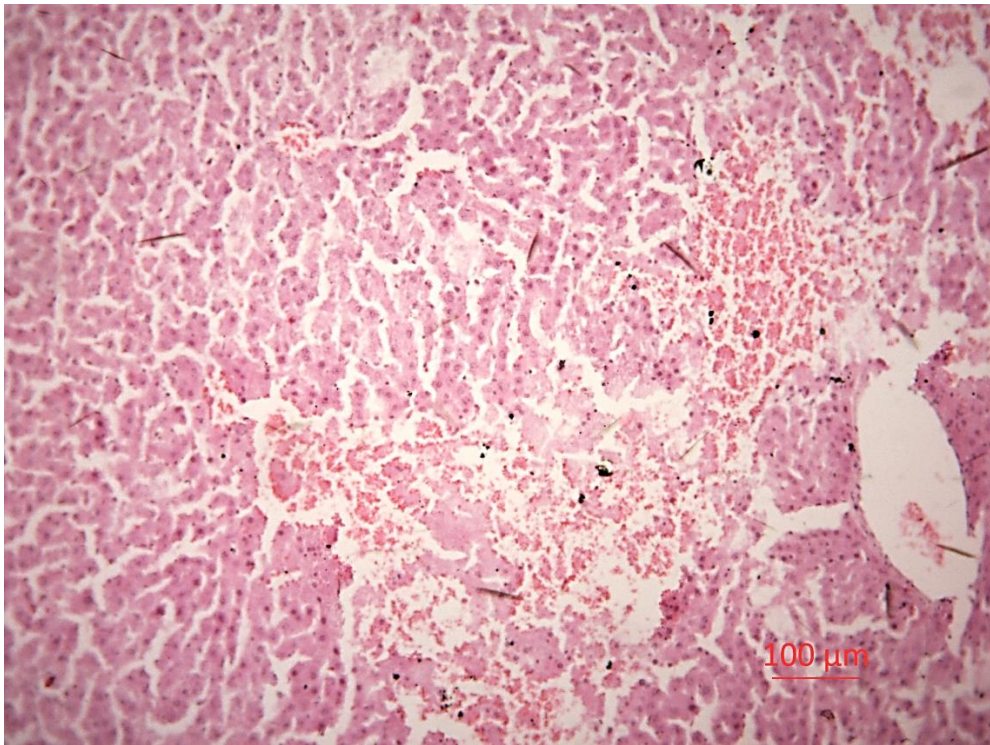


Рис.4.5. Гістологічний зріз паренхіми печінки щура 30-ї доби експерименту групи впливу хлоридом кадмію. Локальний крововилив та синусоїдальне розширення судин. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. Зб.10x10.

Для порівняння стану судинної системи печінки нами вимірювались та порівнювались діаметри центральної часточкової вени. Як показав аналіз отриманих результатів та порівняння до контрольних показників, діаметр центральної вени часточки достовірно збільшувався в групі впливу кадмієм. В контрольній групі діаметр на 15-ту добу становив $106,89 \pm 9,6$ мкм, а наприкінці 30-тої доби $108,41 \pm 6,6$ мкм, тобто достовірної різниці не визначалось. При ізольованому впливі хлоридом кадмію на 15-ту добу діаметр розширювався до $174,32 \pm 14,5$ мкм, а на 30-тій добі діаметр збільшувався до $231,85 \pm 18,3$ мкм, що також нами розцінювалось як негативний вплив кадмію на судинну систему паренхіми печінки (рис. 4.6). В порівнянні до контролю різниця діаметру центральної часточкової вени була достовірною ($p \leq 0,001$).



Рис.4.6. Гістологічний зріз паренхіми печінки щура 30-ї доби експерименту групи впливу хлоридом кадмію. Розширення центральної вени часточки. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. Зб.10x10.

На гістологічних зрізах печінкові часточки щура не мають чітко окресленої межі сполучною тканиною, на відміну від людини, тому визначити площу часточки для порівняння вкрай складно, або неточно. Але в таких випадках на гістологічних препаратах печінки виділяють також портальні часточки, які є умовними трикутниками, кути яких розташовані по центру трьох найближчих центральних вен печінкових часточок. Нами проводились вимірювання довжини сторін трикутників портальних часточок та розраховувалось їх середнє значення для визначення впливу хлориду кадмію на формоутворюючі процеси паренхіми печінки щурів в порівнянні до контролю. В контролі показник середніх значень довжини сторони портальної часточки визначався на рівні $580,20 \pm 17,47$ мкм, а при впливі хлоридом кадмію показник збільшувався на обох термінах дослідження. Вже на 15-тій добі впливу кадмієм довжина стінки портальної часточки

становила $641,31 \pm 19,52$ мкм, на 30-ту добу збільшувалась до $743,09 \pm 18,04$ мкм. Така різниця мала високий рівень достовірності ($p < 0,001$) у порівнянні до контролю.

Поряд зі збільшенням розмірів порталних часточок визначались і зміни гістологічної будови тканини печінки. На 30-ту добу ізольованого введення хлориду кадмію збільшувалась кількість сполучнотканинних елементів на гістологічних зрізах, при цьому периваскулярного набряку не визначалось, радіальне розташування печінкових балок зберігалось. Паренхіма печінки ущільнювалась, печінкові балки потовщувались і зливались, що ставало добре помітно наприкінці експерименту (рис.4.7).

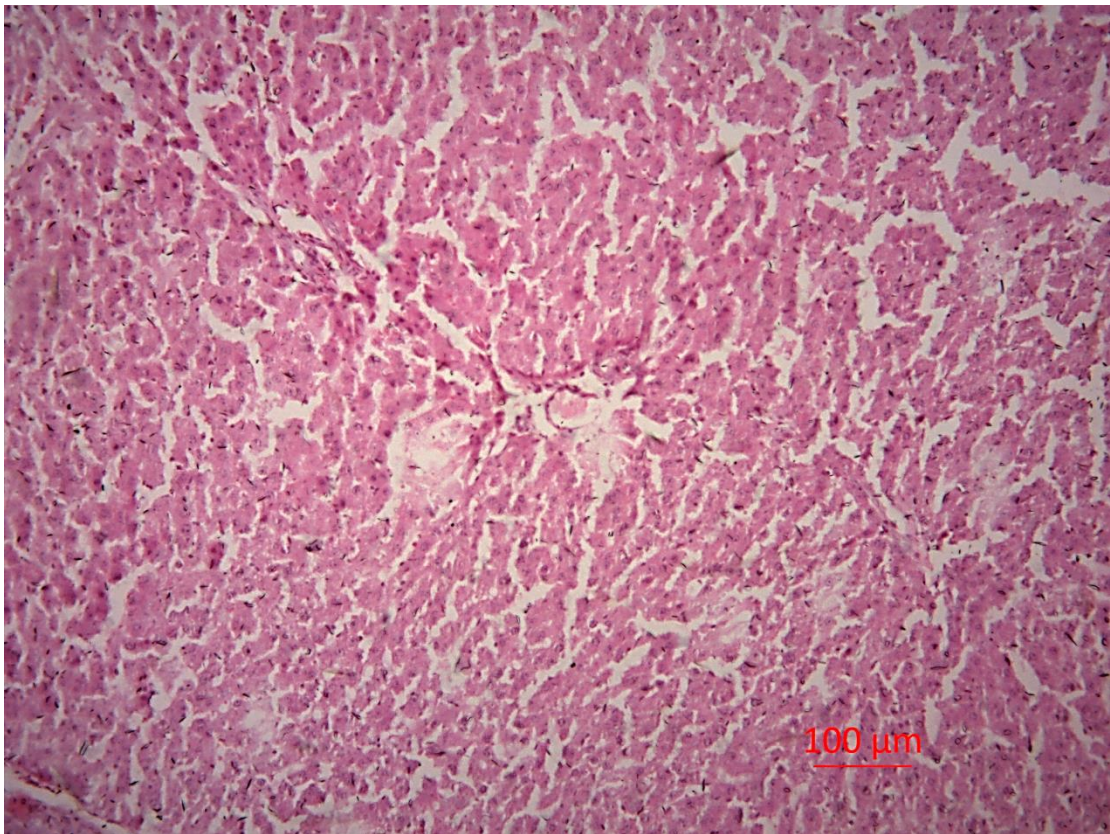


Рис.4.7. Гістологічний зріз паренхіми печінки щура 30-ї доби експерименту групи впливу хлоридом кадмію. Ущільнення паренхіми та злиття печінкових балок. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. 36.10×10 .

Розростання стромы навколо печінкових часточок, а також між трабекулами проявлялося збільшенням стромально - паренхіматозного співвідношення. Сама паренхіма печінки була ущільнена, з великою

кількістю стромальних компонентів, що мали локальне розшарування як на 15-ту так і на 30 добу впливу хлоридом кадмію (рис. 4.8).

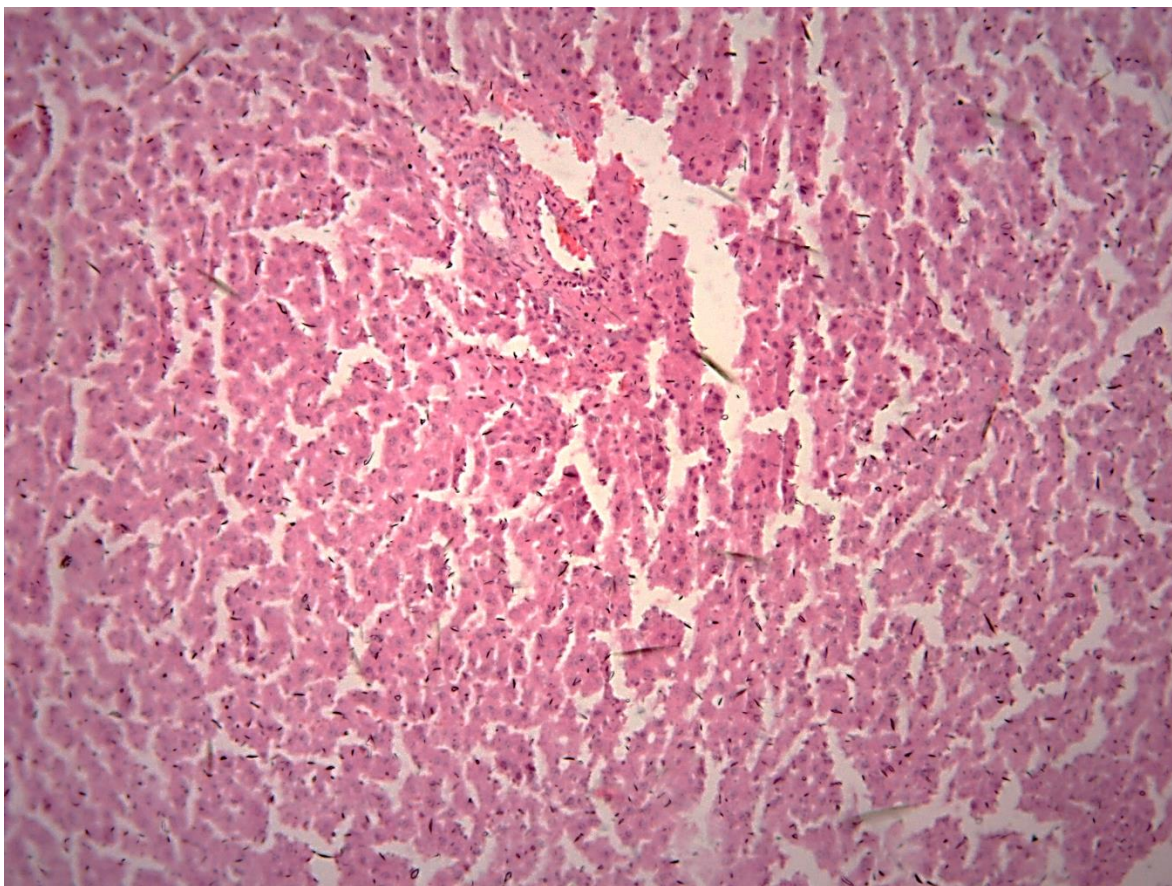


Рис.4.8. Гістологічний зріз паренхіми печінки щура 30-ї доби експерименту групи впливу хлоридом кадмію. Розростання сполучнотканинних стромальних елементів (безбарвні ділянки) та ущільнення паренхіми. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. Зб.10x10.

Таким чином, хронічний вплив хлоридом кадмію призводив до змін в морфологічній структурі печінки дослідних тварин, що проявлялось достовірним збільшенням товщини капсули печінки, збільшенням діаметру судин з локальними крововиливами в паренхіму органу, збільшенням кількості сполучнотканинних елементів і ущільненням паренхіми.

4.2. Вплив ізольованого введення хлориду кадмію на біохімічні показники крові щурів в експерименті

Для підтвердження можливого ураження паренхіми печінки нами проводились біохімічні дослідження крові самців (забір крові відбувався з хвостової вени) на 15-ту та 30 добу експерименту. Для розрахування коефіцієнту де Рітса нами визначались рівень активності аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази в сироватці крові дослідних тварин.

Аланінамінотрансфераза (АЛТ) – специфічний фермент з найбільшою концентрацією його у печінці, який приймає участь у перетравленні білка. Значне підвищення рівню АЛТ сигналізує про можливі порушення у функціонуванні печінки та її ушкодження (гепатити, цироз печінки, непрохідність жовчних шляхів, ішемію, та ін.). Зниження рівня можливе при недостатності вітаміну В₆. Аланінамінотрансфераза - ендогенний фермент, що відноситься до трансаміназ і виробляється внутрішньоклітинно та бере участь у метаболізмі амінокислот. У великих кількостях цей фермент міститься в печінці та нирках, дещо менше - в поперечно-смугастих м'язах, відіграє важливу роль в діагностиці патології печінки. Основна його кількість міститься в клітинах печінки, але якщо є ушкодження паренхіми печінки з руйнацією клітин, АЛТ починає вивільнятися в кров, а виявити цей фермент в крові часто можна значно раніше, ніж з'являться перші помітні симптоми захворювання. Тому аналіз на Alanine Aminotransferase використовується як показник пошкодження печінки.

Аспартатамінотрансфераза (АСТ) – фермент, який знаходиться у всіх клітинах організму, проте головним чином у серці та меншою мірою у нирках та м'язах. В нормі активність аспартатамінотрансферази в крові невелика і показник має низькі значення. При пошкодженні серця або м'язів аспартатамінотрансфераза вивільняється, вміст цього ферменту у крові підвищується, що є маркером пошкоджень серця, м'язів та ін.

Нами розраховувався і використовувався для аналізу коефіцієнт де Рітиса – це відношення АСТ/АЛТ (аспартатамінотрансферази до аланінамінотрансферази). Цей коефіцієнт використовується у диференціальній діагностиці уражень печінки чи серця.

Для оцінки ступеня ураження печінки у тварин, що отримували щоденно розчин кадмію хлориду ми використали коефіцієнт де Рітиса, який є співвідношенням АСТ до АЛТ в порівнянні до контролю. Як показав аналіз отриманих даних на 15-ту добу експерименту, коефіцієнт де Рітиса у тварин групи впливу кадмієм не мав достовірної різниці з контрольними показниками, але визначалось значне зростання активності АСТ у сироватці крові. В контролі активність АСТ визначалась на рівні $83,4 \pm 1,06$ од/л, а в групі впливу кадмієм - $104,9 \pm 3,12$ од/л. Активність АЛТ становила в контролі $44,6 \pm 2,52$ од/л та в групі впливу хлоридом кадмію зростала до $56,7 \pm 6,48$ од/л. Відповідно коефіцієнт де Рітиса в контрольній групі визначався на рівні 1,87, а при впливі кадмієм – 1,85, тобто достовірної різниці не було. Підвищення рівня активності АЛТ та АСТ свідчить про патологічні процеси в печінці та в різних органах дослідних тварин.

Але на 30-ту добу проявилась тенденція до збільшення активності АЛТ в сироватці крові групи експериментального введення хлориду кадмію. В контролі коефіцієнт де Рітиса становив 1,66 (відповідно до: АЛТ = $43,1 \pm 2,31$ од/л, АСТ = $71,7 \pm 3,41$ од/л), а в групі інтоксикації кадмієм коефіцієнт знижувався до 1,39, бо зростала активність АСТ до $96,2 \pm 4,21$ од/л на тлі підвищення показника АЛТ до $69,1 \pm 1,04$ од/л. Тобто, у другій частині експерименту (з 15 по 30 добу) клітини печінки дослідних тварин підлягали більшому ураженню до руйнації, що вивільняло аланінамінотрансферази і її активність зростала в сироватці крові.

Таким чином, введення хлориду кадмію щурам підвищувало активність АСТ і АЛТ в крові самців щура в порівнянні до контрольної групи на обох термінах досліджування, що підтверджувалось розрахунком коефіцієнта де Рітиса.

4.3. Вплив ізольованого введення ацетату свинцю морфологічні структури печінки щурів в експерименті

Ізольоване введення ацетату свинцю вже на 15-тий день впливу призводило до порушення гістологічної будови капсули печінки. Порівнюючи з контролем, де товщина капсули становила $17,16 \pm 0,8$ мкм, в зразках печінки групи ізольованого впливу ацетатом свинцю товщина капсули не мала достовірної різниці $18,16 \pm 1,5$ мкм, але містила ділянки незначного потовщення з розширеними підкапсульними судинами з високим рівнем кровонаповнення (рис.4.9).

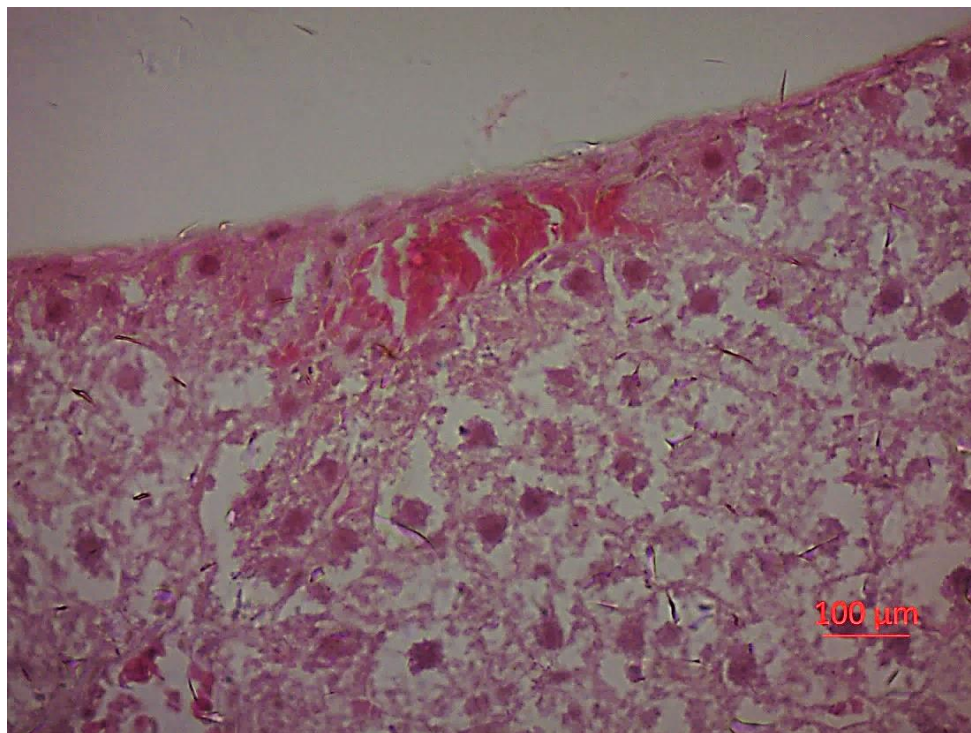


Рис.4.9. Гістологічний зріз капсули та паренхіми печінки щура 15-ї доби експерименту групи впливу ацетатом свинцю. Розширення та високий рівень кровонаповнення підкапсульних судин. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. 36.10×10 .

В подальших дослідженнях на 30-ту добу ми вже визначали потовщення капсули до $31,67 \pm 2,81$ мкм, таким чином негативний вплив хронічного введення ацетату свинцю на стан капсули печінки призводив до

достовірного збільшення товщини капсули в порівнянні до контролю наприкінці експерименту.

Аналізуючи стан судин паренхіми печінки дослідних тварин на 15-ту добу експерименту помітно виділялись локації синусоїдального розширення з високим рівнем кровонаповнення судин (рис.4.9). Такий стан судин свідчить про негативний вплив ацетату свинцю на судинну систему, пов'язаний з високим рівнем гіпоксії, до якої призводить хронічне введення свинцю. Печінка є органом з широким функціонально-метаболічним профілем, який першим приймає на себе удар при внутрішньошлунковому введенні солей свинцю.



Рис.4.10. Гістологічний зріз паренхіми печінки щура 15-ї доби експерименту групи впливу ацетатом свинцю. Розширення та високий рівень кровонаповнення судин паренхіми печінки. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. Зб.10x10.

Для визначення впливу ацетату свинцю на судинну систему печінки, нами вимірювались та порівнювались з контрольними показниками діаметри центральної часточкової вени. Порівняння отриманих результатів довело, що

діаметр центральної часточкової вени в групі впливу ацетатом свинцю достовірно збільшувався, а самі судини мали високий рівень кровонаповнення. Як зазначалося вище, в контрольній групі діаметр становив на 15-ту добу $106,89 \pm 9,6$ мкм, а при ізольованому впливі свинцю на 15-ту добу експерименту діаметр розширювався до $189,71 \pm 12,47$ мкм, а на 30-тій добі діаметр збільшувався до $264,13 \pm 14,52$ мкм, що також нами розцінювалось як результат гіпоксичного стану паренхіми печінки внаслідок впливу ацетату свинцю (рис. 4.11). В порівнянні до контролю різниця діаметру центральної часточкової вени була достовірною ($p \leq 0,001$) як на 15-ту, так і на 30-ту добу.

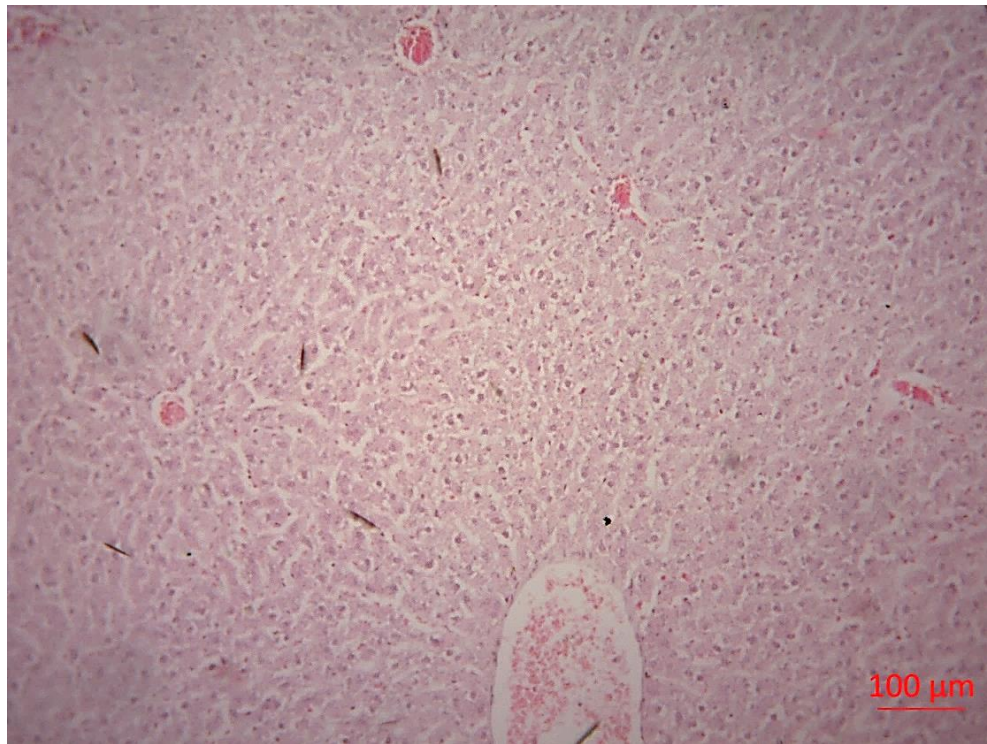


Рис.4.11. Гістологічний паренхіми печінки щура 15-ї доби експерименту групи впливу ацетатом свинцю. Розширення та високий рівень кровонаповнення центральних часточкових вен печінки. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. Зб.10x10.

Аналіз гістологічної будови печінки наприкінці експерименту, тобто на 30-ту добу, показав наступне. Довготривале введення ацетату свинцю призводило до порушення структури кровоносної системи, дезорганізацію паренхіми (локації ущільнення гепатоцитів та злиття печінкових балок) і

судинного компонента печінки. Судини мікроциркуляторного русла печінки щурів, розширені, порівняно з контрольними зразками та повнокровні. На цьому терміні експерименту визначались досить значні вогнищеві крововиливи в паренхімі органу з порушенням як стромальних так і паренхіматозних компонентів печінки з наростаючим порушенням мікроангіоархітекτονіки. Порушення кровопостачання призводило до некротичної загибелі гепатоцитів і руйнування печінкових балок у ділянках крововиливів (рис.4.12).

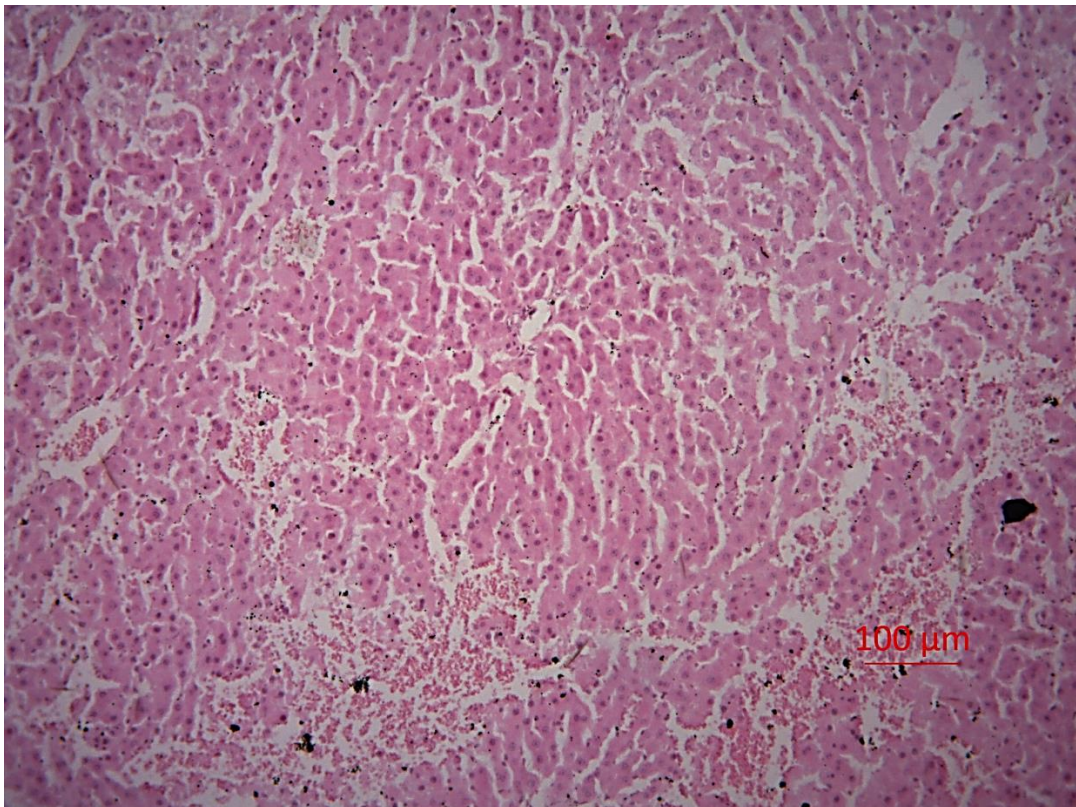


Рис.4.12. Гістологічний зріз паренхіми печінки щура 30-ї доби експерименту групи впливу ацетатом свинцю. Крововиливи та ущільнення паренхіми печінки. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. Зб.10x10.

Загальновідомо, що біологічні мембрани гепатоцитів, ендотелію, еритроцитів є мішенями для свинцю, ураження яких супроводжується явищами некрозу і гіпоксії в печінкових часточках. В наших експериментальних дослідженнях спостерігались такі явища як стаз та наступний склад еритроцитів (рис. 4.13). Склад це реакція внутрішньосудинної агрегації еритроцитів, лейкоцитів або тромбоцитів,

наростання в'язкості плазми у судинах різних калібрів, може бути загальним і локальним. Загальний складж виникає при різних інфекціях та інтоксикаціях, які призводять до зміни заряду еритроцитів.

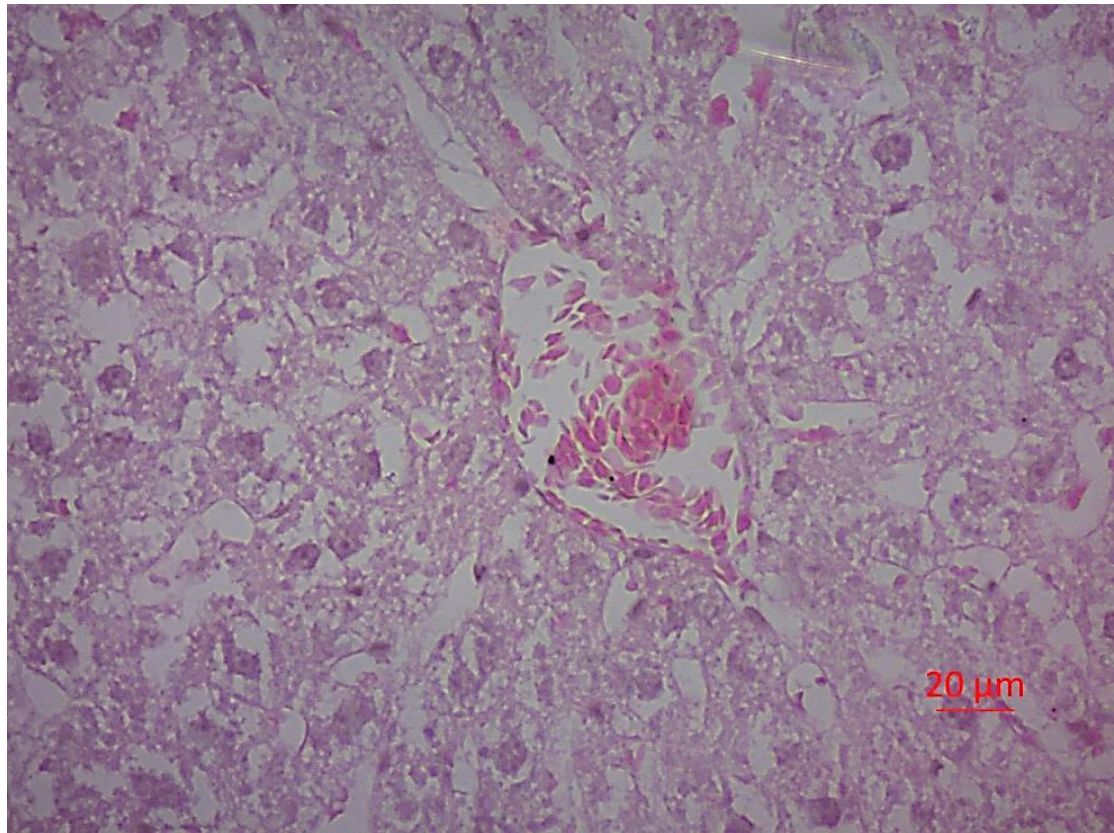


Рис.4.13. Гістологічний зріз паренхіми печінки щура 30-ї доби експерименту групи впливу ацетатом свинцю. Розширення синусоїдальних судин паренхіми зі складжем еритроцитів. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. Зб.10x40.

На гістологічних препаратах визначався також стаз –тобто уповільнення та зупинка току крові в судинах мікроциркуляторного русла (рис.4.14). Зупинці крові зазвичай передують уповільнення її току (передстаз). Стаз це явище, як правило, зворотнє, остаточний незворотній стаз веде до некробіозу та некрозу органів або тканин.

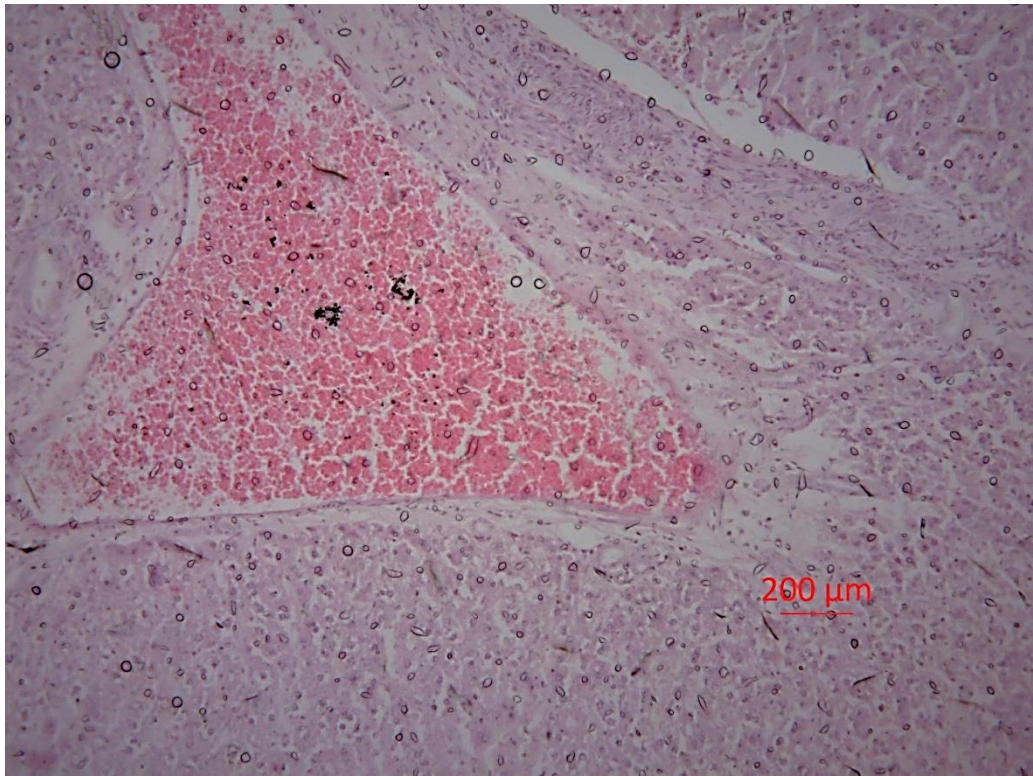


Рис.4.14. Гістологічний паренхіми печінки щура 30-ї доби експерименту групи впливу ацетатом свинцю. Розширення судин паренхіми, стаз еритроцитів. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. Зб.10x10.

Вимірювання довжини сторін портальних часточок та обрахування їх середнього значення для визначення впливу ацетату свинцю на морфогенез паренхіми печінки щурів в порівнянні до контролю продемонструвало наступне. Вже на 15-тій добі впливу свинцем середній показник довжини стінки портальної часточки становив $683,44 \pm 21,35$ мкм, тобто достовірно перевищувала контрольні показники, а на 30-ту добу збільшувався до $786,64 \pm 25,62$ мкм. Така різниця мала високий рівень достовірності ($p < 0,001$) у порівнянні до контролю.

Таким чином, довготривале введення ацетату свинцю дослідним тваринам призводить до змін гістоструктур та судинного русла печінки, провокує значні крововиливи в паренхіму печінки.

4.4. Вплив ізольованого введення ацетату свинцю на біохімічні показники крові щурів в експерименті

Як і при впливі хлоридом кадмію для підтвердження можливого ураження паренхіми печінки хронічним введенням ацетату свинцю нами проводились біохімічні дослідження крові самців на 15-ту та 30 добу експерименту. Для розрахування коефіцієнту де Рітиса нами визначались рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ). На 15-ту добу експерименту коефіцієнт де Рітиса, тобто співвідношення АСТ до АЛТ становив в групі ізольованого введення ацетату свинцю 1,8. Цей був найнижчий коефіцієнт на цьому терміні дослідження, що свідчить про високий рівень ураження паренхіми печінки, бо в нормі основна кількість аланінамінотрансферази міститься в клітинах печінки. Лише за умов ушкодження печінки і руйнації її клітин АЛТ починає вивільнятися в кров, що дозволяє попередньо діагностувати перші симптоми ураження органу. Саме тому аналіз на Alanine Aminotransferase використовується як показник пошкодження печінки. В контролі, як зазначалось вище, рівень АЛТ в крові становив $44,6 \pm 2,52$ од/л, а на 15 добу ізольованого введення ацетату свинцю підвищувався до $51,4 \pm 2,9$ од/л. Аспартатамінотрансфераза – фермент, який знаходиться у всіх клітинах організму, але найвищий її рівень визначається в серці і в нормі активність, при пошкодженні клітин серця або м'язів аспартатамінотрансфераза вивільняється, вміст цього ферменту у крові підвищується, що є маркером ураження міокарду і серця. Нами отримані наступні показники АСТ в групі впливу ацетатом свинцю на 15-тій добі експерименту - $97,8 \pm 3,80$ од/л, в контролі – $83,4 \pm 1,06$ од/л. Таким чином, обрахування довели зростання активності АЛТ в крові дослідних тварин на даному терміні дослідження при ізольованому введенні ацетату свинцю.

На 30-тій добі експерименту, як і в попередніх етапах аналізу, розраховувався і використовувався коефіцієнт де Рітиса у тварин, що отримували щоденно розчин ацетату свинцю. Визначалась тенденція до підвищення активності АЛТ в крові групи – $97,6 \pm 3,51$ од/л, а активність

АСТ відповідно - $107,64 \pm 7,31$ од/л в порівнянні до контролю. В контролі коефіцієнт де Рітіса становив 1,66 (відповідно до: АЛТ = $43,1 \pm 2,31$ од/л, АСТ = $71,7 \pm 3,41$ од/л), а в групі впливу ацетатом свинцю коефіцієнт дорівнював 1,1, бо зростала активність АЛТ. Хронічне щоденне введення ацетату свинцю щурам підвищувало активність АЛТ в крові самців щура в порівнянні до контрольної групи на обох термінах досліджування, що підтверджувалось розрахунком коефіцієнта де Рітіса.

Таким чином, хронічне введення ацетату свинцю щурам призводить до підвищення активності аланінамінотрансферази в крові самців щура в порівнянні до контрольної групи як на 15-ту, так і на 30-ту добу експерименту, що свідчить про ураження паренхіми печінки дослідних тварин.

Висновки за розділом

Хронічний вплив хлоридом кадмію в дозі 2,0 мг/кг призводив до змін в морфологічній структурі печінки дослідних тварин, що проявлялось достовірним збільшенням товщини капсули печінки, збільшенням діаметру судин з локальними крововиливами в паренхіму органу (на 30-ту добу експерименту), збільшенням кількості сполучнотканинних елементів і ущільненням паренхіми в експерименті на щурах.

Хронічне введення хлориду кадмію щурам призводить до підвищення активності аспаратамінотрансферази та аланінамінотрансферази в крові самців щура в порівнянні до контрольної групи на обох термінах дослідження, що підтверджувалось розрахунком коефіцієнта де Рітіса і свідчить про негативний вплив кадмію на гістогенез печінки експериментальних тварин.

Тривале надходження в організм малих доз свинцю свинцю (12,0 мг/кг) призводить до альтерації паренхіматозних і стромальних компонентів печінки, що характеризуються розвитком дистрофічних, некробіотичних та деструктивних змін з поступово наростаючим порушенням мікроангіоархітектоніки.

Діаметр центральної часточкової вени паренхіми печінки в групі впливу ацетатом свинцю достовірно збільшувався, а самі судини мали високий рівень кровонаповнення. На 30-ту добу порушення ангіоархітекtonіки визначалось стазом, сладжем еритроцитів та крововиливами в паренхіму печінки.

Хронічне введення ацетату свинцю щурам в зазначеній дозі та способі призводить до підвищення активності аланінамінотрансферази в крові самців щура в порівнянні до контрольної групи в більшій мірі на 30-ту добу експерименту, що свідчить про ураження паренхіми та судин печінки дослідних тварин та вивільнення АЛТ у кров.

Результати представлених досліджень опубліковані в наступних роботах [238, 239, 240, 241]:

Янушкевич КС, Нефьодова ОО. Вивчення морфології печінки щурів під впливом ізольованого введення солей свинцю. Abstracts of XIV International Scientific and Practical Conference. Prague, Czech Republic. 2023. Pp. 177-180.

Янушкевич КС, Нефьодова ОО. Зміни біохімічних показників печінки під впливом солей кадмію. Abstracts of XIII International Scientific and Practical Conference. Madrid, Spain. 2023. Pp. 221-222. URL: <https://eu-conf.com/ua/events/modern-ways-of-development-of-science-and-the-latest-theories/>

Янушкевич КС, Нефьодова ОО. Вивчення морфології печінки щурів під впливом ізольованого введення солей кадмію. Abstracts of XV International Scientific and Practical Conference. Munich, Germany. 2023. Pp. 183-186.

Нефьодова ОО, Янушкевич КС. Вивчення ізольованого впливу солей кадмію на морфологію та біохімію печінки щурів в експерименті. Вісник проблем біології і медицини. 2023;4(171):351-360. <http://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2023-4-171-351-360>.

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО ВВЕДЕННЯ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ З СУКЦИНАТАМИ ЦИНКУ ТА ЗАЛІЗА НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТА МОРФОЛОГІЧНІ СТРУКТУРИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ

Для вирішення поставлених завдань експерименту нами досліджувалась кров з хвостової вени на біохімічні показники та печінка у самців щурів для визначення можливих морфологічних змін впродовж експерименту на 15-ту та 30-ту добу при хронічному комбінованому введенні хлориду кадмію або ацетату свинцю з сукцинатами цинку або заліза для порівняння з групою ізольованого впливу важким металом та контролем.

Печінка разом з нирками є органом мішенню для впливу важких металів, що доведено результатами поліелементного аналізу та морфологічними дослідженнями в групі ізольованого впливу важкими металами. Печінка активно реагує на дію ксенобіотиків, отрут, важких металів та ліків, які поступають в організм через травну систему, бо реакції знешкодження токсичних речовин відбуваються саме у печінці. Ми проводили комбіноване введення важких металів з сукцинатами цинку/заліза з метою визначення потенційного протектора або можливого біоантагоніста щодо токсичного впливу свинцю або кадмію на морфофункціональний стан печінки. В даному розділі представлені результати та аналіз комбінованого впливу досліджуваних речовин на морфологічні структури печінки щурів та біохімічні показники крові.

Всі самці в експериментальних групах вижили, залишались активними, добре споживали їжу та воду, зовнішні покриви залишались чистими, хутро мало здоровий вигляд.

5.1. Вплив комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом цинку на морфогенез печінки щурів

Перші вагомі зміни визначались нами вже на етапах встановлення та розрахування вагових показників печінки та їх порівняння до групи контролю та групи ізольованого введення хлориду кадмію. Як зазначалось вище, при ізольованому введенні хлориду кадмію індекс маси печінки на 15-тий день експерименту не мав достовірної різниці з контрольними показниками, а на 30-тий день індекс зростав на 11%. Досить неочікуваним визначалось зниження вагових показників печінки на 15-ту добу в групі комбінованого введення як по відношенню до контролю, так і по відношенню до групи ізольованого введення кадмію. Індекс маси печінки дослідних тварин в групі комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом цинку на цей термін експерименту становив $3,12 \pm 0,76$, тобто був достовірно нижчий за індекс в групі ізольованого впливу хлоридом кадмію ($p \leq 0,05$). Але на 30-ту добу експерименту ситуація з ваговими показниками печінки міняє тенденцію на протилежну, а саме - вага печінки суттєво збільшується, а індекс маси печінки стає найвищим за усі групи і становить $4,63 \pm 0,72$. Тобто, хронічне комбіноване введення сукцинату цинку з хлоридом кадмію в першій половині експерименту призводить до зниження вагових показників печінки, а наприкінці експерименту (30-та доба) до зростання маси печінки і, відповідно, індексу маси печінки.

Сама печінка щурів дослідної групи не мала зовнішніх ознак інтоксикації, її розташування в черевній порожнині та вигляд, колір, консистенція не відрізнялись від контрольних зразків.

Гістологічні дослідження паренхіми печінки в групі комбінованого введення і порівняння до груп контролю та ізольованого впливу кадмієм показали наступне. На 15-тий день впливу хлоридом кадмію в комбінації з сукцинатом цинку на гістологічних препаратах зберігалось збільшення товщини капсули печінки як і в групі ізольованого впливу кадмієм, навіть визначались ділянки з локальним потовщенням (рис.5.1). В групі

ізолюваного впливу кадмієм товщина капсули на 15-ту добу експерименту становила $49,35 \pm 1,7$ мкм, а в групі комбінації з цинком дорівнювала $46,82 \pm 3,71$ мкм, але при цьому визначались локації потовщення капсули до $51,74 \pm 3,2$ мкм. На 30-тій добі дослідження товщина капсули в групі ізолюваного введення становила $62,71 \pm 4,3$ мкм, а в групі комбінованого впливу показник становив $48,32 \pm 4,12$ мкм, тобто в порівнянні до групи ізолюваного впливу кадмієм визначалось відновлення товщини капсули у бік контрольних показників, хоча локації з розширеннями зберігались (рис.5.1).

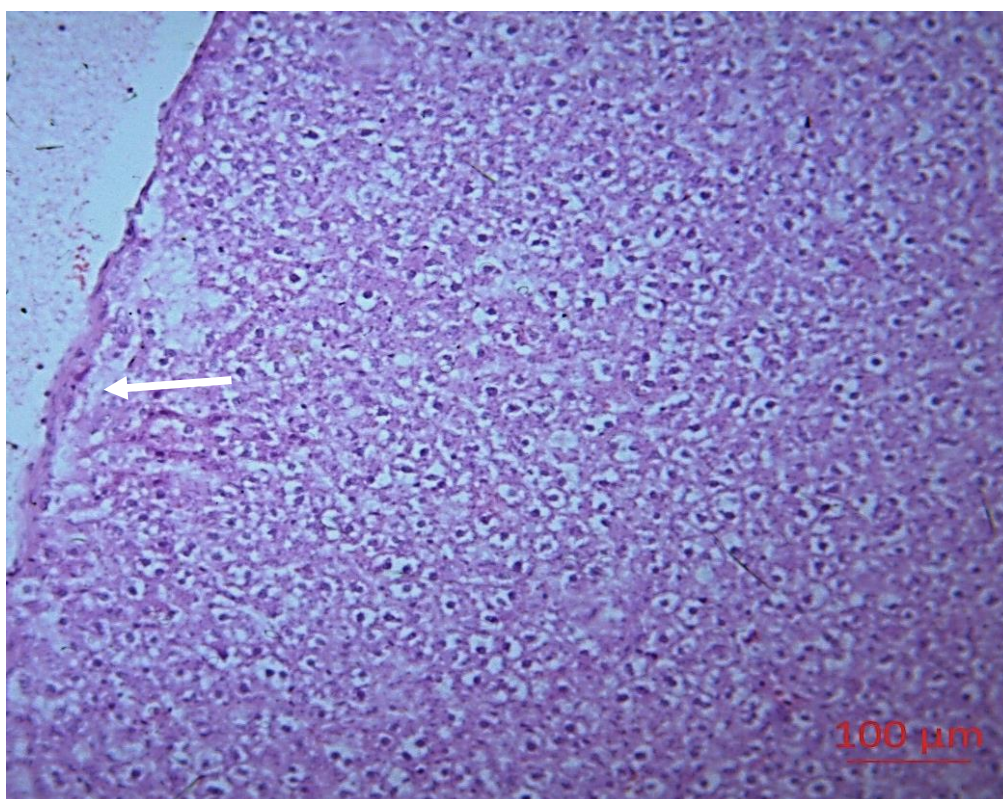


Рис. 5.1. Гістологічний зріз капсули печінки щура 15-тої доби експерименту групи комбінованого впливу хлориду кадмію та сукцинату цинку. Локальне розширення вказано стрілкою. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. Зб.10x10.

Таким чином, комбіноване введення кадмію з сукцинатом цинку має модифікуючий вплив на структуру печінкової капсули в порівнянні до хронічного ізолюваного введення хлориду кадмію впродовж всього експерименту.

Як і в групі ізольованого впливу кадмієм в гістологічних зразках печінки в групі комбінованого введення спостерігались розширення судин паренхіми (рис.5.2). Вже на 15-ту добу експерименту визначались високий рівень кровонаповнення судин, але синусоїдальних розширень судин, які формувались при ізольованому введенні кадмію, в даній групі не визначалось. Високий рівень кровонаповнення артерій ми розглядаємо як відповідь судинної системи тварини на гіпоксичний стан, що провокує хронічне введення кадмію.

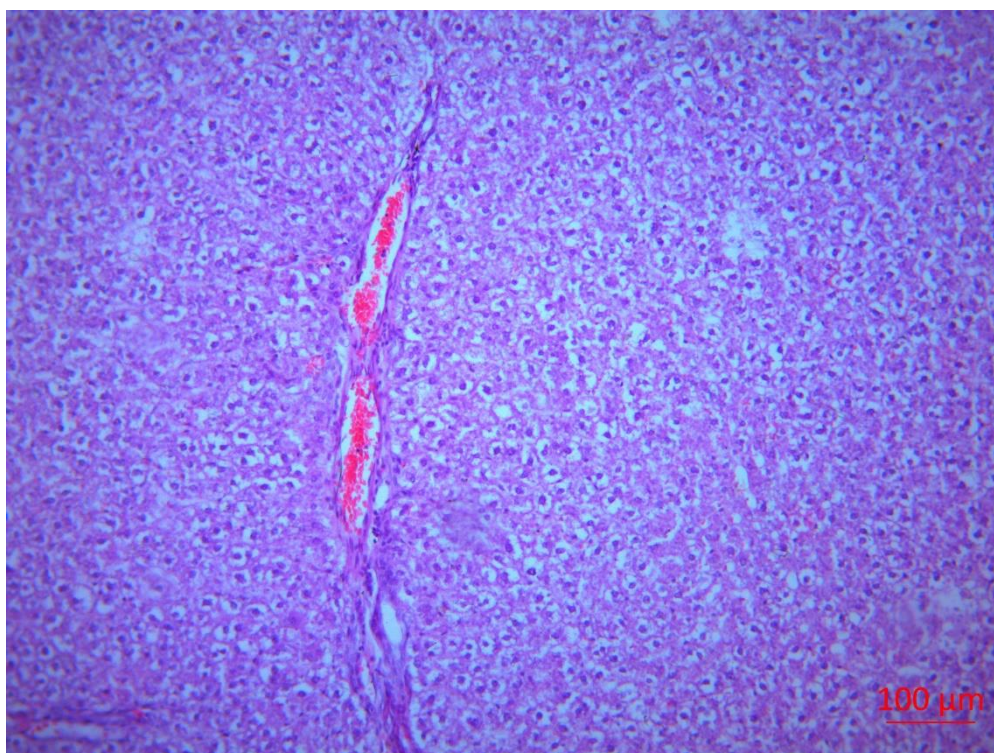


Рис. 5.2. Гістологічний зріз паренхіми печінки щура 15-ї доби експерименту групи комбінованого ведення хлориду кадмію та сукцинату цинку. Міжчасточкова артерія. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. Зб.10x10.

На 30-тій добі дослідження стан судинної системи в печінці тварин групи комбінованого впливу значно погіршувався, що визначалось при аналізі гістологічних зрізів органу. Наприкінці експериментального щоденного введення хлориду кадмію з сукцинатом цинку в зразках печінки виявлялись не лише збільшення діаметру судин, високий рівень

кровонаповнення, але і визначались ділянки з вираженим переваскулярним набряком та сладжем клітин крові (рис.5.3). На цьому терміні таких порушень судинної ланки в паренхімі печінки визначалось до 14,8%, що свідчить про негативні зміни в морфофункціональному стані судинної системи печінки щурів в хронічному експерименті при впливі досліджуваних чинників.

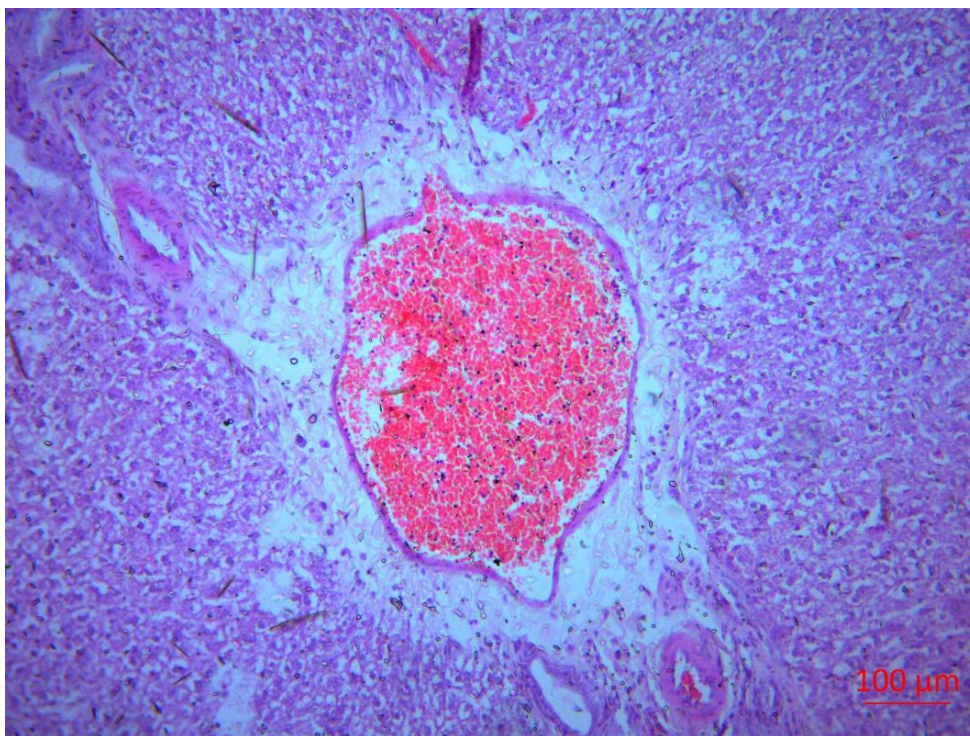


Рис. 5.3. Гістологічний зріз паренхіми печінки щура 15-ї доби експерименту групи комбінованого ведення хлориду кадмію та сукцинату цинку. Периваскулярний набряк, високий рівень кровонаповнення, розширення судини, сладж клітин крові. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. Зб.10x10.

Як зазначалося вище, на гістологічних зрізах печінкові часточки у щура не мають чітко окресленої межі сполучною тканиною, тому нами досліджувались та порівнювались портальні часточки, які є умовними трикутниками, кути яких розташовані по центру трьох найближчих центральних вен печінкових часточок. Аналіз та порівняння середніх значень довжини сторін трикутників портальних часточок проводились в порівнянні до групи ізольованого впливу хлоридом кадмію на обох термінах

дослідження. В групі ізольованого впливу кадмієм показник достовірно збільшувався починаючи з 15-тої доби в порівнянні ($p < 0,001$) до контролю і становив $641,31 \pm 19,52$ мкм, а на 30-ту добу збільшувався до $743,09 \pm 18,04$ мкм. В групі комбінованого введення з сукцинатом цинку ми спостерігали модифікуючий вплив сукцината цинку на гепатотоксичність хлориду кадмію в експерименті на щурах. Вже на 15-ту добу визначалась тенденція даного показника в наближенні до контрольних, тобто відбувалось зменшення середніх значень печінкової часточки до $628,44 \pm 20,21$ мкм, а на 30-ту добу до $637,81 \pm 19,45$ мкм. На 15-ту добу комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом цинку визначалось радіальне розташування печінкових балок, розширення центральних часточкових вен, зберігалось ущільнення паренхіми за рахунок потовщення і злиття печінкових балок, які визначались і в групі ізольованого впливу кадмієм. Дані зміни наприкінці експерименту мали більш виражений характер (рис.5.4).

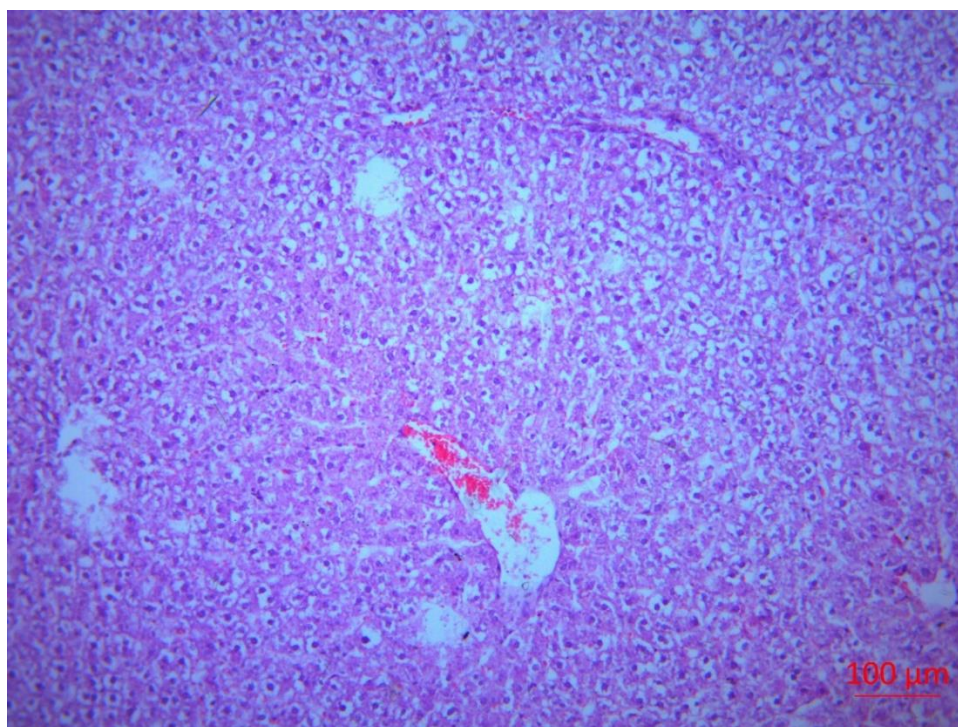


Рис.5.4. Гістологічний зріз паренхіми печінки щура 30-ї доби експерименту групи впливу хлоридом кадмію та сукцинатом цинку. Розширення діаметру центральних часточкових вен. Ущільнення паренхіми та злиття печінкових балок. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. 36.10×10 .

Таким чином, хронічний комбінований вплив хлоридом кадмію з сукцинатом цинку має модифікуючий вплив на гепатотоксичність хлориду кадмію, що проявлялось достовірним зменшенням товщини капсули печінки, зменшенням розмірів порталльної часточки печінки, відсутністю крововиливів у паренхіму органу при порівнянні до досліджуваних параметрів групи ізольованого впливу хлоридом кадмію в експерименті на щурах.

5.2. Вплив комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом заліза на морфогенез печінки щурів

Розрахування вагових показників печінки в групі комбінованого впливу хлориду кадмію і сукцинату заліза та їх порівняння до групи ізольованого введення хлориду кадмію виявило модифікуючий вплив сукцинату заліза на гепатотоксичність кадмію в хронічному експерименті на щурах. Нами визначалось відновлення вагових показників печінки на обох термінах дослідження в групі комбінованого введення до контрольних показників. Індекс маси печінки дослідних тварин в групі комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом заліза на 15-ту добу експерименту становив $3,37 \pm 0,29$, тобто був достовірно нижчий ($p \leq 0,05$) за індекс в групі ізольованого впливу хлоридом кадмію. На 30-ту добу комбінованого введення індекс маси печінки становить $3,62 \pm 0,41$, що не має достовірної різниці з контролем ($3,53 \pm 0,12$). Тобто хронічне комбіноване введення сукцинату заліза з хлоридом кадмію призводить до відновлення вагових показників печінки, а, відповідно і індексу маси печінки.

Як і в попередніх експериментальних групах печінка щурів дослідної групи не мала зовнішніх ознак інтоксикації, її колір, консистенція, розташування в черевній порожнині та вигляд не відрізнялись від контрольних зразків.

Результати гістологічного дослідження паренхіми печінки і порівняння до груп контролю та ізольованого впливу кадмієм показали

наступне. На 15-тий день впливу хлоридом кадмію в комбінації з сукцинатом заліза показники товщини капсули печінки відновлювалась в напрямку до контрольних даних. Як зазначалось раніше, в групі ізольованого впливу кадмієм товщина капсули на 15-ту добу експерименту становила $49,35 \pm 1,7$ мкм, а в групі контролю $17,16 \pm 0,8$ мкм. В групі комбінації кадмію з залізом товщина капсули дорівнювала $21,45 \pm 2,11$ мкм. На 30-тій добі дослідження товщина капсули в групі ізольованого введення становила $62,71 \pm 4,3$ мкм, а в групі комбінованого впливу показник становив $24,75 \pm 2,81$ мкм, тобто в порівнянні до групи впливу кадмієм визначалось відновлення товщини капсули у бік контрольних показників (рис.5.5).

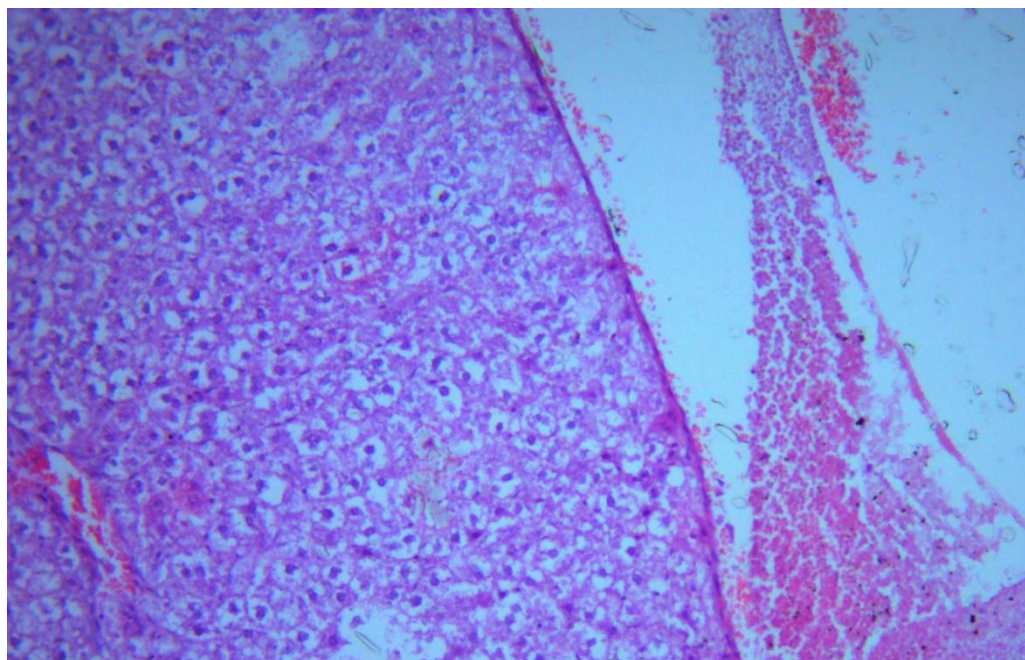


Рис. 5.5. Гістологічний зріз капсули печінки щура 15-тої доби експерименту групи комбінованого впливу хлориду кадмію та сукцинату заліза. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. Зб.10x10.

Не зважаючи на факт постійного надходження кадмію в організм тварин, капсула печінки в групі комбінованого введення з сукцинатом заліза була у 2,3 рази тонша за товщину капсули у порівнянні до групи ізольованого введення хлориду кадмію на 15-ту добу та у 2,5 разів на 30 добу. Достовірність різниці складала $p=0,001$. Таким чином, хронічне

комбіноване введення хлориду кадмію з сукцинатом заліза має виражений модифікуючий вплив на структуру печінкової капсули в порівнянні до показників групи ізольованого введення кадмію впродовж всього експерименту.

В гістологічних зразках печінки в групі комбінованого введення спостерігались розширення судин паренхіми, проте нами не визначались ні синусоїдальні розширення судин, які формувались при ізольованому введенні кадмію ні крововиливів у паренхіму як в групі ізольованого впливу кадмієм (рис.5.6).

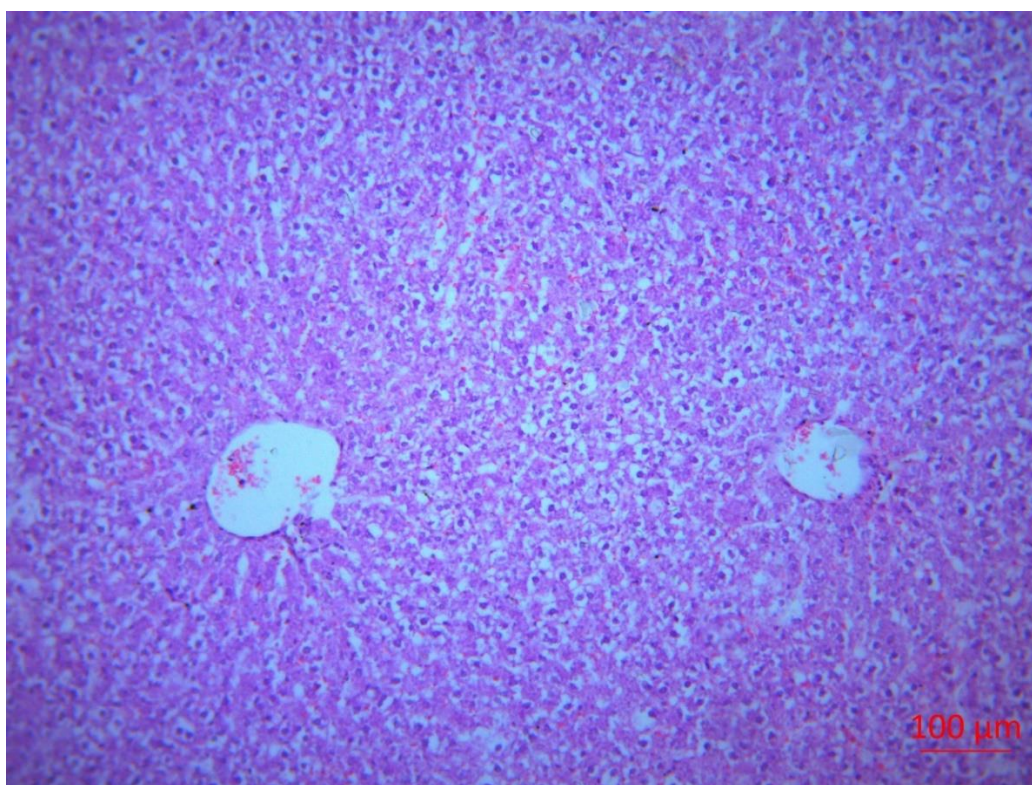


Рис. 5.6. Гістологічний зріз паренхіми печінки щура 30-тої доби експерименту групи комбінованого впливу хлориду кадмію та сукцинату заліза. Розширення діаметру центральних часточкових вен. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. Зб.10x10.

На гістологічних зрізах досліджувались та порівнювались портальні часточки на обох термінах дослідження, аналіз та порівняння середніх значень довжини сторін трикутників показав наступне. В групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом заліза ми спостерігали модифікуючий вплив сукцинату заліза на морфологічні показники печінки в

експерименті на щурах. Вже на 15-ту добу дослідження визначалась тенденція даного показника в наближенні до контрольних, тобто відбувалось зменшення середніх значень печінкової часточки (у порівнянні до групи ізольованого впливу хлоридом кадмію) до $620,57 \pm 16,13$ мкм, а на 30-ту добу до $608,41 \pm 12,17$ мкм. Тобто на 15-тій добі хронічного впливу даний показник морфології паренхіми печінки хоча і був нижчий, але не мав достовірної різниці з таким показником групи ізольованого впливу кадмієм. А на 30-тій добі введення досліджуваних речовин показник вже не мав достовірної різниці з контрольним, що свідчить про модифікуючий вплив сукцинату заліза на морфогенез печінки при комбінованому впливі з кадмієм.

На 15-ту та 30-ту добу комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом заліза гістологічно визначалось радіальне розташування печінкових балок, незначне розширення центральних часточкових вен, часткове ущільнення паренхіми за рахунок злиття печінкових балок, але зазначені ознаки наприкінці експерименту мали менш виражений характер у порівнянні до групи ізольованого впливу кадмієм.

5.3. Вплив комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом цинку або заліза на біохімічні показники крові щурів в експерименті

Як і в попередніх дослідженнях для підтвердження можливого ураження паренхіми печінки нами проводились біохімічні дослідження крові самців на 15-ту та 30 добу експерименту. Нами обраховувався коефіцієнт де Рітиса з урахуванням рівню активності **аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази** в сироватці крові дослідних тварин групи комбінованого введення кадмію з сукцинатом цинку або заліза. .

Як показав аналіз отриманих даних на 15-ту добу експерименту, в групі комбінованого впливу кадмію та сукцинату цинку активність АСТ визначалась на рівні $98,4 \pm 3,81$ од/л (контроль $83,4 \pm 1,06$ од/л). Даний результат був достовірно нижчий за показник в групі ізольованого введення

кадмію - $104,9 \pm 3,12$ од/л. Активність АЛТ становила $52,1 \pm 2,31$ од/л (контроль $44,6 \pm 2,52$ од/л) що не мало достовірної різниці показником в групі ізольованого впливу хлоридом кадмію - $56,7 \pm 6,48$ од/л. Відповідно коефіцієнт де Рітиса в групі комбінованого введення кадмію та сукцинату цинку становив на цьому терміні 1,88, тобто не мав достовірної різниці з контролем (контроль 1,87), що свідчить про позитивний вплив сукцинату цинку на токсичність хлориду кадмію.

На 30-ту добу дослідження проявилась тенденція до зниження активності АСТ в сироватці крові групи комбінованого введення, що призвело до зміни коефіцієнта де Рітиса - 1,67 майже до контрольних значень (1,66). АЛТ групі комбінованого впливу визначалось на рівні $54,8 \pm 3,82$ од/л, АСТ дорівнювала $91,6 \pm 5,17$ од/л. Тобто, у другій половині експерименту (з 15 по 30 добу) клітини печінки дослідних тварин були більш захищені від руйнації, кількість аланінамінотрансферази і її активність зменшувалась в сироватці крові, що відображено в обрахуванні коефіцієнта де Рітиса.

В групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом заліза на 15-ту добу експерименту рівень аланінамінотрансферази становив $46,8 \pm 1,75$ од/л, а аспартатамінотрансферази - $91,6 \pm 2,31$ од/л, що відповідно розрахунків становило коефіцієнт де Рітиса 1,90. Даний показник не мав достовірної різниці з контролем. На 30-ту добу активність АСТ визначалась на рівні $84,6 \pm 4,12$ од/л, а АЛТ - $47,2 \pm 2,81$ од/л, давало показник коефіцієнту відповідно - 1,79. Даний показник наприкінці експерименту достовірно перевищував контрольний та коефіцієнт групи ізольованого введення хлориду кадмію.

Таким чином, комбіноване введення хлориду кадмію з сукцинатом заліза щурам в першій половині експерименту відновлювало активність аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази до контрольних показників, а в другій частині експерименту підвищувало активність АСТ і АЛТ в крові самців щура в порівнянні до контрольної групи, що підтверджувалось розрахунком коефіцієнта де Рітиса.

5.4. Вплив комбінованого введення ацетату свинцю з сукцинатом цинку на морфологічні структури печінки щурів в експерименті

Розрахування вагових показників печінки в групі комбінованого впливу ацетату свинцю і сукцинату цинку в порівнянні до групи ізольованого введення ацетату свинцю виявило модифікуючий вплив сукцинату цинку на гепатотоксичність свинцю в хронічному експерименті на щурах. Нами визначалось відновлення вагових показників печінки, особливо наприкінці експерименту (30-та доба) в групі комбінованого введення до контрольних показників. Індекс маси печінки дослідних тварин в групі комбінованого введення ацетату свинцю з сукцинатом цинку на 15-ту добу експерименту становив $3,07 \pm 0,34$, тобто був достовірно нижчий ($p \leq 0,05$) за індекс в групі ізольованого впливу ацетатом свинцю. На 30-ту добу комбінованого введення індекс маси печінки становить $3,63 \pm 0,57$, що не має достовірної різниці з контролем ($3,53 \pm 0,12$). Таким чином, хронічне комбіноване введення сукцинату цинку з ацетатом свинцю призводить до відновлення вагових показників печінки, а, відповідно і індексу маси печінки в хронічному експерименті на щурах в порівнянні до групи ізольованого введення ацетату свинцю та контролю.

В експериментальній групі комбінованого введення ацетату свинцю з сукцинатом цинку печінка щурів не мала зовнішніх ознак ушкоджень або вад, її колір, консистенція, розташування в черевній порожнині та вигляд не відрізнялись від контрольних зразків.

Як зазначалося вище, хронічне ізольоване введення ацетату свинцю вже на 15-тий день впливу призводило до порушення гістологічної будови капсули печінки. Ізольоване введення ацетату свинцю на 15-ту добу не призводило до достовірної різниці товщини капсули печінки у порівнянні до контролю, але капсула містила ділянки потовщення з розширеними підкапсульними судинами з високим рівнем кровонаповнення. В групі комбінованого впливу товщина капсули печінки недостовірно збільшувалася

до $20,85 \pm 3,14$ мкм як по відношенню до контролю, так і по відношенню до групи ізольованого впливу ацетатом свинцю (рис.5.7).

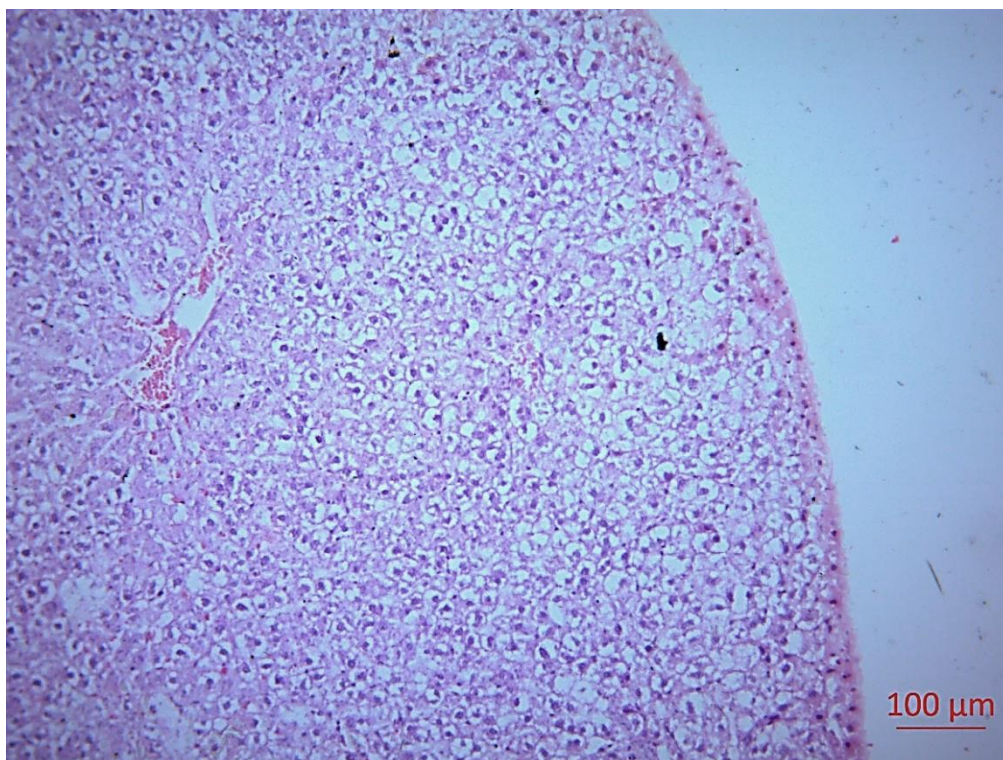


Рис.5.7 Гістологічний зріз капсули та паренхіми печінки щура 15-ї доби експерименту групи комбінованого впливу ацетатом свинцю та сукцинатом цинку. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. Зб.10x10.

На 30-ту добу ізольованого впливу свинцем визначали достовірно збільшення товщини капсули ($31,67 \pm 2,81$ мкм) в порівнянні до контролю, а в групі комбінованого введення наприкінці експерименту показник становив $26,14 \pm 3,29$ мкм, що свідчить про модифікуючий вплив сукцинату цинку на гепатотоксичність ацетату свинцю при одночасному надходженні в організм в хронічному експерименті на щурах.

Аналізуючи стан судин паренхіми печінки дослідних тварин на 15-ту добу експерименту групи комбінованого впливу ми визначали збереження ділянок розширення центральних вен печінкових часточок паренхіми печінки, але не спостерігалось високого рівню кровонаповнення судин (рис.5.8).

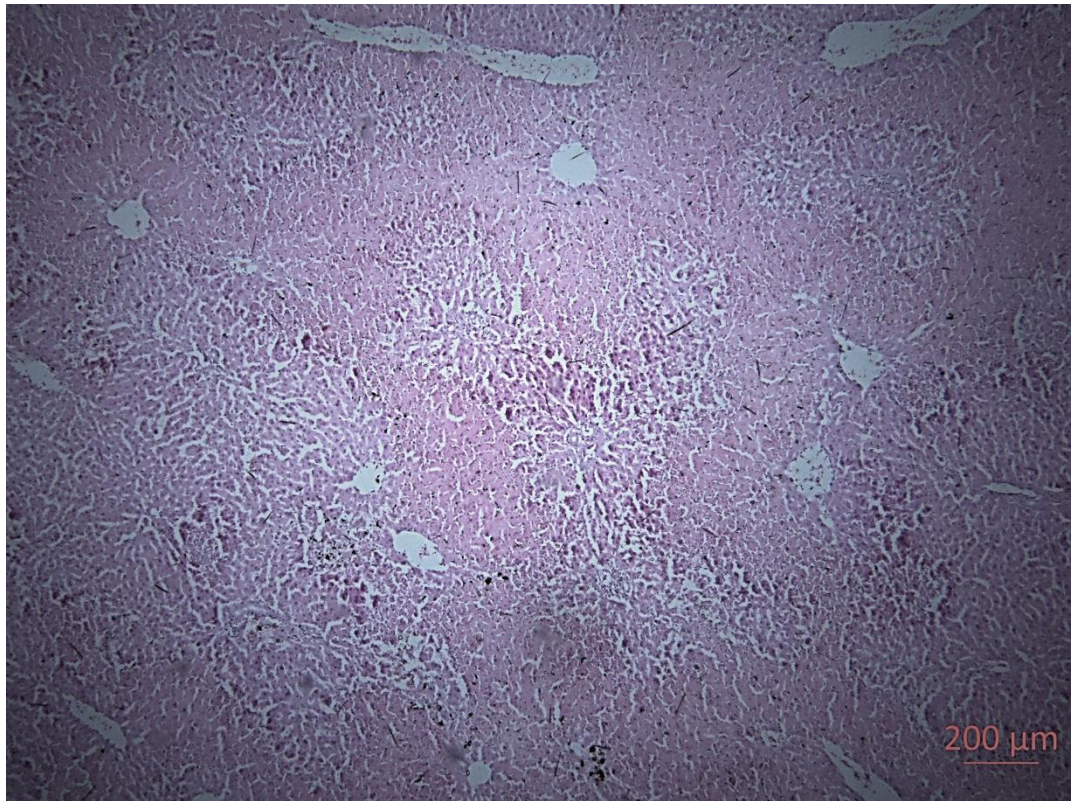


Рис.5.8. Гістологічний зріз паренхіми печінки щура 15-ї доби експерименту групи комбінованого впливу ацетатом свинцю та сукцинатом цинку. Розширення центральних вен печінкових часточок паренхіми печінки. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. Зб.4x10.

Тобто комбіноване введення ацетату свинцю з сукцинатом цинку зменшує негативний вплив ацетату свинцю на судинну систему та пов'язану з ним гіпоксичну реакцію, що проявляється вже на 15-тій добі експерименту зниженням ступеню кровонаповнення судин паренхіми печінки, яке визначалось у групі ізольованого впливу свинцем.

Аналіз гістологічної будови паренхіми печінки впродовж експерименту показав наступне. В групі комбінованого впливу ацетату свинцю та сукцинату цинку визначалось зменшення локальних ущільнень гепатоцитів та злиття печінкових балок на гістологічному рівні в паренхімі печінки (рис.5.9).

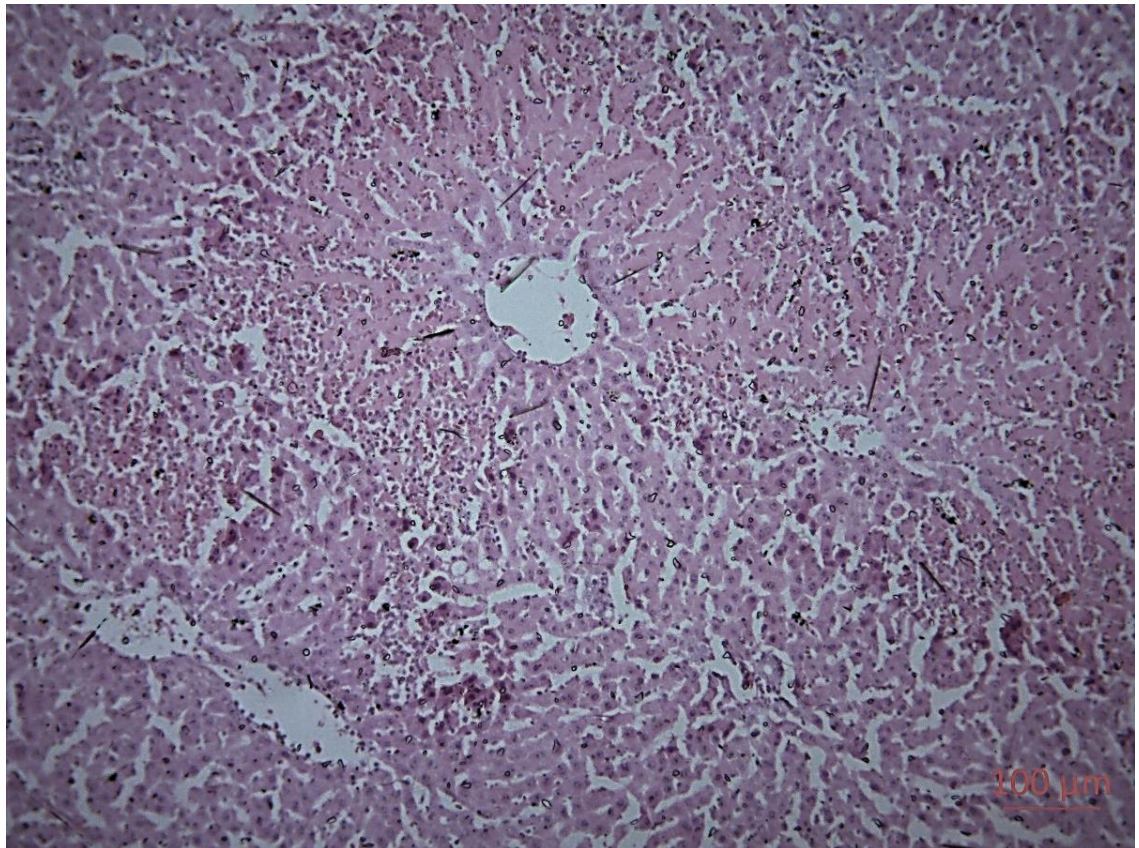


Рис.5.9. Гістологічний зріз паренхіми печінки щура 30-тої доби експерименту групи комбінованого впливу ацетатом свинцю та сукцинатом цинку. Розширення центральних вен та злиття балок часточок печінки. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. Зб.10x10.

На 30-тій добі експерименту гістологічно виявляли, що судини мікроциркуляторного русла печінки щурів розширені, але відсутні крововиливи в паренхімі органу і не виявлено випадків складжу еритроцитів. Також визначалось ущільнення печінкових балок, їх злиття, що призводило до підвищеної компактизації як стромальних так і паренхіматозних компонентів печінки.

Гістологічне дослідження та вимірювання і порівняння середніх значень довжини сторін трикутників порталних часточок на обох термінах дослідження показали наступне. В групі комбінованого введення ацетату свинцю з сукцинатом цинку ми спостерігали модифікуючий вплив цинку на морфологічні показники печінки в експерименті на щурах.

Вже на 15-ту добу визначалась тенденція даного показника в наближенні до контрольних, тобто відбувалось зменшення середніх значень порталльної печінкової часточки у порівнянні до групи ізольованого впливу ацетатом свинцю. В групі ізольованого впливу на 15-тій добі експериментального впливу середній показник сторони порталльної часточки відповідав $683,44 \pm 21,35$ мкм, а на 30-ту добу збільшувався до $786,64 \pm 25,62$ мкм, тобто показники збільшувались у порівнянні до контрольних у 1,2 та у 1,3 рази. В групі комбінованого впливу на 15-тій добі хронічного введення даний показник морфології паренхіми печінки хоча і був високий у порівнянні до контролю, але був достовірно нижчий за показник групи ізольованого впливу і становив $640,73 \pm 19,85$ мкм. А на 30-тій добі введення досліджуваних речовин показник наближався до контрольних даних і дорівнював $651,48 \pm 20,76$ мкм, що свідчить про модифікуючий вплив сукцинату цинку на морфогенез печінки при комбінованому впливі з ацетатом свинцю.

На 15-ту та 30-ту добу комбінованого введення ацетату свинцю з сукцинатом цинку гістологічно визначалось радіальне розташування печінкових балок, незначне розширення центральних часточкових вен, часткове ущільнення паренхіми за рахунок злиття печінкових балок, але зазначені ознаки наприкінці експерименту мали менш виражений характер.

Порівнюючи отримані дані з виявлення протекторної або біоантагоністичної дії сукцинатів заліза та свинцю в комбінованому введенні з хлоридом кадмію можна зробити висновок, що сукцинат заліза при комбінованому введенні з хлоридом кадмію має більш виражену біоантагоністичну дію у порівнянні до сукцинату цинку в експерименті на щурах при зазначених дозах і способі введення.

5.5. Вплив комбінованого введення ацетату свинцю з сукцинатом заліза на морфологічні структури печінки щурів в експерименті

Як і попередніх групах, нами проводилось розрахування вагових показників печінки в групі комбінованого впливу ацетату свинцю і сукцинату заліза в порівнянні до групи ізольованого введення ацетату свинцю та контролю. Нами виявлено модифікуючий вплив сукцинату заліза на токсичність свинцю, що визначалось відновленням вагових показників печінки в групі комбінованого введення у бік контрольних показників наприкінці експерименту. Індекс маси печінки щурів в групі комбінованого введення ацетату свинцю з сукцинатом заліза на 15-ту добу експерименту становив $2,98 \pm 0,18$, тобто був достовірно нижчий ($p \leq 0,05$) за індекс в групі ізольованого впливу ацетатом свинцю і в контролі. На 30-ту добу комбінованого введення індекс маси печінки становить $3,19 \pm 0,24$, що недостовірно нижче за контрольні показники і достовірно нижче ($p = 0,05$) індексу в групі ізольованого впливу свинцем на цьому терміні експерименту. Таким чином, хронічне комбіноване введення сукцинату заліза з ацетатом свинцю призводить до відновлення вагових показників печінки, а, відповідно і індексу маси печінки в хронічному експерименті на щурах в порівнянні до групи ізольованого введення ацетату свинцю.

Як і в попередніх групах експериментальних тварин печінка щурів не мала зовнішніх ознак ушкоджень або вад, її консистенція, колір, розташування та вигляд не відрізнялись від контрольних зразків.

Як зазначалося вище, ізольоване хронічне введення ацетату свинцю на 15-тий день впливу не призводило до порушення розмірів капсули печінки, а на 30-ту добу відбувалось потовщення капсули у 1,8 разів. Проте під впливом ацетату свинцю капсула містила ділянки потовщення з розширеними підкапсульними судинами з високим рівнем кровонаповнення. В групі комбінованого впливу свинцю з сукцинатом заліза вже на 15-ту добу товщина капсули становила $21,48 \pm 2,28$ мкм, тобто недостовірно

збільшувалася як по відношенню до контролю, так і по відношенню до групи ізольованого впливу ацетатом свинцю. На 30-ту добу ізольованого впливу свинцем визначали достовірне збільшення товщини капсули до $31,67 \pm 2,81$ мкм в порівнянні до контролю, а в групі комбінованого введення свинцю з сукцинатом заліза на цьому терміні експерименту показник становив $28,15 \pm 2,17$ мкм, що свідчить про модифікуючий вплив сукцинату заліза на гепатотоксичність ацетату свинцю при одночасному надходженні в організм в хронічному експерименті на щурах.

Аналіз та порівняння гістологічних вимірювань середніх значень довжини сторін трикутників порталних часточок на обох термінах дослідження показали наступне. В групі комбінованого введення ацетату свинцю з сукцинатом заліза показник довжини сторін трикутників порталних часточок вже на 15-ту добу показник становив $644,81 \pm 17,84$ мкм, що було недостовірно нижче за групу ізольованого впливу ацетатом свинцю ($683,44 \pm 21,35$ мкм), але достовірно вищим за контрольні показники ($580,20 \pm 17,47$ мкм). На 30-ту добу хронічного впливу свинцю з сукцинатом заліза відбувалось достовірне зменшення середніх значень порталної печінкової часточки у порівнянні до групи ізольованого впливу ацетатом свинцю, показник становив $656,74 \pm 19,16$ мкм. Проте даний показник перевищував контрольний з достовірністю $p=0,05$.

В групі комбінованого впливу на 15-тій добі хронічного введення аналіз змін морфології паренхіми печінки у порівнянні до контролю продемонстрував наявність паравазальних набряків, які чітко визначались навколо центральних вен печінкових часточок та розростання сполучної тканини між печінковими балками та по контуру печінкової часточки (рис. 5.10).

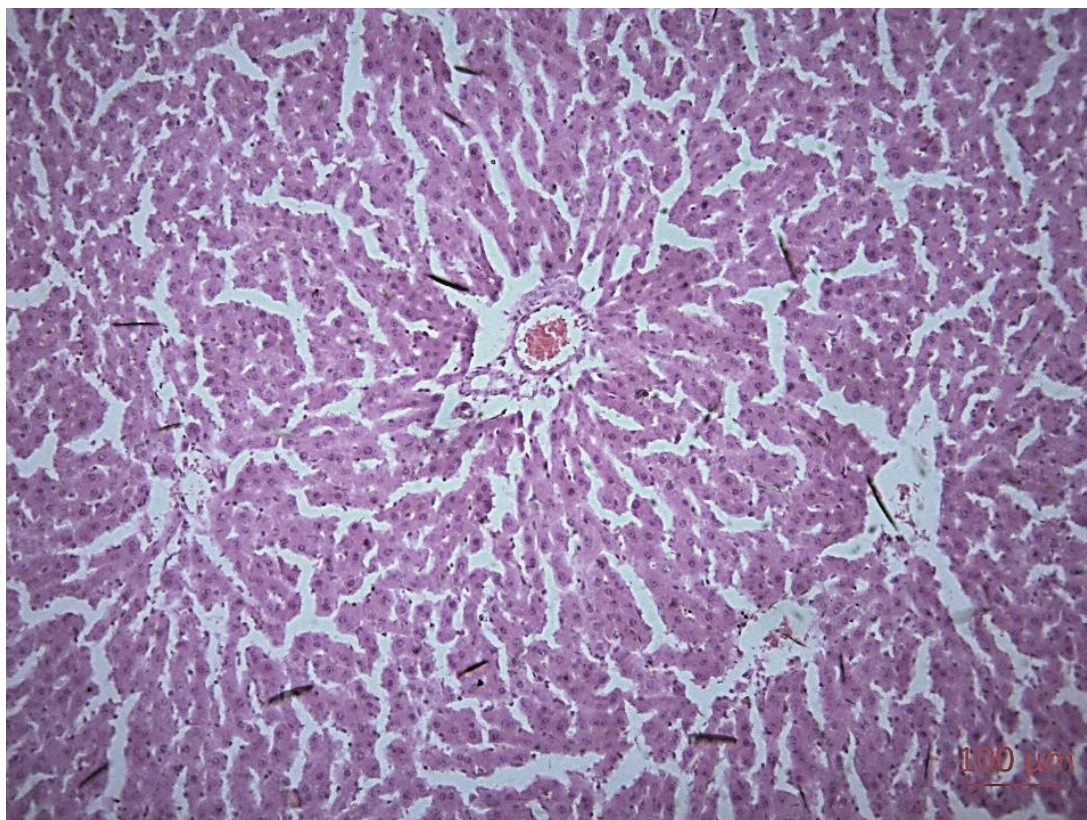


Рис.5.10. Гістологічний зріз паренхіми печінки щура 30-тої доби експерименту групи комбінованого впливу ацетатом свинцю та сукцинатом заліза. Паравазальний набряк та злиття балок часточок печінки. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. Зб.10х10.

Модифікуючий вплив сукцинату заліза на морфогенез печінки при комбінованому впливі з ацетатом свинцю на обох досліджуваних термінах введення досліджуваних речовин проявлявся у зниженні негативних порушень морфогенезу печінки у порівнянні до групи ізольованого впливу ацетатом свинцю. У порівнянні до групи контролю показники мали достовірну різницю.

Порівняння отриманих результатів групи ізольованого впливу до груп комбінованого введення сукцинатів цинку та заліза дозволяє зробити висновок, що сукцинат цинку при комбінованому введенні з ацетатом свинцю має більш виражену біоантагоністичну дію у порівнянні до сукцинату заліза в хронічному експерименті на щурах при зазначених дозах і способі введення.

5.6. Вплив комбінованого введення ацетату свинцю з сукцинатом цинку або заліза на біохімічні показники крові щурів в експерименті

Як і при ізольованому впливі ацетатом свинцю для підтвердження можливого ураження паренхіми печінки нами проводились біохімічні дослідження крові самців на 15-ту та 30 добу експерименту. Для розрахування коефіцієнту де Рітиса нами визначались рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ). Аспартатамінотрансфераза – фермент, активність якого в крові збільшується при пошкодженні клітин серця або м'язів, що є маркером ураження міокарду і серця. На 15-ту добу хронічного експерименту коефіцієнт де Рітиса становив в групі ізольованого введення ацетату свинцю 1,8, що свідчить про високий рівень ураження паренхіми печінки. В групі комбінованого впливу ацетату свинцю та сукцинату цинку нами отримані наступні показники АСТ на 15-тій добі експерименту - $89,6 \pm 2,70$ од/л, (в контролі – $83,4 \pm 1,06$ од/л), а на 30-ту добу $86,4 \pm 3,20$ од/л (контроль - $71,7 \pm 3,41$ од/л). Не зважаючи на те, що отримані показники АСТ значно перевищують контроль, вони є нижчими за показники в групі ізольованого впливу ацетатом свинцю.

При ушкодженні клітин печінки починає вивільнятися аланінамінотрансфераза (АЛТ) і її рівень активності в крові збільшується. В контролі, як зазначалось вище, на 15 добу рівень АЛТ в крові становив а в групі ізольованого введення ацетату свинцю підвищувався до $51,4 \pm 2,9$ од/л. При комбінованому введенні ацетату свинцю з сукцинатом цинку показник АЛТ наближався до контрольних даних і дорівнював $48,9 \pm 3,21$ од/л. Коефіцієнт де Рітиса на 15-ту добу становив в групі комбінації впливу ацетату свинцю та сукцинату цинку - 1,83. На 30-тій добі експерименту, рівень активності АЛТ в крові групи комбінованого введення – $53,5 \pm 3,8$ од/л, а активність АСТ відповідно - $86,4 \pm 3,21$ од/л. Відповідно коефіцієнт де Рітиса становив 1,6 в групі комбінованого впливу ацетатом

свинцю з сукцинатом цинку і даний показник на 30-ту добу не мав достовірної різниці з контролем. Отримані дані підтверджують модифікуючий вплив сукцината цинку на токсичність ацетату свинцю в зазначених дозах та способі введення в хронічному експерименті на щурах.

Хронічне щоденне введення ацетату свинцю з сукцинатом заліза щурам недостовірно знижувало активність АСТ в крові самців щура до $91,3 \pm 4,68$ од/л на 15-тій добі експерименту та до $96,71 \pm 8,4$ од/л наприкінці дослідження (30-та доба). АЛТ на 15-тій добі визначалась на рівні $51,8 \pm 3,1$ од/л, а на 30-ту добу становила $89,6 \pm 6,13$ од/л. Коефіцієнт де Рітиса на 15-ту добу визначався на рівні 1,76, що було нижче контрольних показників і не мав різниці з контролем на цьому терміні. На 30-ту добу введення коефіцієнт де Рітиса дорівнював такому в групі ізольованого введення ацетату свинцю – 1,1. Таким чином на обох термінах дослідження комбіноване введення ацетату свинцю з сукцинатом заліза не мали суттєвого впливу на біохімічні показники крові дослідних тварин, що підтверджувалось розрахунком.

Висновки за розділом

Хронічний комбінований вплив хлоридом кадмію з сукцинатом цинку має модифікуючий вплив на гепатотоксичність хлориду кадмію, що проявлялось достовірним зменшенням товщини капсули печінки, зменшенням розмірів порталльної часточки печінки, відсутністю крововиливів у паренхіму органу при порівнянні до досліджуваних параметрів групи ізольованого впливу хлоридом кадмію в експерименті на щурах.

Хронічне комбіноване введення сукцината заліза з хлоридом кадмію призводить до відновлення вагових показників печінки, а, відповідно і індексу маси печінки.

Хронічне комбіноване введення хлориду кадмію з сукцинатом заліза має виражений модифікуючий вплив на структуру печінкової капсули в

порівнянні до показників групи ізольованого введення кадмію впродовж всього експерименту.

На 15-тій добі хронічного впливу показник розмірів порталльної часточки паренхіми печінки не мав достовірної різниці з показником групи ізольованого впливу кадмієм, а на 30-тій експерименту розміри порталльної часточки вже не мали достовірної різниці з контрольним, що свідчить про модифікуючий вплив сукцинату заліза на морфогенез печінки при комбінованому впливі з кадмієм.

Комбіноване введення хлориду кадмію з сукцинатом заліза щурам в першій половині експерименту відновлювало активність аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази до контрольних показників, а в другій частині експерименту підвищувало активність АСТ і АЛТ в крові самців щура в порівнянні до контрольної групи, що підтверджувалось розрахунком коефіцієнта де Рітиса.

Коефіцієнт де Рітиса в групі комбінованого введення кадмію та сукцинату цинку на 15-ту добу експерименту не мав достовірної різниці з контролем, що свідчить про позитивний вплив сукцинату цинку на токсичність хлориду кадмію. У другій половині експерименту (з 15 по 30 добу) клітини печінки дослідних тварин були більш захищені від руйнації, кількість аланінамінотрансферази і її активність зменшувалась в сироватці крові, що відображено в обрахуванні коефіцієнта де Рітиса.

Можна зробити висновок, що сукцинат заліза при комбінованому введенні з хлоридом кадмію має більш виражену біоантагоністичну дію у порівнянні до сукцинату цинку в експерименті на щурах при зазначених дозах і способі введення.

Хронічне комбіноване введення сукцинату цинку з ацетатом свинцю призводить до відновлення вагових показників печінки, а, відповідно і індексу маси печінки в хронічному експерименті на щурах в порівнянні до групи ізольованого введення ацетату свинцю та контролю.

Модифікуючий вплив сукцинату цинку на гепатотоксичність ацетату свинцю при одночасному надходженні в організм в хронічному експерименті на щурах визначався на відновленні товщини капсули печінки, зменшенні негативного впливу ацетату свинцю на судинну систему що проявляється вже на 15-тій добі експерименту зниженням ступеню кровонаповнення судин паренхіми печінки, яке визначалось у групі ізольованого впливу свинцем.

Модифікуючий вплив сукцинату цинку на гепатотоксичність ацетату свинцю визначався зменшенням локальних ущільнень гепатоцитів та злиття печінкових балок, відсутністю крововиливів в паренхіму органу та випадків складжу еритроцитів на гістологічному рівні в паренхімі печінки. Але визначалось підвищення компактизації як стромальних так і паренхіматозних компонентів печінки дослідних тварин.

В групі комбінованого введення ацетату свинцю з сукцинатом цинку ми спостерігали вже на 15-ту добу модифікуючий вплив цинку на морфологічні показники печінки, а саме - зменшення середніх розмірів порталної часточки у порівнянні до групи ізольованого впливу ацетатом свинцю в експерименті на щурах. На 30-тій добі введення досліджуваних речовин показник наближався до контрольних даних.

Модифікуючий вплив сукцинату заліза на морфогенез печінки при комбінованому впливі з ацетатом свинцю на обох досліджуваних термінах введення досліджуваних речовин проявлявся у зниженні негативних порушень морфогенезу печінки у порівнянні до групи ізольованого впливу ацетатом свинцю

Коефіцієнт де Рітца в групі комбінованого введення ацетату свинцю та сукцинату цинку на обох термінах експерименту не мав достовірної різниці з контролем, що свідчить про позитивний вплив сукцинату цинку на токсичність ацетату свинцю.

Обрахування коефіцієнта де Рітиса в групі комбінованого введення ацетату свинцю з сукцинатом заліза на обох термінах дослідження не мали суттєвого впливу на біохімічні показники крові дослідних тварин.

Можна зробити висновок, що сукцинат цинку при комбінованому введенні з ацетатом свинцю має більш виражену біоантагоністичну дію у порівнянні до сукцинату заліза в хронічному експерименті на щурах при зазначених дозах і способі введення.

**Представлені результати дослідження представлено в публікаціях:
[242, 243]**

Янушкевич КС, Нефьодова ОО. Інтотоксикаційний вплив солей свинцю та кадмію на печінку щурів із корекцією сукцинатами цинку та заліза // Перспективи та інновації. 2024;2(36):1170-1183. DOI: [10.52058/2786-4952-2024-2\(36\)-1170-1183](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2(36)-1170-1183)

Янушкевич КС, Нефьодова ОО. Експериментальне визначення інтотоксикації полютантами на паренхіму печінки щурів із корекцією наносукцинатами. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції "Наука, освіта, технології та суспільство в ХХІ столітті: наукові ідеї та механізми реалізації", 30 січня 2024 року, Полтава – С. 29-31.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Детоксикація – це метаболічний процес, який використовує організм для перетворення і видалення токсинів. Одним з основних механізмів самозахисту організму є нейтралізація метаболічних продуктів і токсинів та перетворення їх в розчинні і безпечні побічні продукти, які потім виводяться з організму. З усього процесу фільтрації і детоксикації, який проходить автоматично в організмі, велика частина його відбувається в печінці. Печінка бере на себе удар з боку ендо- та екзотоксинів, трансформуючи їх в форму, яка легко виводиться з організму [244]. До печінки кров надходить по печінковій артерії (25- 30 %) і ворітній вені (70-75 %), де фільтрується в системі капілярної сітки, потрапляє у систему печінкових вен, які впадають у нижню порожнисту вену. Впливи токсичних ксенобіотиків, отрут викликають зміни в морфологічних структурах печінки та судин, що безумовно, впливає як на морфо-функціональний стан самої печінки так і на здоров'я всього організму. На морфогенез печінки при негативному впливі важких металів має значення не тільки доза, але також і спосіб введення та термін дії.

Кадмій та свинець –токсичні навіть при низьких дозах важкі метали, фізіологічні функції яких в організмі не до кінця відомі, вони мають гострий і хронічний вплив на здоров'я. Найбільш небезпечна характеристика важких металів полягає в тому, що вони накопичуються впродовж усього життя та мають довгий біологічний період напіввиведення з організму. При потраплянні в організм сполуки кадмію і свинцю володіють високою міграційною швидкістю, біохімічною активністю, характеризуються політропною токсичною дією і здатністю накопичуватись в нирках, печінці, трубчастих кістках, підшлунковій залозі, селезінці, порушують метаболічні

процеси та фізіологічні функції, індукують процеси канцерогенезу, є антагоністами низки життєво важливих мікро- та макроелементів [245]. Окрім прямого впливу сполук важких металів на морфофункціональний стан організму в цілому та окремих систем організму, потрапляння і накопичення солей кадмію та свинцю провокують дисбаланс інших мікроелементів в організмі - диселементози .

Пошук можливих антагоністів токсичності сполук важких металів та розроблення нових засобів для корекції та лікування мікроелементного дисбалансу стримується недостатністю знань про особливості обміну мікроелементів і рівню накопичення в організмі та норми добової потреби в них в умовах підвищеного техногенного навантаження, а також даних щодо балансу, форм і видів взаємодії мікроелементів та ультрамікроелементів у разі їх одночасного надходження. Питання взаємодії мікроелементів (синергізм, антагонізм) та їх опосередкований вплив на організм залишається відкритим, як і пошук нових біоантагоністів токсичним речовинам. Залізо та цинк – мікроелементи, що належать до життєво необхідних, вони підвищують у людини ефективність роботи імунної системи та мають широкий спектр біологічної активності: антигіпоксичну дію, попереджають розвиток кисневої недостатності на тканинному рівні, стимулюють імунітет, пригнічуючи процеси розмноження мікробних клітин, активуючи макрофаги і специфічні клітини імунітету, та стимулюють продукування інтерферону [246]. Цинк та залізо – есенціальні мікроелементи, включаючись до складу різних білків, утворюють складну ієрархію управління гомеостазом. Наявність цієї складної ієрархії з необхідністю передбачає численні фізіологічні взаємодії есенціальних мікроелементів один з одним. Використання сукцинатів в сучасній фармації і медицині стає все більш активним, бо сукцинати – солі бурштинової кислоти, володіють якістю як хелатоутворювальний агент і регулятор рН, а сама кислота приймає участь у циклі Кребса в мітохондріях і забезпечує організм енергією. Взаємодія між ацетатом свинцю/хлоридом кадмію та

сукцинатами заліза і цинку не вивчена, медико-біологічні ефекти таких комбінацій в експериментальній медицині не висвітлені. Тому пошук можливих біоантагоністів солям важких металів проводився нами серед сукцинатів цинку та заліза.

Усе вищевикладене свідчить про необхідність проведення вивчення морфогенетичних змін, що відбуваються в печінці щура при впливі сполук кадмію або свинцю як при ізольованому введенні, так і при комбінованому з сукцинатами заліза або цинку. Аналіз і порівняння отриманих даних усіх груп дослідних тварин показали наступне.

Індекс маси органу виступає у ролі стандартного інструменту для оцінки вагових показників органу в групах. Індекс маси - це величина, що дозволяє оцінити ступінь відповідності маси органу до маси організму, і тим самим оцінити, чи є маса недостатньою, нормальною або надмірною при впливі тих чи інших ксенобіотиків. Тому нами обраховувався саме індекс маси печінки та порівнювався до контрольних показників. Порівняння проводилось як між групами впливу хлоридом кадмію так і між групами впливу ацетатом свинцю.

Вплив кадмієм як при ізольованому так і при комбінованому введенні визначався вже на рівні маси органу в порівнянні до контрольних показників. Як зазначалося вище, хронічний ізольований вплив хлоридом кадмію призводив до достовірного підвищення маси печінки, що відображалось на числових значеннях індексу маси печінки (ІМП). На 15-ту добу дослідження ІМП при ізольованому впливі хлоридом кадмію недостовірно зростав в порівнянні як до контролю так і до всіх груп комбінованого введення (рис.6.1).

В групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом цинку на цьому терміні показник мав найнижче значення. ІМП в групі комбінованого впливу кадмію з цитратом заліза на 15-ту добу дослідження не мав достовірної різниці з контролем, що свідчить про потенційну біоантагоністичну

властивість сукцинату заліза щодо впливу хлориду кадмію на вагові показники печінки.

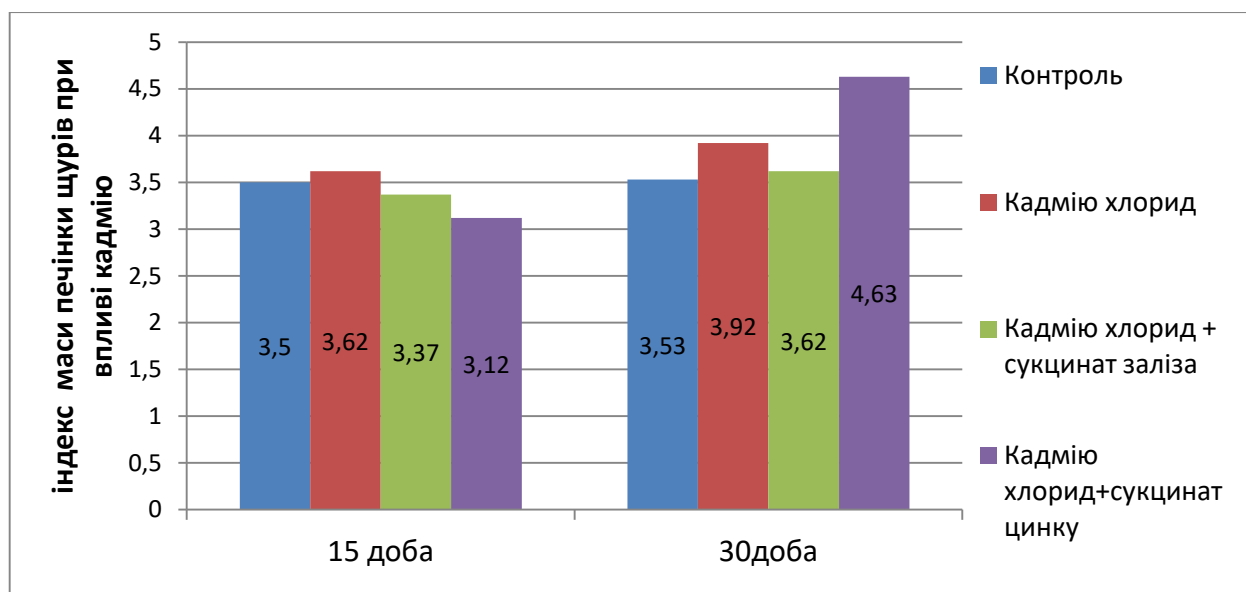


Рис.6.1. Динаміка зміни індексу маси печінки щурів на обох термінах дослідження в групах впливу кадмієм в порівнянні до контрольних показників.

При порівнянні показників ІМП на 30-ту добу експерименту в групі введення кадмію з сукцинатом цинку визначався вже самий високий рівень індексу, який перевищує навіть показник групи ізольованого впливу кадмієм, який достовірно перевищував контрольні показники. Такі високі показники ІМП свідчили про підвищення ураження органу при хронічному внутрішньошлунковому введенні як кадмію при ізольованому введенні так і в групі комбінації з сукцинатом цинку в експерименті на щурах.

Аналіз показнику ІМП в групах комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатами металів продемонстрував модифікуючий вплив сукцинатів цинку та заліза на негативну дію хлориду кадмію на вагові показники печінки. Порівняння між групами комбінованого введення до результатів групи ізольованого впливу кадмію продемонстрували наступне. Комбіноване введення сукцинату заліза з кадмієм вже на 15-тій добі експерименту відновлює показник ІМП майже до контрольних показників, а

на 30-ту добу експерименту ця тенденція зберігається (рис.6.1). Таким чином, сукцинат заліза виступає протектором для печінки під час впливу хлоридом кадмію при їх одночасному надходженні в зазначених дозах та способі введення в експерименті на щурах.

Аналіз та порівняння ІМП в групах ізольованого введення важких металів продемонстрували наступне. По-перше, індекс маси печінки в групі ізольованого впливу ацетату свинцю був достовірно вищим за індекс в групі ізольованого введення хлориду кадмію на обох термінах експерименту. Це свідчить, що свинець має більш виражену гепатотоксичну дію у порівнянні до кадмію (рис.6.2). Показники ІМП в групах ізольованого впливу ацетатом свинцю були найвищими, що демонструє стрімке зростання маси печінки під впливом свинцю.

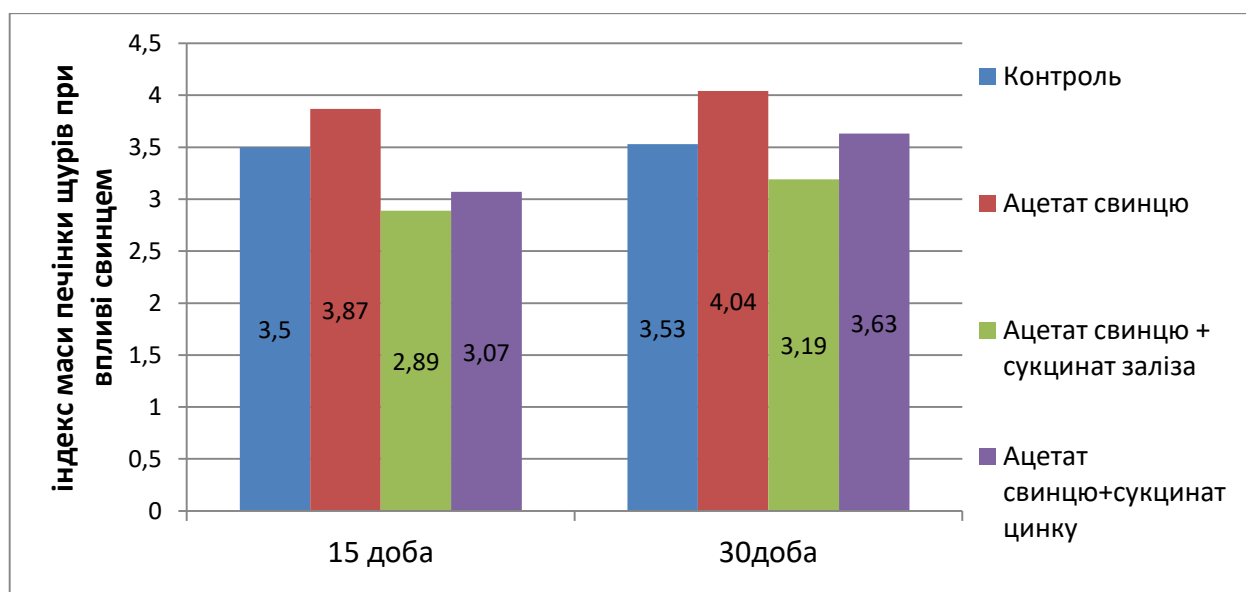


Рис.6.2. Динаміка зміни індексу маси печінки щурів на обох термінах дослідження в групах впливу свинцем в порівнянні до контрольних показників.

В групі комбінованого введення ацетату свинцю з сукцинатом цинку показник ІМП на 15-ту добу експерименту нижчий за групу ізольованого впливу, що свідчить про модифікуючий вплив цинку на гепатотоксичність свинцю в експерименті. Проте, на цьому терміні показник індексу достовірно

нижчий і за контрольні дані, що ми розцінювали як фактор пригнічення органу під впливом комбінованого введення досліджуваних речовин (рис.6.2).

На 30-ту добу дослідження в групі з комбінацією свинцю та сукцинату цинку ІМП в 1,1 рази нижчий за групу ізольованого введення ацетату свинцю, але не має достовірної різниці з контрольними показниками. Ми розцінюємо таку динаміку ІМП як позитивний модифікуючий вплив сукцинату цинку на гепатотоксичність свинцю при одночасному надходженні в організм в експерименті на щурах.

В групі комбінованого введення свинцю з сукцинатом заліза виявлено стабільне зниження ІМП як у порівнянні до групи ізольованого впливу свинцем так і до контролю, що свідчить про зниження вагових показників самої печінки.

Отримані результати доводять вищий рівень протекторної дії сукцинату цинку у порівнянні до дії сукцинату заліза щодо зниження токсичності ацетату свинцю при зазначених дозах та способі введення в експерименті на щурах.

Порівнюючи отримані результати з результатами інших наукових експериментальних досліджень нами виявлені деякі паралелі у тенденціях визначених змін в печінці. Зростання маси органу під впливом негативних чинників, в тому числі і важких металів, визначались як в експериментах на тваринах так і в патоморфологічних аналізах хворих людей. Встановлено, що введення кадмію сульфату в дозах 2,0 і 4,0 мг/кг маси тіла дослідних тварин викликало збільшення масометричних показників та порушення функціонального стану печінки [247]. При формуванні штучних експериментальних гепатитів у щурів важливим критерієм визначення ступеню ураження органу є вагові показники [248]. Тривале введення щурам германатів металів (магній, кобальт) у дозах 1/40 LD50 відрізнялося зміною маси печінки у бік збільшення та дисциркуляторними змінами органу. [249]. Доведено українськими дослідниками, що маса печінки є реактивним

показником не лише впливу важкими металами та їх сполуками, але і інших негативних чинників. Дослідження під керівництвом професора Сікори В.З продемонстрували, що при експериментальній гіпергідратації щурів важкого ступеня відносна маса печінки збільшується на 27,7 %, а довжина, ширина і товщина відповідно на 6,3%, 4,2% та 3,1% [250].

Проте, найближчими за способом введення, вибором лабораторних тварин, тривалістю введення, що уможливорює порівняння, є роботи з комбінованого введення кадмію та свинцю з цитратами германію та селену. Це були хронічні експерименти на вагітних самицях, введення досліджуваних речовин проводили також щоденно, внутрішньошлунково в ізольованому варіанті та в групах комбінованого впливу важких металів з цитратами германію або селену. Печінка досліджувалась у ембріонів, які опосередковано через материнський організм отримували досліджувані сполуки. Збільшення вагових показників печінки ембріонів у пренатальному (20-тої доби розвитку) та ранньому постнатальному розвитку (10-та доба після народження) при впливі розчину хлориду кадмію у дозі 1,0 мг/кг відбувалось не лише при ізольованому впливі кадмієм, а і в групах комбінованого введення. На 20-ту добу ембріогенезу щура при впливі хлоридом кадмію гепатофетальний індекс збільшувався на 11,6%, у порівнянні до контрольної групи, а вплив цитратом кадмію не призводив до достовірної різниці з контролем. Порівняння масометричних показників печінки ембріонів на 20-ту добу ембріогенезу довело, що найбільше потерпають від впливу кадмію печінка ембріонів в групі ізольованого впливу хлориду кадмію [251]. Але в даному експерименті доза введення кадмію була вдвічі нижча в порівнянні до нашого експерименту, а печінка самих вагітних самиць не досліджувалась. Прямих аналогій ми не можемо провести, бо аналогічних робіт не виявлено в сучасній літературі, але тенденція збільшення вагових показників печінки під впливом хронічного внутрішньошлункового впливу важкими металами співпадає з дослідницькими результатами різних вчених.

Вплив важкими металами як при ізольованому так і при комбінованому введенні з сукцинатами металів визначався також на гістологічному рівні зміною товщини капсули органу в порівнянні до контрольних показників. Товщина капсули паренхіматозного органу є реактивною структурою, що реагує на вплив негативних чинників і використовується для оцінки фізіологічного стану органу в групах.

Як зазначалося вище, хронічний ізольований вплив хлоридом кадмію призводив до достовірного підвищення товщини капсули печінки, що відображалось на числових значеннях на 15-ту добу дослідження, коли показник зростав в порівнянні до контролю у 2,9 разів, а на 30-ту добу у 3,6 разів. Навіть при порівнянні показника лише в групі ізольованого введення хлориду кадмію ми визначали, що на 30-ту добу товщина капсули перевищує в 1,3 рази показник 15-тої доби. Такі дані свідчили про підвищення ураження органу при хронічному внутрішньошлунковому введенні в експерименті на щурах (рис.6.3).

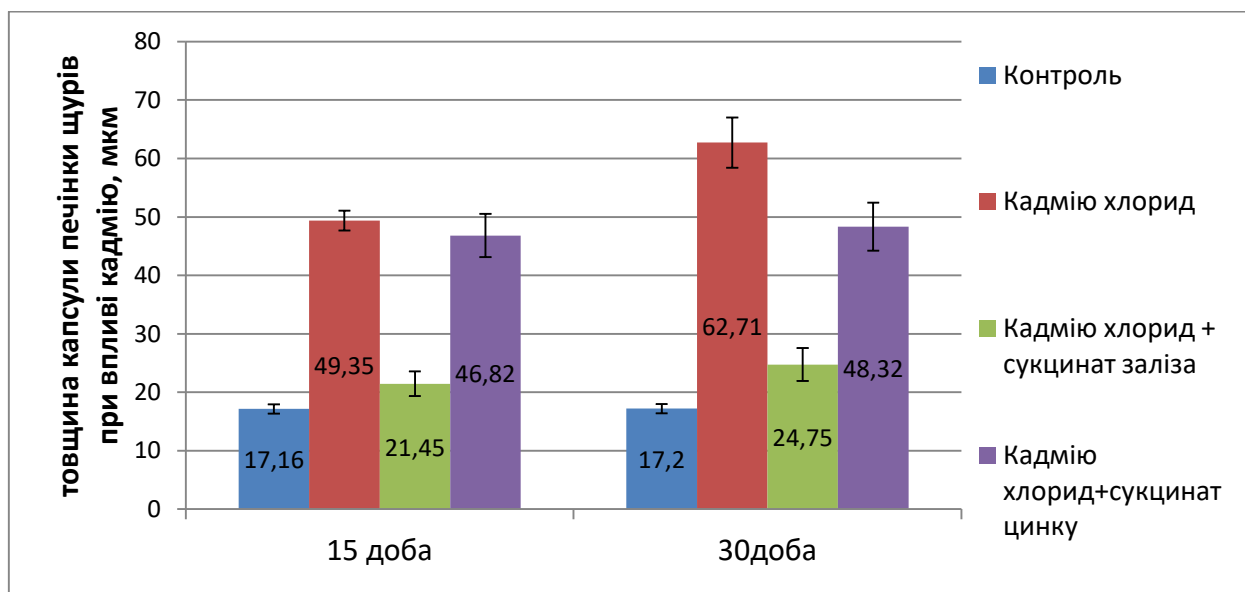


Рис.6.3. Динаміка зміни товщини капсули печінки щурів (мкм) на обох термінах дослідження в групах впливу кадмієм в порівнянні до контрольних показників.

В групах комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатами металів аналіз середніх показників товщини капсули печінки

продемонстрував модифікуючий вплив сукцинатів цинку та заліза на негативну дію хлориду кадмію на морфометричні показники печінки.

Аналіз та порівняння між групами комбінованого введення до результатів групи ізольованого впливу кадмію продемонстрували наступне. Комбіноване введення сукцинату заліза з кадмієм вже на 15-тій добі експерименту відновлює показник товщини капсули печінки майже до контрольних показників і на 30-ту добу експерименту ця тенденція зберігається (рис.6.3). Таким чином, сукцинат заліза виступає протектором для морфогенезу печінки під час впливу кадмієм при їх одночасному надходженні в зазначених дозах та способі введення в експерименті на щурах.

В групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом цинку показник товщини капсули печінки також нижчий за групу ізольованого впливу, що свідчить про модифікуючий вплив цинку на гепатотоксичність кадмію в експерименті. Проте отримані результати в даній групі на 15-ту добу експерименту не мають достовірної різниці з показником товщини капсули печінки в групі ізольованого впливу кадмієм. На 30-ту добу дослідження товщини капсули печінки в групі з комбінацією сукцинатом цинку показник в 1,3 рази нижчий за групу ізольованого введення кадмію, що ми розцінюємо як позитивний модифікуючий вплив цинку на гепатотоксичність кадмію при одночасному надходженні в організм в експерименті на щурах (рис.6.3).

Аналіз та порівняння середніх значень показників товщини капсули печінки в групах введення ацетату свинцю показали наступне. В групі ізольованого введення ацетату свинцю товщина капсули збільшувалась на обох термінах експерименту, проте числові значення доводять, що вплив кадмієм викликає удвічі більший рівень потовщення капсули печінки у порівнянні до впливу ацетату свинцю. На 15-ту добу дослідження підвищення показника в групі ізольованого впливу ацетатом свинцю не мало достовірної різниці з контролем, а на 30-ту добу в 1,8 разів перевищував контрольні показники цього терміну (рис.6.4).

В групах комбінованого введення ацетату свинцю найбільші біоантагоністичні властивості щодо негативної дії свинцю проявив сукцинат цинку. На 15-ту добу експерименту при комбінації з цинком показник товщини капсули не мав достовірної різниці ні з групою ізольованого впливу свинцем, ні з контролем. Але наприкінці експериментального періоду незважаючи на високий рівень товщини капсули печінки в групі ізольованого введення ацетату свинцю, в групі комбінованого введення з цинком показник в 1,2 рази зменшувався в порівнянні до групи свинцевої інтоксикації (рис.6.4).

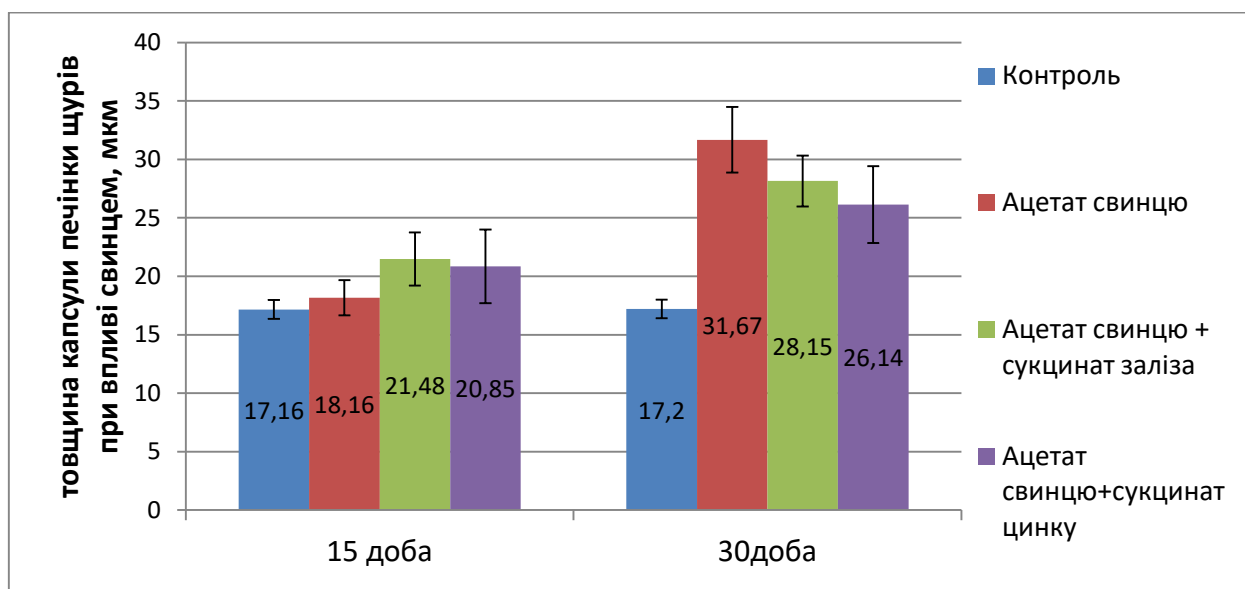


Рис.6.4. Динаміка зміни товщини капсули печінки щурів (мкм) на обох термінах дослідження в групах впливу свинцем в порівнянні до контрольних показників.

В групі комбінованого впливу свинцю з сукцинатом заліза вже на 15-ту добу експерименту визначався найвищий показник досліджуваного параметру, а на 30-ту добу модифікуючий вплив заліза проявлявся лише у недостовірному зменшенні товщини капсули печінки.

Таким чином, сукцинати цинку та заліза мали модифікуючий вплив на токсичну дію ацетату свинцю, але ступінь цього впливу був різним.

Найбільший ступінь протекторної дії щодо досліджуваного показника в групах впливу ацетатом свинцю виявився у сукцинату цинку.

В науковій літературі експериментаторами на дослідних тваринах доведено високий ступінь реактивності капсули печінки на дії різних негативних чинників. Науковці з Сумщини довели, що при дослідженні гістоструктури печінки зрілих щурів, що отримували дію гіпергідратації важкого ступеня, спостерігаються зміни у вигляді деструктивних та дистрофічних порушень, потовщенні капсули, значних судинних розладів, набряків строми [250, 252]. Дослідниками також визначено розширення синусоїдних капілярів у центральних і периферичних зонах печінкової часточки.

У Харківському національному університеті імені В. Н. Каразіна під керівництвом професора Божкова А.І. проведено цикл досліджень стану печінки дослідних тварин за умов штучного формування фіброзу печінки після впливу сірчаноокислою міддю [253, 254]. В якості протектора гепатотоксичного впливу сірчаноокислої міді використовували високу дози вітаміну А. Дослідження динаміки маси тіла, маси печінки та гістологічної структури печінки тварин показали, що після інтоксикації мідним купоросом збільшувались не лише товщина капсули, а і кількість сполучної тканини навколо печінки, такі розростання сполучної тканини, також відомі як «спайкова» хвороба, вони є проявом адаптивної реакції організму [255, 256]. Експериментально було доведено, що Cu-індукований фіброз печінки викликав достовірне збільшення вмісту сполучної тканини в капсулі та паренхімі печінки в 1,6 разів, а прийом гепатотропних речовин тваринами з фіброзом викликав значне зменшення вмісту сполучної тканини в печінці до рівня, близького до показника інтактної групи.

Таким чином, вплив різних гепатотоксичних сполук, які досліджувались в експериментальній морфології, призводить до потовщення капсули печінки. Але в наших дослідженнях ми винайшли досить ефективний гепатопротектор щодо відновлення досліджуваного показника

при комбінованому введенні в експерименті на щурах. В групах впливу хлоридом кадмію цією речовиною є сукцинат заліза, а в групах впливу ацетатом свинцю – сукцинат цинку. На жаль, в науковій літературі з експериментальних досліджень вкрай недостатньо інформації щодо спроб використання сукцинатів металів у якості пошуку можливих біоантагоністів впливу важким металам.

Аналіз та порівняння морфометричних даних паренхіми печінки на гістологічному рівні в групах впливу кадмієм показало наступне. У першій половині експерименту середній показник довжини порталльної часточки підвищувався як в групі ізольованого впливу хлориду кадмію, так і в групах комбінації з сукцинатами заліза та цинку відносно контрольних даних (рис 6.5).

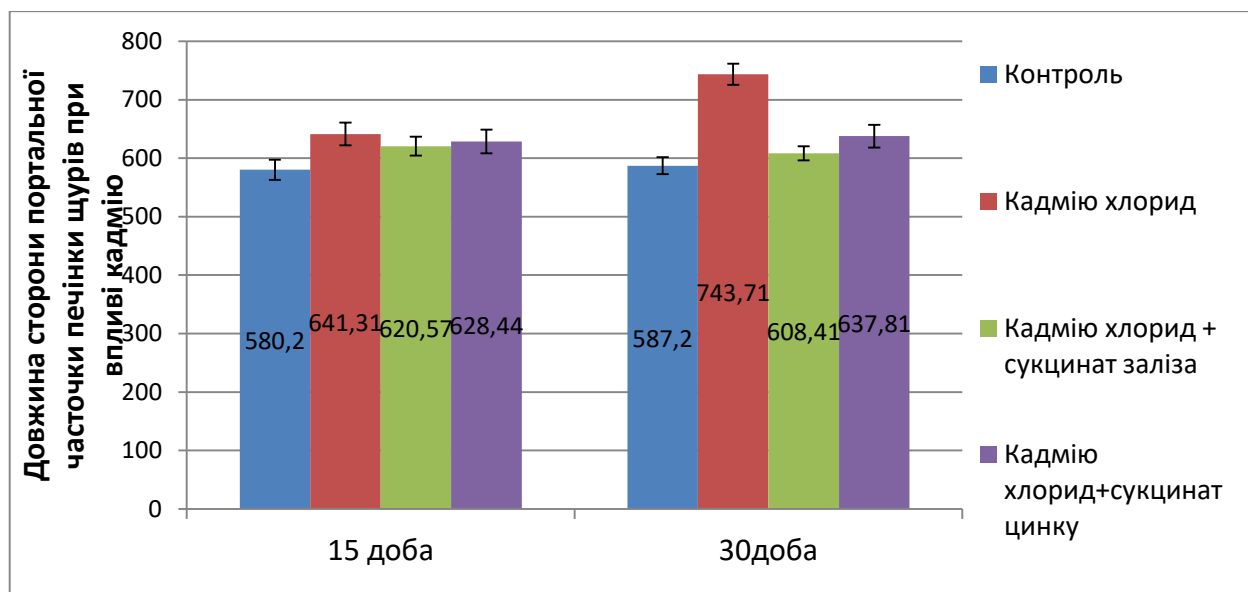


Рис.6.5. Динаміка середнього показнику довжини сторони порталльної часточки печінки (мкм) щурів на обох термінах дослідження в групах впливу кадмієм в порівнянні до контрольних показників.

Але вже на 30-тій добі визначився високий градієнт показників. В групі ізольованого впливу хлоридом кадмію визначалось достовірне збільшення середніх показників довжини сторони порталних часточок, тобто розмір печінкових часточок суттєво збільшувався. А в групах комбінованого впливу аналогічні показники були достовірно нижчі за групу

ізолюваного впливу кадмієм. Найбільш виражене відновлення показника середніх значень довжини порталльної часточки у бік контрольних даних ми спостерігали в групі комбінації кадмію з сукцинатом заліза. Сукцинат цинку при комбінованому введенні лише недостовірно знижував розміри порталльних часточок на обох термінах експерименту (рис.6.5).

Таким чином, аналіз і порівняння в межах груп з впливу кадмієм довели більш активний біоантагоністичний характер сукцинату цинку щодо досліджуваних параметрів.

В групах з впливу ацетату свинцю порівняння середніх значень довжини порталльної часточки показало наступне (рис.6.6). Ізолюване введення свинцю призводить до достовірного збільшення середнього значення довжини, при цьому в другій часовій половині процес збільшення виражений сильніше.

В групах комбінованого впливу показники не мають між собою достовірної різниці, проте найнижчі числові значення визначаються в групі комбінації ацетату свинцю з сукцинатом цинку. Таким чином, по відношенню до гепатотоксичності ацетату свинцю за досліджуваним параметром найбільшою протекторною дією володіє сукцинат цинку в хронічному експерименті на щурах.

Порівнюючі морфометричні показники та отримані нами зміни в гістологічній будові паренхіми печінки при інтоксикації з аналогічними експериментальними роботами інших дослідників, можна визначити наступне. Основний блок змін гістогенезу паренхіми печінки - це порушення балочної структури печінкових часточок, набряк та повнокров'я стромы, зміни в ланках судинної системи, що визначались в експериментальних роботах сучасних досліджень в Україні та за кордоном, виявлялись і в наших дослідженнях в різному ступеню [257].

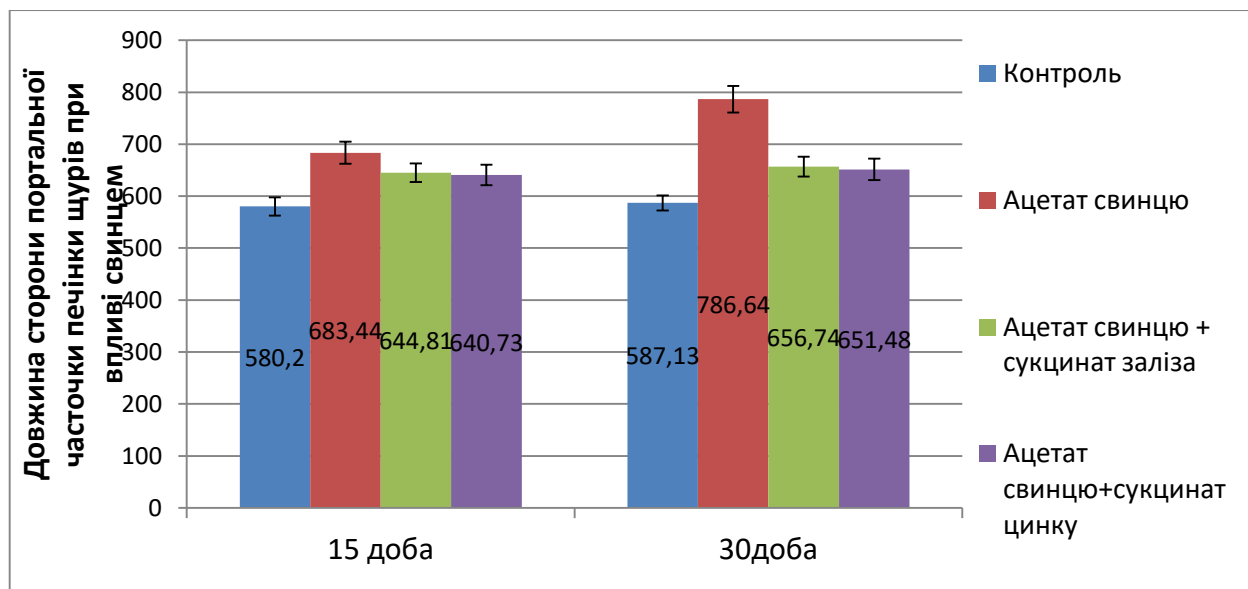


Рис.6.6. Динаміка середнього показнику довжини сторони порталльної часточки печінки (мкм) щурів на обох термінах дослідження в групах впливу свинцем в порівнянні до контрольних показників.

Пошук можливих протекторів важким металам та їх гепатотоксичної дії проводиться досить активно, проте використання у якості антидотів сукцинатів нами не виявлено. Найближчими роботами хронічного впливу є експерименти з цитратами германію, заліза та інших металів [284], в яких на жаль не досліджувалась печінка дорослих щурів. Виявлені при гістологічних дослідженнях нами злиття печінкових балок, розширення синусоїдів та високий рівень кровонаповнення судин не можливо порівняти в групах комбінованого впливу з іншими авторами.

Для оцінки ступеня ураження печінки у дослідних тварин, які хронічно отримували важкі метали ізолювано, та після комбінованого введення важких металів з сукцинатами заліза та цинку ми використали коефіцієнт де Рітиса, який є співвідношенням АСТ до АЛТ.

Як видно з діаграми, даний коефіцієнт у тварин, уражених ізолюваним введенням хлориду кадмію в дозі 2,0 мг/кг на 15-ту добу експерименту, зменшився недостовірно відносно коефіцієнта контрольної групи (рис.6.7). А наприкінці дослідження, тобто на 30-ту добу, різниця мала достовірність $p=0,05$ і зменшення відбулось у 1,2 рази, що є результатом значного

зростання активності АЛТ у сироватці крові, яка є органоспецифічним ферментом печінки.

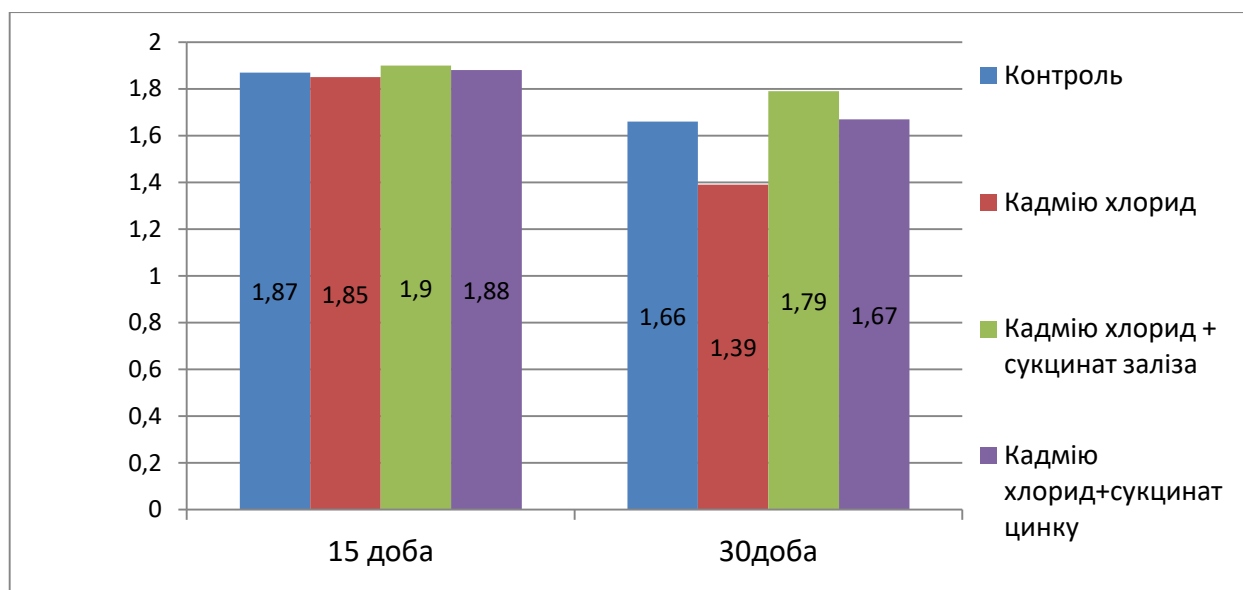


Рис.6.7. Динаміка змін коефіцієнту де Рітиса сироватки крові щурів на обох термінах дослідження в групах впливу хлоридом кадмію в порівнянні до контрольних показників.

Комбіноване введення сукцинатів цинку або заліза з хлоридом кадмію призводило до зміни активності трансфераз у крові дослідних тварин. Комбіноване введення сукцинату заліза у дозі 10 мг/кг з хлоридом кадмію привело до незначної нормалізації даного показника на 15-тий день дослідження і мало виражений ефект на 30-ту добу експерименту. Таким чином, комбіноване введення сукцинату заліза з хлоридом кадмію виявилось ефективним при дослідженні активності АЛТ і змінило коефіцієнт де Рітиса в бік зростання до контрольних показників, що вказує на відновлення проникності гепатоцитів та збереження паренхіми печінки у тварин при ураженні солями кадмію.

В групах комбінованого впливу хлориду кадмію та сукцинату цинку коефіцієнт де Рітиса недостовірно перевищував контрольні показники на обох термінах дослідження, що свідчить про збільшення рівня АСТ (рис.6.7).

Порівнюючи всі отримані коефіцієнти між групами впливу кадмієм на обох термінах експерименту отримані дані доводять, що сукцинати цинку та заліза володіють протекторними властивостями проти гепатотоксичності хлориду кадмію. При цьому сукцинат заліза має більш виражену протекторну дію як на 15-тій так і 30-тій добі експериментального введення і його можна розглядати як потенційний біоантагоніст кадмію в експерименті на щурах за умов комбінованого хронічного впливу в зазначених дозах та способі введення.

Свинець та його солі при потраплянні в організм в надмірній кількості викликають хронічне запалення та пошкодження печінки, що супроводжується також підвищенням рівня печінкових трансфераз у відповідь на токсичний вплив. Аналіз та порівняння коефіцієнтів де Рітиса в групах свинцевої інтоксикації показали наступне. Щури, яким ізольовано вводили розчин ацетату свинцю в дозі 12,0 мг/кг вже з 15-тої доби експерименту демонстрували в крові підвищення аланінамінотрансферази, що супроводжувалось зниженням коефіцієнту де Рітиса в порівнянні до контролю (рис. 6.8).

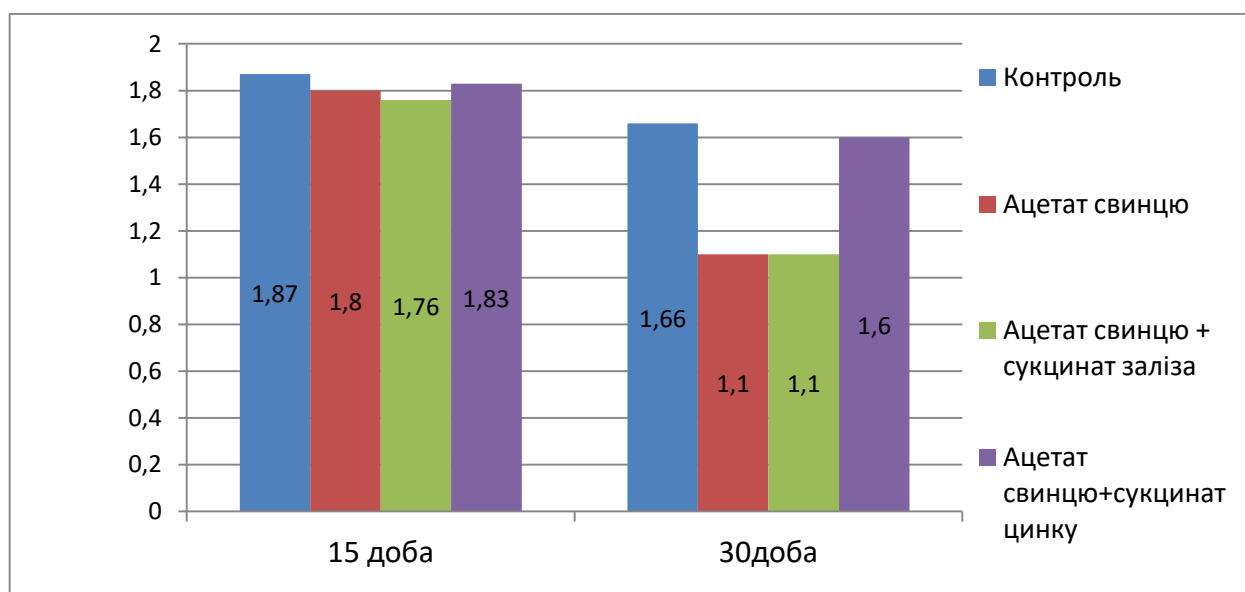


Рис.6.8. Динаміка змін коефіцієнту де Рітиса сироватки крові щурів на обох термінах дослідження в групах впливу свинцем в порівнянні до контрольних показників.

Дана тенденція на 30-тій добі експерименту мала більш виражений прояв, коли коефіцієнт дорівнював 1,1, в порівнянні до 15-тої доби (1,8) різниця вже мала високу достовірність $p=0,001$ (рис.6.8).

В групах комбінованого введення динаміка змін коефіцієнта була різноспрямована. При комбінованому впливі ацетату свинцю з сукцинатом цинку в дозі 5 мг/кг як на 15-ту так і на 30-ту добу коефіцієнт де Рітіса не мав достовірної різниці з контролем. Тобто, незважаючи на потрапляння свинцю в організм щура в тих самих дозах, що і в групі ізольованого впливу, наявність сукцинату цинку в організмі виступає протектором ураження печінки і руйнації гепатоцитів не відбувається, бо рівень печінкових трансфераз за перші 15 днів експерименту знижується недостовірно до 1,83 (контроль 1,87), а на 30-тий день введення до 1,6 (контроль 1,66). В групі комбінації ацетату свинцю з сукцинатом заліза рівень печінкових трансфераз зовсім інший і не має достовірної різниці з групою ізольованого впливу ацетатом свинцю, відповідно змінюється і показник коефіцієнта де Рітіса.

Аналіз та порівняння отриманих даних з результатами інших експериментальних робіт виявило певні аналоги лише у показниках ізольованого впливу важкими металами. При дослідженні впливу кадмію та свинцю на протеїнсинтезувальну функцію та функціональний стан печінки щурів визначали порушення печінки, які характеризуються підвищенням проникності біологічних мембран клітинних оболонок, що спричиняє гіперферментемію у сироватці крові, зокрема амінотрансфераз (АСТ і АЛТ). Автори зазначили, що висока активність АЛТ і АСТ у сироватці крові щурів за впливу кадмію та свинцю вказує на деструктивні процеси у печінці, які спричиняють збільшення виходу амінотрансаміназ із клітинних органел у кров дослідних тварин. Отже, одержані результати вказують про посилення деструктивних процесів в організмі щурів за свинцево-кадмієвого навантаження [246]. Досліди проводились щурах-самцях, мали хронічний характер і окрім контрольної групи, були окремі 2 дослідні групи, яким вводили 0,029% водний розчин кадмію хлориду в дозі 4,0 мг/кг або вводили

16,6% водний розчин ацетату свинцю в дозі 200 мг/кг. Також дослідники створили дослідну групу комбінованого введення ацетату свинцю та кадмію хлориду. Функціональний стан печінки щурів за умов застосування солей важких металів досліджували за активністю амінотрансфераз. Отримані результати корелюють з нашими показниками, проте не співпадають в числових показниках можливо із-зі різниці в дозі. Важливе діагностичне значення при інтоксикаціях різної етіології має визначення протеїнсинтезувальної функції печінки, показником якої є рівень загального протеїну та його фракцій у сироватці крові. Автори стверджують, що за умов навантаження важкими металами в організмі щурів пригнічується протеїнсинтезувальна функція печінки, яка проявляється зниженням загального протеїну крові та рівня альбумінів. В представлених дослідженнях автори не ставили за мету пошук можливих біоантагоністів гепатотоксичності важким металам.

Аналогічні експериментальні дослідження з моделювання порушення функціонального стану печінки проводили на курях. Результати свідчили про підвищення активності амінотрансфераз у сироватці крові. Активність аланін- та аспартатамінотрансферази була вищою у сироватці крові курчат при навантаженні кадмієм, що також свідчить про деструктивні процеси в печінці піддослідної птиці. [258, 259].

Наведені результати досліджень та їх порівняння доводять, що хронічний експериментальний кадмієвий та свинцевий токсикоз призводить до посиленого порушення рівноваги між активністю антиоксидантної системи й інтенсивністю перекисного окиснення ліпідів. В розглянутих роботах не виконувались спроби віднайти біоантагоністів гепатотоксичності важким металам. Проте, проведені дослідження дали можливість глибше розкрити патогенез токсичної дії кадмію та свинцю на організм щурів за умов хронічної кадмієвої та свинцевої інтоксикації.

Узагальнюючі результати, які отримані нами в ході експерименту з накопичення важких металів печінкою щурів, ми провели аналіз та

порівняння результатів по групам кадмієвої та свинцевої інтоксикації. Використання поліелементного аналізу з накопичення мікроелементів доволу, що сукцинат цинку та сукцинат заліза по різному знижують рівень накопичення кадмію печінкою при їх комбінованому надходженні в зазначених дозах в експерименті на щурах. Проте біоантагоністичні характеристики сукцинату заліза були більш виражені у порівнянні до сукцинату цинку. Рівень накопичення кадмію в групі комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом цинку вже на 15-тій добі експерименту був достовірно нижчим у порівнянні до групи ізольованого введення кадмію. Дана тенденція визначалась нами і на 30-тий день експерименту, в той час як сукцинат цинку не давав навіть наближеного результату в нашому експерименті.

В групах введення ацетату свинцю як ізольовано так і одночасно з сукцинатами цинку та заліза також визначалась неоднозначність спрямувань накопичення свинцю. Але в цих групах найбільше знижується рівень накопичення печінкою свинцю в групі комбінованого впливу з сукцинатом цинку, який виступає біоантагоністом свинцю в організмі дослідних тварин в хронічному експерименті в зазначених дозах та способі введення.

Аналізуючи та порівнюючи результати накопичення важких металів печінкою дослідних тварин інших дослідників, ми враховували результати експериментів про різну спроможність накопичення в залежності від вікових особливостей лабораторних щурів [260]. В роботі визначено, що рівень накопичення важких металів печінкою залежить від віку щурів: статеві незрілі тварини накопичують кадмій і свинець у меншому ступеню ніж статеві зрілі, органи яких більше схильні до кумуляції екотоксикантів. Тому в нашому експерименті всі щури мали приблизно однаковий вік і були молодими. Розрахування дози введення важких металів проводили з оглядом на сучасні дані добових доз та розчинників для експериментального введення [261.]. Допустимі добові дози свинцю і кадмію при надходженні в організм з

їжею рекомендуються відповідно на рівні 0,004 мг/кг та 0,00055 мг/кг маси тіла з урахуванням природного металічного фону в продуктах харчування.

Наукові дослідження з накопичення солей важких металів містять інформацію про різний рівень накопичення різними органами, проте великі розбіжності існують моделей експериментальних робіт. Гострі та хронічні експерименти, досить значна розбіжність в дозі та способі введення важких металів, вік тварин, навіть вибір тварин затрудняють порівняння отриманих нами результатів. Проте найближчими аналогами експериментальних досліджень є роботи науковців Дніпровського державного медичного університету [262, 263]. Вплив важких металів досить плідно досліджується в цілій низці робіт, але всі експерименти проводились на самицях, вагітних самицях та ембріонах і дози важких металів були удвічі менші. Порівняння проводити не зовсім коректно, проте тенденції накопичення важких металів збігаються з визначеними в публікаціях.

Спрямованість дії сукцинатів металів як потенційних біоантагоністів гепатотоксичності важким металам обумовлена їх хімічним та біохімічними показниками. Хоча сукцинати досить широко використовуються в медицині, сільському господарстві та фармації їх взаємодія з важкими металами в організмі на сьогодні не визначена. Подальші розробки стратегій використання комбінованого впливу сукцинатів з солями важких металів можуть бути перспективними не тільки у розв'язанні проблеми морфологічних змін в печінці дослідних тварин, а й розробки нових потужних і безпечних для здоров'я протекторів, засобів захисту організму від дії екоплютантів і ксенобіотиків.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено важливе наукове завдання: досліджено хронічний вплив ацетату свинцю та хлориду кадмію на структурно-функціональну організацію печінки щурів. Встановлено взаємозв'язок між рівнем накопичення свинцю/кадмію, біохімічними показниками активності печінкових ферментів та морфологічними змінами печінки за умов ізолюваного введення важких металів, та комбінованого впливу свинцю або кадмію з сукцинатом цинку або заліза для виявлення потенційних біоантагоністичних властивостей сукцинатів металів щодо гепатотоксичної дії солей важких металів.

1. Ізолюване хронічне введення хлориду кадмію у дозі 2,0 мг/кг підвищувало рівень накопичення кадмію в печінці щура на обох досліджуваних термінах: у 55 разів на 15-ту добу та у 67 разів на 30-ту добу експерименту відносно до контрольних показників кожного терміну. Комбіноване введення сукцинату цинку та сукцинату заліза з кадмієм знижувало рівень накопичення кадмію печінкою в експерименті на щурах, більш виражені біоантагоністичні характеристики продемонстрував сукцинат заліза.

2. Ізолюване введення ацетату свинцю в дозі 12,0 мг/кг призводило до накопичення свинцю печінкою щурів у 8,7 разів на 15-ту добу та у 11,3 рази на 30-ту добу дослідження в порівнянні до контролю. При комбінованому введенні сукцинатів цинку та заліза з ацетатом свинцю достовірно зниження рівню накопичення свинцю печінкою виявлено в групі комбінованого впливу з сукцинатом цинку, який виступає біоантагоністом свинцю в хронічному експерименті в зазначених дозах та способі введення.

3. Ізолюване введення ацетату свинцю призводило до зростання маси печінки тварин на 10% на 15-тий день експерименту та на 14% на 30-й день, а в групах комбінованого введення даний параметр зменшувався у порівнянні до групи ізолюваного впливу, що відбивалось на показниках

індексу маси печінки. Аналіз показників індексу маси печінки в групах комбінованого впливу з ацетатом свинцю продемонстрував, що сукцинат цинку мав більш виражену біоантагоністичну дію у порівнянні до сукцинату заліза, що корелює з рівнем накопичення свинцю печінкою в даних групах дослідних тварин.

4. Ізольоване хронічне введення хлориду кадмію збільшує вагові показники печінки в порівнянні до контрольних, що доводить розрахування індексу маси печінки. В групах комбінованого впливу кадмію з сукцинатами цинку та заліза виявлено модифікуючий вплив сукцинатів на вагові показники печінки в експерименті на щурах. Більш виражену біоантагоністичну дію щодо токсичності хлориду кадмію проявляв сукцинат заліза за умов одночасного надходження з кадмієм. Такі дані повністю корелюють з рівнем накопичення кадмію печінкою.

5. Встановлено, що хронічне ізольоване введення хлориду кадмію призводить до підвищення активності аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази в крові самців щура в порівнянні до контрольної групи на обох термінах дослідження, що підтверджувалось розрахунком коефіцієнта де Рітіса і свідчить про негативний вплив кадмію на гістогенез печінки. В групах комбінованого впливу коефіцієнт де Рітіса відновлювався на обох термінах дослідження, а сукцинат заліза виявляв більш виражену протекторну дію як на 15-тій так і 30-тій добі введення і його можна розглядати як потенційний біоантагоніст кадмію.

6. Доведено, що ізольоване введення розчину ацетату свинцю вже з 15-тої доби експерименту підвищує в крові рівень аланінамінотрансферази, що супроводжується зниженням коефіцієнту де Рітіса. При комбінованому впливі ацетату свинцю з сукцинатом цинку як на 15-ту так і на 30-ту добу коефіцієнт де Рітіса не мав достовірної різниці з контролем, що свідчить про протекторну дію сукцинату цинку щодо гепатотоксичності ацетату свинцю.

7. Хронічний вплив хлоридом кадмію призводить до змін в морфологічній структурі паренхіми печінки дослідних тварин, що

проявлялось у збільшенні товщини капсули печінки, збільшенні діаметру судин з локальними крововиливами, зростанні кількості сполучнотканинних елементів і ущільненні паренхіми. Комбіноване введення сукцинату заліза відновлює зазначені показники, а результати експерименту доводять, що сукцинат заліза є біоантагоністом хлориду кадмію.

8. Ізольоване введення ацетату свинцю призводить до достовірного збільшення діаметру центральної часточкової вени паренхіми печінки та порушення ангіоархітектоніки, що визначається стазом, складжем еритроцитів та крововиливами в паренхіму печінки, збільшенням середнього значення довжини порталльної часточки та розширенням капсули печінки. Модифікуючий вплив сукцинату цинку на гепатотоксичність ацетату свинцю визначався у відновленні товщини капсули печінки, зменшенні негативного впливу на судинну систему, зниженні ступеню кровонаповнення судин паренхіми печінки, тобто, сукцинат цинку має виражені біоантагоністичні властивості токсичності ацетату свинцю.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

У роботі поглиблені та деталізовані експериментальні дані щодо гепатотоксичності та накопичення у печінці щура солей свинцю та кадмію з відмінними фізико-хімічними властивостями, наведені морфометричні параметри печінки щура та їх зміни при ізольованому введенні солей свинцю та кадмію ізольовано та в комбінації з сукцинатами цинка та заліза.

1. Отримані дані є підґрунтям для подальшого вивчення впливу сукцинатів цинка та заліза як речовин з вираженими біоантагоністичними властивостями по відношенню до хлориду свинцю і кадмію та можливою розробкою лікувальних та профілактичних засобів що можуть зменшувати вплив свинцю кадмію на стан гепатобіліарної системи у людей.

2. Встановлений взаємозв'язок між рівнем накопичення свинцю/кадмію, біохімічними показниками активності печінкових ферментів та морфологічними змінами печінки за умов ізольованого введення важких металів, та комбінованого впливу свинцю або кадмію з сукцинатом цинку або заліза для виявлення потенційних біоантагоністичних властивостей сукцинатів металів щодо гепатотоксичної дії солей важких металів може слугувати комплексним підходом до пояснення або прогнозування виникнення спектру порушень гепатобіліарної системи в зоні свинцевої або кадмієвої інтоксикації, якими є розвинені промислові регіони.

3. Отримані дані є підґрунтям для подальшого вивчення впливу сукцинатів мікроелементів (цинк, залізо) як речовин з біоантагоністичними властивостями по відношенню до сполук свинцю та кадмію та можливою розробкою фармакологічних лікувальних та профілактичних засобів, що можуть зменшувати вплив солей свинцю та кадмію на гепатобіліарну систему людини, яка мешкає у техногенно-забруднених регіонах або працює у екологічно несприятливому середовищі.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бойчук ЮД, редактор. Загальна теорія здоров'я та здоров'язбереження: колективна монографія. Харків: Вид. Рожко С.Г.; 2017. 488 с.
2. Жеребець НМ. Вплив навколишнього середовища на здоров'я людини. В: Пилипенко СВ, редактор. Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини. Матеріали міжнарод. наук.-практ. конференції. Полтава: Астроя; 2018, с. 199-201.
3. Кошель АЮ. Вплив навколишнього середовища на здоров'я людини. В: Титаренко ВП, Хлопов АМ, редактори. Безпека життя і діяльності людини: теорія та практика. Зб. наук. праць Всеук. наук.-практ. конф., присвяч. Всесвітньому Дню цивільної оборони та Всесвітньому Дню охорони праці; 2019 Квіт 25-26; Полтава. Полтава: ПНПУ; 2019, с. 477-484.
4. Directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the Council of 23 October 2000 establishing a framework for Community action in the field of water policy. Official Journal (OJ L 327). 2000;327:1-73.
5. U.S. Environmental Protection Agency: Chemicals and Toxics Topics [Internet]. US EPA; 2021[cited 2024 Feb 14]. Available from: <https://www.epa.gov/environmental-topics/chemicals-and-toxics-topics>
6. Островская СС. Токсические эффекты кадмия. Вестн. пробл. биологии и медицины. 2014;2,3(109):33-7.
7. Островська СС, Абрамов СВ, Дичко ЄН, Виселко АД, Коновалова ОС, Данільченко АК. Епігенетичні ефекти важких металів навколишнього середовища на прикладі кадмію. Вісн. пробл. біології і медицини. 2023;1(168):36-43.
8. Bozhkov A, Bilovetska S. Vitamin A accelerates the process of liver regeneration in the initial stages of Cu - induced fibrosis. ScienceRise: Biological Science. 2023;3(36):34-9. DOI: 10.15587/2519-8025.2023.288227

9. Слободян СО, Гутий БВ. Протеїнсинтезувальна функція та функціональний стан печінки щурів за тривалого кадмієвого та свинцевого навантаження. Наук. вісн. ЛНУВМБ ім. С.З. Гжицького. 2019;966:141-6.

10. Шаторна ВФ, Гарець ВІ, Байбаков ВМ, Кононова П, Слесаренко ОГ, Шамелашвілі КЛ. Визначення модифікуючої дії цитратів металів на ембріотоксичність кадмію у щурів. Вісн. пробл. біології і медицини. 2020;1(155):316-20.

11. Колосова П, Богомольна ЛЮ, Крісс ГЮ, Терещенко НМ, Давиденко ІВ, Руденко ТВ, та ін. Зміна ембріотоксичних впливів цитратів металів в залежності від тривалості їх введення. Укр. журн. медицини, біології та спорту. 2021;6(34):259-66. DOI: 10.26693/jmbs06.06.259

12. Нефьодова ОО, Білишко ДВ, Шевченко ІВ, Гарець ВІ, Острцова СС, Гальперін ОІ. Експериментальне визначення хронічного впливу солей кадмію на гепатогенез щурів. Вісн. пробл. біології і медицини. 2021;1(159):230-5.

13. 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

14. Романюк АМ, Сікора ВВ, Линдіна ЮМ, Линдін МС. Поширеність важких металів у навколишньому середовищі та їх роль у життєдіяльності організму (огляд літератури). Буковин. мед. вісник. 2017;21,2(82):163-8.

15. Pinto E, Cruz M, Ramos P, Santos A, Almeida A. Metals transfer from tobacco to cigarette smoke: Evidences in smokers' lung tissue. J Hazard Mater. 2017;325:31-5. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2016.11.069

16. 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

17. Прохорова ЕЮ. Шаторная ВФ, Гарець ВІ. Влияние соединений свинца на морфофункциональные особенности почек в онтогенезе. Укр.

журн. медицини, біології та спорту. 2017;1:193-9. DOI: 10.26693/jmbs02.01.193

18. Ravipati ES, Mahajan NN, Sharma S, Hatware KV, Patil K. The toxicological effects of lead and its analytical trends: an update from 2000 to 2018. *Crit Rev Anal Chem.* 2021;51(1):87-102. DOI: 10.1080/10408347.2019.1678381

19. Obeng-Gyasi E. Cumulative Effects of Low-Level Lead Exposure and Chronic Physiological Stress on Hepatic Dysfunction-A Preliminary Study. *Med Sci (Basel).* 2020;8(3):30. DOI: 10.3390/medsci8030030

20. Autifi MAH, Mohamed WY, Haya WMA, Elbaz KR. The possible protective role of Vitamin C against toxicity induced by lead acetate in liver and spleen of adult albino rats (Light and Electron Microscopic Study). *Egypt J Hosp Med.* 2018;73(10):7650-8. DOI: 10.21608/ejhm.2018.19896

21. Fang JY, Wang PW, Huang CH, Hung YY, Pan TL. Evaluation of the hepatotoxic risk caused by lead acetate via skin exposure using a proteomic approach. *Proteomics.* 2014;14(21-22):2588-99. DOI: 10.1002/pmic.201400068

22. Amin I, Hussain I, Rehman MU, Mir BA, Ganaie SA, Ahmad SB, et al. Zingerone prevents lead-induced toxicity in liver and kidney tissues by regulating the oxidative damage in Wistar rats. *J Food Biochem.* 2021;45(3):e13241. DOI: 10.1111/jfbc.13241

23. Lee JW, Choi H, Hwang UK, Kang JC, Kang YJ, Kim KI, et al. Toxic effects of lead exposure on bioaccumulation, oxidative stress, neurotoxicity, and immune responses in fish: A review. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2019;68:101-8. DOI: 10.1016/j.etap.2019.03.010

24. Fan Y, Zhao X, Yu J, Xie J, Li C, Liu D, et al. Lead-induced oxidative damage in rats/mice: A meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol.* 2020;58:126443. DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.126443

25. Lv C, Xu Y, Wang J, Shao X, Ouyang J, Li J. Dysplastic changes in erythroid precursors as a manifestation of lead poisoning: report of a case and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(1):818-23.

26. Metryka E, Chibowska K, Gutowska I, Falkowska A, Kupnicka P, Barczak K, et al. Lead (Pb) Exposure Enhances Expression of Factors Associated with Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1813. DOI: 10.3390/ijms19061813
27. Al-Megrin WA, Alkhuriji AF, Yousef AOS, Metwally DM, Habotta OA, Kassab RB, et al. Antagonistic Efficacy of Luteolin against Lead Acetate Exposure-Associated with Hepatotoxicity is Mediated via Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Anti-Apoptotic Activities. *Antioxidants (Basel).* 2019;9(1):10. DOI: 10.3390/antiox9010010
28. Breeher L, Mikulski MA, Czczok T, Leinenkugel K, Fuortes LJ. A cluster of lead poisoning among consumers of Ayurvedic medicine. *Int J Occup Environ Health.* 2015;21(4):303-7. DOI: 10.1179/2049396715Y.0000000009
29. Wang J, Zhu H, Yang Z, Liu Z. Antioxidative effects of hesperetin against lead acetate-induced oxidative stress in rats. *Indian J Pharmacol.* 2013;45(4):395-8. DOI: 10.4103/0253-7613.115015
30. Al-Mzaien A, Khalaf O, Al-Naimi N. Study some of the histopathological changes of acute, subacute and chronic lead acetate toxicity related to catalase activity in blood of adult male Wistar rats. *Kufa J Veterinary Med Sci.* 2015;6(2):183-93. DOI: 10.36326/kjvs/2015/v6i23979
31. Eluwole OA, Adeyemi OI, Moses Akanmu A. Effects of *Launaea taraxacifolia* on Lead - Induced Hepatotoxicity in Rats. *J Heavy Met Toxicity Dis.* 2018;3:6. DOI: 10.21767/2473-6457.10025
32. Kasperczyk S, Dobrakowski M, Kasperczyk A, Romuk E, Rykaczewska-Czerwińska M, Pawlas N, et al. Effect of N-acetylcysteine administration on homocysteine level, oxidative damage to proteins, and levels of iron (Fe) and Fe-related proteins in lead-exposed workers. *Toxicol Ind Health.* 2016;32(9):1607-18. DOI: 10.1177/0748233715571152
33. Apte A, Bradford K, Dente C, Smith RN. Lead toxicity from retained bullet fragments: A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019;87(3):707-16. DOI: 10.1097/TA.0000000000002287

34. Rana MN, Tangpong J, Rahman MM. Toxicodynamics of Lead, Cadmium, Mercury and Arsenic-induced kidney toxicity and treatment strategy: A mini review. *Toxicol Rep.* 2018;5:704-13. DOI: 10.1016/j.toxrep.2018.05.012
35. Kim KT, Eo MY, Nguyen TTH, Kim SM. General review of lead toxicity. *Int J Implant Dent.* 2019;5(1):10. DOI: 10.1186/s40729-019-0162-x
36. Lv C, Xu Y, Wang J, Shao X, Ouyang J, Li J. Dysplastic changes in erythroid precursors as a manifestation of lead poisoning: report of a case and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(1):818-23.
37. Oztan O, Turksoy VA, Daltaban IS, Gunduzoz M, Tutkun L, et al. Pro-inflammatory cytokine and vascular adhesion molecule levels in manganese and lead-exposed workers. *Int J Immunother Cancer Res.* 2019;5(1):001-7. DOI: 10.17352/2455-8591.000020
38. Iavicoli I, Carelli G, Stanek EJ, Castellino N, Calabrese EJ. Below background levels of blood lead impact cytokine levels in male and female mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006;210(1-2):94-9. DOI: 10.1016/j.taap.2005.09.016
39. Li N, Liu X, Zhang P, Qiao M, Li H, Li X, et al. The effects of early life lead exposure on the expression of interleukin (IL) 1 β , IL-6, and glial fibrillary acidic protein in the hippocampus of mouse pups. *Hum Exp Toxicol.* 2015;34(4):357-63. DOI: 10.1177/0960327114529451
40. Bellezza I, Giambanco I, Minelli A, Donato R. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2018;1865(5):721-33. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2018.02.010
41. Lin Y, Jiang M, Chen W, Zhao T, Wei Y. Cancer and ER stress: Mutual crosstalk between autophagy, oxidative stress and inflammatory response. *Biomed Pharmacother.* 2019;118:109249. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109249
42. Cheng YJ, Yang BC, Liu MY. Lead increases lipopolysaccharide-induced liver-injury through tumor necrosis factor-alpha overexpression by monocytes/macrophages: role of protein kinase C and P42/44 mitogen-activated protein kinase. *Environ Health Perspect.* 2006;114(4):507-13. DOI: 10.1289/ehp.8550

43. Chen C, Lin B, Qi S, He J, Zheng H. Protective Effects of Salidroside on Lead Acetate-induced Oxidative Stress and Hepatotoxicity in Sprague-Dawley Rats. *Biol Trace Elem Res*. 2019;191(2):426-34. DOI: 10.1007/s12011-019-1635-8
44. Chibowska K, Baranowska-Bosiacka I, Falkowska A, Gutowska I, Goschorska M, Chlubek D. Effect of Lead (Pb) on Inflammatory Processes in the Brain. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):2140. DOI: 10.3390/ijms17122140
45. Kasten-Jolly J, Heo Y, Lawrence DA. Central nervous system cytokine gene expression: modulation by lead. *J Biochem Mol Toxicol*. 2011;25(1):41-54. DOI: 10.1002/jbt.20358
46. Jiang X, Xing X, Zhang Y, Zhang C, Wu Y, Chen Y, et al. Lead exposure activates the Nrf2/Keap1 pathway, aggravates oxidative stress, and induces reproductive damage in female mice. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021;207:111231. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.111231
47. Ma Y, Shi YZ, Wu QJ, Wang YQ, Wang JP, Liu ZH. Effects of varying dietary intoxication with lead on the performance and ovaries of laying hens. *Poult Sci*. 2020;99(9):4505-13. DOI: 10.1016/j.psj.2020.06.015
48. Zhang X, Ares WJ, Taussky P, Ducruet AF, Grandhi R. Role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of intracranial aneurysms. *Neurosurg Focus*. 2019;47(1):E4. DOI: 10.3171/2019.4.FOCUS19214
49. Shen XF, Huang P, Fox DA, Lin Y, Zhao ZH, Wang W, et al. Adult lead exposure increases blood-retinal permeability: A risk factor for retinal vascular disease. *Neurotoxicology*. 2016;57:145-52. DOI: 10.1016/j.neuro.2016.09.013
50. Simões MR, Aguado A, Fiorim J, Silveira EA, Azevedo BF, Toscano CM, et al. MAPK pathway activation by chronic lead-exposure increases vascular reactivity through oxidative stress/cyclooxygenase-2-dependent pathways. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015;283(2):127-38. DOI: 10.1016/j.taap.2015.01.005
51. Santa Maria MP, Hill BD, Kline J. Lead (Pb) neurotoxicology and cognition. *Appl Neuropsychol Child*. 2019;8(3):272-93. DOI: 10.1080/21622965.2018.1428803

52. Zhou CC, Gao ZY, Wang J, Wu MQ, Hu S, Chen F, et al. Lead exposure induces Alzheimers's disease (AD)-like pathology and disturbs cholesterol metabolism in the young rat brain. *Toxicol Lett.* 2018;296:173-83. DOI: 10.1016/j.toxlet.2018.06.1065

53. Chowdhury R, Ramond A, O'Keeffe LM, Shahzad S, Kunutsor SK, Muka T, et al. Environmental toxic metal contaminants and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018;362:k3310. DOI: 10.1136/bmj.k3310

54. Glicklich D, Shin CT, Frishman WH. Heavy Metal Toxicity in Chronic Renal Failure and Cardiovascular Disease: Possible Role for Chelation Therapy. *Cardiol Rev.* 2020;28(6):312-8. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000304

55. Leff T, Stemmer P, Tyrrell J, Jog R. Diabetes and Exposure to Environmental Lead (Pb). *Toxics.* 2018;6(3):54. DOI: 10.3390/toxics6030054

56. Rana MN, Tangpong J, Rahman MM. Toxicodynamics of Lead, Cadmium, Mercury and Arsenic-induced kidney toxicity and treatment strategy: A mini review. *Toxicol Rep.* 2018;5:704-13. DOI: 10.1016/j.toxrep.2018.05.012

57. Andjelkovic M, Buha Djordjevic A, Antonijevic E, Antonijevic B, Stanic M, Kotur-Stevuljevic J, et al. Toxic Effect of Acute Cadmium and Lead Exposure in Rat Blood, Liver, and Kidney. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(2):274. DOI: 10.3390/ijerph16020274

58. Meyers AL, Woodbury MP, Nelson RA. Orthopedic Manifestations of Lead Toxicity. *Orthopedics.* 2020;43(4):e202-e207. DOI: 10.3928/01477447-20200415-06

59. Specht AJ, Dickerson AS, Weisskopf MG. Comparison of bone lead measured via portable x-ray fluorescence across and within bones. *Environ Res.* 2019;172:273-8. DOI: 10.1016/j.envres.2019.02.031

60. Possomato-Vieira JS, Gonçalves-Rizzi VH, do Nascimento RA, Wandekin RR, Caldeira-Dias M, Chimini JS, et al. Clinical and Experimental Evidences of Hydrogen Sulfide Involvement in Lead-Induced Hypertension. *Biomed Res Int.* 2018;2018:4627391. DOI: 10.1155/2018/4627391

61. Gambelunghe A, Sallsten G, Borné Y, Forsgard N, Hedblad B, Nilsson P, et al. Low-level exposure to lead, blood pressure, and hypertension in a population-based cohort. *Environ Res.* 2016;149:157-63. DOI: 10.1016/j.envres.2016.05.015

62. Babiker F, Al-Kouh A, Kilarkaje N. Lead exposure induces oxidative stress, apoptosis, and attenuates protection of cardiac myocytes against ischemia-reperfusion injury. *Drug Chem Toxicol.* 2019;42(2):147-56. DOI: 10.1080/01480545.2018.1429460

63. Нефьодова ОО, Кузнєцова ОВ, Задесенець ІІ, Гальперін ОІ. Аналіз літературних даних щодо впливу важких металів на серцево-судинну систему. *Вісн. пробл. біології і медицини.* 2017;1(4):53-8.

64. Jiao J, Wang M, Wang Y, Sun N, Li C. Lead exposure increases blood pressure by increasing angiotensinogen expression. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 2016;51(5):434-9. DOI: 10.1080/10934529.2015.1120537

65. Toscano CM, Simões MR, Alonso MJ, Salaices M, Vassallo DV, Fioresi M. Sub-chronic lead exposure produces β_1 -adrenoceptor downregulation decreasing arterial pressure reactivity in rats. *Life Sci.* 2017;180:93-101. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.05.009

66. Giuliani R, Bettoni F, Morandini F, Catalani S, Apostoli P, Corulli A, et al. Il piombo inorganico stimola la secrezione di endotelina nella linea cellulare MDCK. *G Ital Med Lav Ergon.* 2005;27(Suppl 1):73-9.

67. Molero L, Carrasco C, Marques M, Vaziri ND, Mateos-Cáceres PJ, Casado S, et al. Involvement of endothelium and endothelin-1 in lead-induced smooth muscle cell dysfunction in rats. *Kidney Int.* 2006;69(4):685-90. DOI: 10.1038/sj.ki.5000103

68. Vaziri ND. Mechanisms of lead-induced hypertension and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295(2):H454-65. DOI: 10.1152/ajpheart.00158.2008

69. Shinkai Y, Kaji T. Cellular defense mechanisms against lead toxicity in the vascular system. *Biol Pharm Bull.* 2012;35(11):1885-91. DOI: 10.1248/bpb.b212018
70. Haque S, Patra CR. Nanoparticle-based angiogenesis for the recovery of heavy metal-induced vascular toxicity. *Nanomedicine (Lond).* 2021;16(5):351-4. DOI: 10.2217/nnm-2021-0028
71. Simões MR, Ribeiro Júnior RF, Vescovi MV, de Jesus HC, Padilha AS, Stefanon I, et al. Acute lead exposure increases arterial pressure: role of the renin-angiotensin system. *PLoS One.* 2011;6(4):e18730. DOI: 10.1371/journal.pone.0018730
72. Simões MR, Preti SC, Azevedo BF, Fiorim J, Freire DD, Covre EP, et al. Low-level Chronic Lead Exposure Impairs Neural Control of Blood Pressure and Heart Rate in Rats. *Cardiovasc Toxicol.* 2017;17(2):190-9. DOI: 10.1007/s12012-016-9374-y
73. Chang HR, Tsao DA, Yu HS, Ho CK. The change of beta-adrenergic system after cessation of lead exposure. *Toxicology.* 2005;207(1):73-80. DOI: 10.1016/j.tox.2004.08.018
74. Kojima M, Masui T, Nemoto K, Degawa M. Lead nitrate-induced development of hypercholesterolemia in rats: sterol-independent gene regulation of hepatic enzymes responsible for cholesterol homeostasis. *Toxicol Lett.* 2004;154(1-2):35-44. DOI: 10.1016/j.toxlet.2004.06.010
75. Abdel-Zaher AO, Abd-Ellatief RB, Aboulhagag NA, Farghaly HSM, Al-Wasei FMM. The interrelationship between gasotransmitters and lead-induced renal toxicity in rats. *Toxicol Lett.* 2019;310:39-50. DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.04.012
76. Qin J, Ning H, Zhou Y, Hu Y, Huang B, Wu Y, et al. LncRNA Uc.173 is a key molecule for the regulation of lead-induced renal tubular epithelial cell apoptosis. *Biomed Pharmacother.* 2018;100:101-7. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.112

77. Amin I, Hussain I, Rehman MU, Mir BA, Ganaie SA, Ahmad SB, et al. Zingerone prevents lead-induced toxicity in liver and kidney tissues by regulating the oxidative damage in Wistar rats. *J Food Biochem.* 2021;45(3):e13241. DOI: 10.1111/jfbc.13241

78. Hasanein P, Riahi H. Preventive use of berberine in inhibition of lead-induced renal injury in rats. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2018;25(5):4896-903. DOI: 10.1007/s11356-017-0702-y

79. Siha MS, Shaker DA, Tebeb HS, Rashed LA. Effects of delta-Aminolevulinic Acid Dehydratase Gene Polymorphism on Hematological Parameters and Kidney Function of Lead-exposed Workers. *Int J Occup Environ Med.* 2019;10(2):89-93. DOI: 10.15171/ijoem.2019.1629

80. Gao A, Lu XT, Li QY, Tian L. Effect of the delta-aminolevulinic acid dehydratase gene polymorphism on renal and neurobehavioral function in workers exposed to lead in China. *Sci Total Environ.* 2010;408(19):4052-5. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2010.04.024

81. Jia QH, Ha XQ, Yang XP, Chang YW, Yang ZH. The toxic effects of lead acetate on the apoptosis and the ultrastructure in human renal tubular epithelial cells (HK-2). *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2011;29(9):674-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2011.09.010

82. Jia Q, Ha X, Yang Z, Hui L, Yang X. Oxidative stress: a possible mechanism for lead-induced apoptosis and nephrotoxicity. *Toxicol Mech Methods.* 2012;22(9):705-10. DOI: 10.3109/15376516.2012.718811

83. Wang L, Wang H, Li J, Chen D, Liu Z. Simultaneous effects of lead and cadmium on primary cultures of rat proximal tubular cells: interaction of apoptosis and oxidative stress. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2011;61(3):500-11. DOI: 10.1007/s00244-011-9644-4

84. Suljević D, Handžić N, Fočak M, Lasić I, Sipović F, Sulejmanović J, et al. Lead Exposure Influences Serum Biomarkers, Hepatocyte Survival, Bone Marrow Hematopoiesis, and the Reproductive Cycle in Japanese Quails. *Biol Trace Elem Res.* 2021;199(4):1574-83. DOI: 10.1007/s12011-020-02272-y

85. Chwalba A, Maksym B, Dobrakowski M, Kasperczyk S, Pawlas N, Birkner E, et al. The effect of occupational chronic lead exposure on the complete blood count and the levels of selected hematopoietic cytokines. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018;355:174-9. DOI: 10.1016/j.taap.2018.05.034
86. Wang IJ, Karmaus WJJ, Yang CC. Lead exposure, IgE, and the risk of asthma in children. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2017;27(5):478-83. DOI: 10.1038/jes.2017.5
87. Tomaszewska E, Dobrowolski P, Winiarska-Mieczan A, Kwiecień M, Tomczyk A, Muszyński S. The effect of tannic acid on the bone tissue of adult male Wistar rats exposed to cadmium and lead. *Exp Toxicol Pathol.* 2017;69(3):131-41. DOI: 10.1016/j.etp.2016.12.003
88. Sun K, Mei W, Mo S, Xin L, Lei X, Huang M, et al. Lead exposure inhibits osteoblastic differentiation and inactivates the canonical Wnt signal and recovery by icaritin in MC3T3-E1 subclone 14 cells. *Chem Biol Interact.* 2019;303:7-13. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.01.039
89. Bakulski KM, Seo YA, Hickman RC, Brandt D, Vadari HS, Hu H, et al. Heavy Metals Exposure and Alzheimer's Disease and Related Dementias. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(4):1215-42. DOI: 10.3233/JAD-200282
90. Meleleo D, Notarachille G, Mangini V, Arnesano F. Concentration-dependent effects of mercury and lead on A β 42: possible implications for Alzheimer's disease. *Eur Biophys J.* 2019;48(2):173-87. DOI: 10.1007/s00249-018-1344-9
91. Calderón-Vallejo D, Del Carmen Díaz-Galindo M, Quintanar-Stephano A, Olvera-Sandoval C, Quintanar JL. Protective role of ascorbic acid on lead-induced damage to the thyroid gland in the rat. *Toxicol Res (Camb).* 2020;9(5):632-5. DOI: 10.1093/toxres/tfaa068
92. Li C, Zhao K, Zhang H, Liu L, Xiong F, Wang K, et al. Lead exposure reduces sperm quality and DNA integrity in mice. *Environ Toxicol.* 2018;33(5):594-602. DOI: 10.1002/tox.22545

93. Zabiszak M, Nowak M, Taras-Goslinska K, Kaczmarek MT, Hnatejko Z, Jastrzab R. Carboxyl groups of citric acid in the process of complex formation with bivalent and trivalent metal ions in biological systems. *J Inorg Biochem.* 2018;182:37-47. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2018.01.017
94. Li Y, Zhong H, Huang Y, Zhao R. Recent Advances in AIEgens for Metal Ion Biosensing and Bioimaging. *Molecules.* 2019;24(24):4593. DOI: 10.3390/molecules24244593
95. Thévenod F, Fels J, Lee WK, Zarbock R. Channels, transporters and receptors for cadmium and cadmium complexes in eukaryotic cells: myths and facts. *Biometals.* 2019;32(3):469-89. DOI: 10.1007/s10534-019-00176-6
96. Bjørklund G, Dadar M, Chirumbolo S, Aaseth J, Peana M. Metals, autoimmunity, and neuroendocrinology: Is there a connection? *Environ Res.* 2020;187:109541. DOI: 10.1016/j.envres.2020.109541
97. Zhou Q, Gu Y, Yue X, Mao G, Wang Y, Su H, et al. Combined toxicity and underlying mechanisms of a mixture of eight heavy metals. *Mol Med Rep.* 2017;15(2):859-66. DOI: 10.3892/mmr.2016.6089
98. Raza A, Habib M, Kakavand SN, Zahid Z, Zahra N, Sharif R, et al. Phytoremediation of Cadmium: Physiological, Biochemical, and Molecular Mechanisms. *Biology (Basel).* 2020;9(7):177. DOI: 10.3390/biology9070177
99. Adams W, Blust R, Dwyer R, Mount D, Nordheim E, Rodriguez PH, et al. Bioavailability Assessment of Metals in Freshwater Environments: A Historical Review. *Environ Toxicol Chem.* 2020;39(1):48-59. DOI: 10.1002/etc.4558
100. Bonanno G, Orlando-Bonaca M. Trace elements in Mediterranean seagrasses: Accumulation, tolerance and biomonitoring. A review. *Mar Pollut Bull.* 2017;125(1-2):8-18. DOI: 10.1016/j.marpolbul.2017.10.078
101. Godebo TR, Paul CJ, Jeuland MA, Tekle-Haimanot R. Biomonitoring of metals and trace elements in urine of central Ethiopian populations. *Int J Hyg Environ Health.* 2019;222(3):410-8. DOI: 10.1016/j.ijheh.2018.12.007

102. Vijver Martina G. Metal-specific interactions at the interface of chemistry and biology. *Pure and Applied Chemistry*. 2007;79:2351-66. DOI: 10.1351/pac200779122351
103. Fu Z, Xi S. The effects of heavy metals on human metabolism. *Toxicol Mech Methods*. 2020;30(3):167-76. DOI: 10.1080/15376516.2019.1701594
104. Joneidi Z, Mortazavi Y, Memari F, Roointan A, Chahardouli B, Rostami S. The impact of genetic variation on metabolism of heavy metals: Genetic predisposition? *Biomed Pharmacother*. 2019;113:108642. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108642
105. Mitra P, Sharma S, Purohit P, Sharma P. Clinical and molecular aspects of lead toxicity: An update. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017;54(7-8):506-28. DOI: 10.1080/10408363.2017.1408562
106. Bezold C, Bauer SJ, Buckley JP, Batterman S, Haroon H, Fink L. Demolition Activity and Elevated Blood Lead Levels among Children in Detroit, Michigan, 2014-2018. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6018. DOI: 10.3390/ijerph17176018
107. Soto-Arredondo KJ, Robles J, Díaz-Cervantes E, Ruiz-Ramírez C, García-Revilla MA, Wrobel K, et al. Effects of lead and lead-melatonin exposure on protein and gene expression of metal transporters, proteins and the copper/zinc ratio in rats. *Biometals*. 2018;31(5):859-71. DOI: 10.1007/s10534-018-0127-1
108. Белецкая ЭН, Онул НМ, Безуб ОВ. Гигиенические аспекты остеотропности свинца как фактора риска кальцийдефицитной патологии у человека (обзор литературы). *Мед. перспективи*. 2014;19(2):130-8.
109. Гордієнко ВВ, Косуба РБ, Перепелиця ОО. Фітохімічна корекція накопичення важких металів за умов експериментального металотоксикозу. *Клінічна та експеримент. патологія*. 2017;16(1):68-71.
110. Нефьодова ОО, Білишко ДВ. Вплив важких металів на морфофункціональний стан печінки (огляд літератури). *Вісн. пробл. біології і медицини*. 2018;2(143):27-30.

111. Andjelkovic M, Buha Djordjevic A, Antonijevic E, Antonijevic B, Stanic M, Kotur-Stevuljevic J, et al. Toxic Effect of Acute Cadmium and Lead Exposure in Rat Blood, Liver, and Kidney. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(2):274. DOI: 10.3390/ijerph16020274
112. González Rendón ES, Cano GG, Alcaraz-Zubeldia M, Garibay-Huarte T, Fortoul TI. Lead inhalation and hepatic damage: Morphological and functional evaluation in mice. *Toxicol Ind Health*. 2018;34(2):128-38. DOI: 10.1177/0748233717750981
113. Elrasoul ASA, Mousa AA, Orabi SH, Mohamed MAE, Gad-Allah SM, Almeer R, et al. Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Anti-Apoptotic Effects of *Azolla pinnata* Ethanolic Extract against Lead-Induced Hepatotoxicity in Rats. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(10):1014. DOI: 10.3390/antiox9101014
114. Eluwole OA. Lead-Induced Hepatorenal Injury: Ameliorative and Protective Antidotes. *J Pharma Care Health Sys*. 2020;7(221):1-5.
115. Berrahal AA, Lasram M, Elj N, Kerkeni A, Gharbi N, El-Fazâa S. Effect of age-dependent exposure to lead on hepatotoxicity and nephrotoxicity in male rats. *Environ Toxicol*. 2011;26(1):68-78. DOI: 10.1002/tox.20530
116. Довгаль ГВ. Морфологічні зміни в розвитку печінки щурів при впливі ацетату свинцю та за умов корекції в пренатальному періоді. *Укр. морфолог. альманах*. 2014;12(1):42-4.
117. Романенко ОА, Довгаль ГВ, Довгаль МА. Імуногістохімічне дослідження печінки щурів в пізньому пренатальному періоді під впливом ацетату свинцю та за умов корекції. *Вісн. пробл. біології і медицини*. 2012;3:158-61.
118. Бельська ЮО. Морфологія печінки під впливом ацетату свинцю та за умов корекції мікроелементами (огляд літератури). *Здобутки клінічної і експеримент. медицини*. 2016;2:13-6.
119. Naouas Z, Zidi I, Hichri H, et al. Hepatotoxic effects of lead acetate in rats: histopathological and cytotoxic studies. *Journal of Cytology and Histology*. 2014;5:1-6. DOI: 10.4172/2157-7099.1000293

120. Jarrar BM, Taib NT. Histological and histochemical alterations in the liver induced by lead chronic toxicity. *Saudi J Biol Sci.* 2012;19(2):203-10. DOI: 10.1016/j.sjbs.2011.12.005

121. Aleksiichuk V, Omelchuk S, Sokurenko L, Kaminsky R, Kovalchuk O, Chaikovskiy Y. The influence of lead nanoparticles on the morpho-functional changes of rat liver during the postexposure period. *Microsc Res Tech.* 2018;81(7):781-8. DOI: 10.1002/jemt.23036

122. Zusman I, Kozlenko M, Zimber A. Nuclear polymorphism and nuclear size in precarcinomatous and carcinomatous lesions in rat colon and liver. *Cytometry.* 1991;12(4):302-7. DOI: 10.1002/cyto.990120403

123. Gerlyng P, Abyholm A, Grotmol T, Erikstein B, Huitfeldt HS, Stokke T, et al. Binucleation and polyploidization patterns in developmental and regenerative rat liver growth. *Cell Prolif.* 1993;26(6):557-65. DOI: 10.1111/j.1365-2184.1993.tb00033.x

124. Mohammed GM, Sedky A, Elsayy H. A Study of the Modulating Action of Quercetin on Biochemical and Histological Alterations Induced by Lead Exposure in the Liver and Kidney of Rats. *Chin J Physiol.* 2017;60(3):183-90. DOI: 10.4077/CJP.2017.BAF439

125. Hegazy A, Fouad U. Evaluation of Lead Hepatotoxicity; Histological, Histochemical and Ultrastructural Study. *Forensic Medicine and Anatomy Research.* 2014;2:70-9. DOI: [10.4236/fmar.2014.23013](https://doi.org/10.4236/fmar.2014.23013)

126. Almansour M, Al-Otobi N, Alarifi S, Ibrahim S, Jarrar B. Histological and histochemical alterations induced by lead in the liver of the quail *Coturnix coturnix*. *Toxicol Environ Chem.* 2009;91(6):1191-203. DOI: [10.1080/02772240802590285](https://doi.org/10.1080/02772240802590285)

127. Aksu DS, Sağlam YS, Yildirim S, Aksu T. Effect of pomegranate (*Punica granatum L.*) juice on kidney, liver, heart and testis histopathological changes, and the tissues lipid peroxidation and antioxidant status in lead acetate-treated rats. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2017;63(10):33-42. DOI: 10.14715/cmb/2017.63.10.5

128. Martelli A, Rousselet E, Dycke C, Bouron A, Moulis JM. Cadmium toxicity in animal cells by interference with essential metals. *Biochimie*. 2006;88(11):1807-14. DOI: 10.1016/j.biochi.2006.05.013
129. Rajakumar S, Abhishek A, Selvam GS, Nachiappan V. Effect of cadmium on essential metals and their impact on lipid metabolism in *Saccharomyces cerevisiae*. *Cell Stress Chaperones*. 2020;25(1):19-33. DOI: 10.1007/s12192-019-01058-z
130. Van Kerkhove E, Pennemans V, Swennen Q. Cadmium and transport of ions and substances across cell membranes and epithelia. *Biometals*. 2010;23(5):823-55. DOI: 10.1007/s10534-010-9357-6
131. Arroyo VS, Flores KM, Ortiz LB, Gómez-Quiroz LE, Gutiérrez-Ruiz MC. Liver and Cadmium Toxicity. *J Drug Metab Toxicol*. 2012;S5:1-7.
132. Ponce E, Louie MC, Sevigny MB. Acute and chronic cadmium exposure promotes E-cadherin degradation in MCF7 breast cancer cells. *Mol Carcinog*. 2015;54(10):1014-25. DOI: 10.1002/mc.22170
133. Horiguchi H, Harada A, Oguma E, Sato M, Homma Y, Kayama F, et al. Cadmium-induced acute hepatic injury is exacerbated in human interleukin-8 transgenic mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2000;163(3):231-9. DOI: 10.1006/taap.1999.8877
134. Yamano T, DeCicco LA, Rikans LE. Attenuation of cadmium-induced liver injury in senescent male fischer 344 rats: role of Kupffer cells and inflammatory cytokines. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2000;162(1):68-75. DOI: 10.1006/taap.1999.8833
135. Hao R, Ge J, Ren Y, Song X, Jiang Y, Sun-Waterhouse D, et al. Caffeic acid phenethyl ester mitigates cadmium-induced hepatotoxicity in mice: Role of miR-182-5p/TLR4 axis. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021;207:111578. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.111578
136. Souza V, Escobar Mdel C, Gómez-Quiroz L, Bucio L, Hernández E, Cossio EC, et al. Acute cadmium exposure enhances AP-1 DNA binding and

induces cytokines expression and heat shock protein 70 in HepG2 cells. *Toxicology*. 2004;197(3):213-28. DOI: 10.1016/j.tox.2004.01.006

137. Mousa SA. Expression of adhesion molecules during cadmium hepatotoxicity. *Life Sci*. 2004;75(1):93-105. DOI: 10.1016/j.lfs.2003.12.010

138. Rikans LE, Yamano T. Mechanisms of cadmium-mediated acute hepatotoxicity. *J Biochem Mol Toxicol*. 2000;14(2):110-7. DOI: 10.1002/(sici)1099-0461(2000)14:2<110::aid-jbt7>3.0.co;2-j

139. Goodarzi Z, Karami E, Yousefi S, Dehdashti A, Bandegi AR, Ghanbari A. Hepatoprotective effect of atorvastatin on Cadmium chloride induced hepatotoxicity in rats. *Life Sci*. 2020;254:117770. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117770

140. Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The Effects of Cadmium Toxicity. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11):3782. DOI: 10.3390/ijerph17113782

141. Okoye CN, MacDonald-Jay N, Kamunde C. Effects of bioenergetics, temperature and cadmium on liver mitochondria reactive oxygen species production and consumption. *Aquat Toxicol*. 2019;214:105264. DOI: 10.1016/j.aquatox.2019.105264

142. Chen P, Bornhorst J, Diana Neely M, Avila DS. Mechanisms and Disease Pathogenesis Underlying Metal-Induced Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:7612172.

143. Salama SA, Arab HH, Hassan MH, Al Robaian MM, Maghrabi IA. Cadmium-induced hepatocellular injury: Modulatory effects of γ -glutamyl cysteine on the biomarkers of inflammation, DNA damage, and apoptotic cell death. *J Trace Elem Med Biol*. 2019;52:74-82. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.12.003

144. Sunitha S, Nagaraj M, Varalakshmi P. Hepatoprotective effect of lupeol and lupeol linoleate on tissue antioxidant defence system in cadmium-induced hepatotoxicity in rats. *Fitoterapia*. 2001;72(5):516-23. DOI: 10.1016/s0367-326x(01)00259-3

145. Wang J, Zhu H, Liu X, Liu Z. N-acetylcysteine protects against cadmium-induced oxidative stress in rat hepatocytes. *J Vet Sci.* 2014;15(4):485-93. DOI: 10.4142/jvs.2014.15.4.485
146. Zhang C, Ge J, Lv M, Zhang Q, Talukder M, Li JL. Selenium prevent cadmium-induced hepatotoxicity through modulation of endoplasmic reticulum-resident selenoproteins and attenuation of endoplasmic reticulum stress. *Environ Pollut.* 2020;260:113873. DOI: 10.1016/j.envpol.2019.113873
147. Refaie MMM, El-Hussieny M, Zenhom NM. Protective role of nebivolol in cadmium-induced hepatotoxicity via downregulation of oxidative stress, apoptosis and inflammatory pathways. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2018;58:212-9. DOI: 10.1016/j.etap.2018.01.011
148. Baskaran R, Priya LB, Sathish Kumar V, Padma VV. *Tinospora cordifolia* extract prevents cadmium-induced oxidative stress and hepatotoxicity in experimental rats. *J Ayurveda Integr Med.* 2018;9(4):252-7. DOI: 10.1016/j.jaim.2017.07.005
149. Moradkhani S, Rezaei-Dehghanzadeh T, Nili-Ahmadabadi A. *Rosa persica* hydroalcoholic extract improves cadmium-hepatotoxicity by modulating oxidative damage and tumor necrosis factor-alpha status. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020;27(25):31259-68. DOI: 10.1007/s11356-020-09450-4
150. Kaur G, Shivanandappa TB, Kumar M, Kushwah AS. Fumaric acid protect the cadmium-induced hepatotoxicity in rats: owing to its antioxidant, anti-inflammatory action and aid in recast the liver function. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2020;393(10):1911-20. DOI: 10.1007/s00210-020-01900-7
151. Wang J, Zhu H, Liu X, Liu Z. Oxidative stress and Ca(2+) signals involved on cadmium-induced apoptosis in rat hepatocyte. *Biol Trace Elem Res.* 2014;161(2):180-9. DOI: 10.1007/s12011-014-0105-6
152. Ahamed M, Akhtar MJ, Alhadlaq HA. Influence of silica nanoparticles on cadmium-induced cytotoxicity, oxidative stress, and apoptosis in human liver HepG2 cells. *Environ Toxicol.* 2020;35(5):599-608. DOI: 10.1002/tox.22895

153. Nguyen KC, Zhang Y, Todd J, Kittle K, Lalande M, Smith S, et al. Hepatotoxicity of Cadmium Telluride Quantum Dots Induced by Mitochondrial Dysfunction. *Chem Res Toxicol.* 2020;33(9):2286-97. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.9b00526

154. Zhang S, Che L, He C, Huang J, Guo N, Shi J, et al. Drp1 and RB interaction to mediate mitochondria-dependent necroptosis induced by cadmium in hepatocytes. *Cell Death Dis.* 2019;10(7):523. DOI: 10.1038/s41419-019-1730-y

155. Thévenod F, Lee WK. Cadmium and cellular signaling cascades: interactions between cell death and survival pathways. *Arch Toxicol.* 2013;87(10):1743-86. DOI: 10.1007/s00204-013-1110-9

156. Lawal AO, Marnewick JL, Ellis EM. Heme oxygenase-1 attenuates cadmium-induced mitochondrial-caspase 3- dependent apoptosis in human hepatoma cell line. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2015;16:41. DOI: 10.1186/s40360-015-0040-y

157. Yazihan N, Kocak MK, Akcil E, Erdem O, Sayal A. Role of midkine in cadmium-induced liver, heart and kidney damage. *Hum Exp Toxicol.* 2011;30(5):391-7. DOI: 10.1177/09603271110372402

158. Pham TN, Marion M, Denizeau F, Jumarie C. Cadmium-induced apoptosis in rat hepatocytes does not necessarily involve caspase-dependent pathways. *Toxicol In Vitro.* 2006;20(8):1331-42. DOI: 10.1016/j.tiv.2006.05.005

159. Cupertino MC, Costa KL, Santos DC, Novaes RD, Condessa SS, Neves AC, et al. Long-lasting morphofunctional remodelling of liver parenchyma and stroma after a single exposure to low and moderate doses of cadmium in rats. *Int J Exp Pathol.* 2013;94(5):343-51. DOI: 10.1111/iep.12046

160. Mazzei V, Longo G, Brundo MV, Sinatra F, Copat C, Oliveri Conti G, et al. Bioaccumulation of cadmium and lead and its effects on hepatopancreas morphology in three terrestrial isopod crustacean species. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2014;110:269-79. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2014.09.015

161. Rogan WJ, Dietrich KN, Ware JH, Dockery DW, Salganik M, Radcliffe J, et al. The effect of chelation therapy with succimer on

neuropsychological development in children exposed to lead. *N Engl J Med.* 2001;344(19):1421-6. DOI: 10.1056/NEJM200105103441902

162. Henretig F. Lead poisoning prevention, not chelation (commentary). *Toxicol Clin Toxicol.* 2001;39(7):659-60.

163. Nna VU, Ujah GA, Mohamed M, Etim KB, Igba BO, Augustine ER, et al. Cadmium chloride-induced testicular toxicity in male wistar rats; prophylactic effect of quercetin, and assessment of testicular recovery following cadmium chloride withdrawal. *Biomed Pharmacother.* 2017;94:109-23. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.07.087

164. Mlejnek P, Dolezel P, Maier V, Kikalova K, Skoupa N. N-acetylcysteine dual and antagonistic effect on cadmium cytotoxicity in human leukemia cells. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2019;71:103213. DOI: 10.1016/j.etap.2019.103213

165. Sharma S, Raghuvanshi BP, Shukla S. Toxic effects of lead exposure in rats: involvement of oxidative stress, genotoxic effect, and the beneficial role of N-acetylcysteine supplemented with selenium. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2014;33(1):19-32. DOI: 10.1615/jenvironpatholtoxicoloncol.2014009712

166. Nam SM, Chang BJ, Kim JH, Nahm SS, Lee JH. Ascorbic acid ameliorates lead-induced apoptosis in the cerebellar cortex of developing rats. *Brain Res.* 2018;1686:10-8. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.02.014

167. Navrátilová A, Kovár M, Požgajová M. Ascorbic acid mitigates cadmium-induced stress, and contributes to ionome stabilization in fission yeast. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021;28(12):15380-93. DOI: 10.1007/s11356-020-11480-x

168. Mumtaz S, Ali S, Khan R, Shakir HA, Tahir HM, Mumtaz S, et al. Therapeutic role of garlic and vitamins C and E against toxicity induced by lead on various organs. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020;27(9):8953-64. DOI: 10.1007/s11356-020-07654-2

169. Almenara CCP, Oliveira TF, Padilha AS. The Role of Antioxidants in the Prevention of Cadmium-Induced Endothelial Dysfunction. *Curr Pharm Des.* 2020;26(30):3667-75. DOI: 10.2174/1381612826666200415172338

170. Сердюк АМ, Гуліч МП, Каплуненко ВГ, Косінов МВ. Нанотехнології мікронутрієнтів: проблеми, перспективи та шляхи ліквідації дефіциту макро- і мікроелементів. *Журнал АМН України.* 2010;16(1):107-14.

171. Білецька ЕМ, Чекман ІС, Онул НМ, Каплуненко ВГ, Стусь ВП. Біопротекторна дія цинку в макро- і наноаквахелатній формі на ембріогенез щурів за умови свинцевої інтоксикації. *Мед. перспективи.* 2013;2:114-9.

172. Нефьодов ОО, Білишко ДВ, Земляний ОА, Шаторна ВФ, Демиденко ЮВ, Мальчугін РК, та ін. Модифікуючий вплив цитрату селену та цитрату германію на ембріотоксичність солей кадмію при комбінованому введенні у щурів. [Укр. журн. медицини, біології та спорту.](#) 2019;4(4):45-50. DOI: 10.26693/jmbs04.04.045

173. Шаторна ВФ, Нефьодова ОО, Гарець ВІ, Гальперін ОІ, Дефорж ГВ, Грузд ВВ, та ін. Експериментальне визначення впливу цитратів металів на ембріотоксичність солей кадмію в ембріогенезі щура. *Світ медицини та біології.* 2019;2:210-4.

174. El-Mehi AE, Amin SA. Effect of Lead Acetate on the Thyroid Gland of Adult Male Albino Rats and the Possible Protective Role of Zinc Supplementation: A Biochemical, Histological and Morphometric Study. *Journal of American Science.* 2012;7:61-71.

175. Pattnaik N, DiLorenzo A. Comparison of World Trade Center dust with zinc acetate and lead oxide combinations to determine damage to human lung cells. *Journal of Toxicology and Environmental Health Sciences.* 2013;4:60-5. DOI: 10.5897/JTEHS2012.0001

176. Binte Hossain KF, Rahman MM, Sikder MT, Saito T, Hosokawa T, Kurasaki M. Inhibitory effects of selenium on cadmium-induced cytotoxicity in PC12 cells via regulating oxidative stress and apoptosis. *Food Chem Toxicol.*

2018;114:180-9. DOI: 10.1016/j.fct.2018.02.034

177. Gungor H, Kara H. Effects of selenium, zinc, insulin and metallothionein on cadmium-induced oxidative stress and metallothionein gene expression levels in diabetic rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2020;31(2):/j/jbcpp.2020.31.issue-2/jbcpp-2019-0198/jbcpp-2019-0198.xml. DOI: 10.1515/jbcpp-2019-0198

178. Wani AL, Ahmad A, Shadab GG, Usmani JA. Possible role of zinc in diminishing lead-related occupational stress-a zinc nutrition concern. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017;24(9):8682-91. DOI: 10.1007/s11356-017-8569-5

179. Kimura T, Kambe T. The Functions of Metallothionein and ZIP and ZnT Transporters: An Overview and Perspective. *Int J Mol Sci.* 2016;17(3):336. DOI: 10.3390/ijms17030336

180. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Important drug-micronutrient interactions: A selection for clinical practice. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(2):257-75. DOI: 10.1080/10408398.2018.1522613

181. Williams RJ. Zinc in evolution. *J Inorg Biochem.* 2012;111:104-9. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2012.01.004

182. Daaboul D, Rosenkranz E, Uciechowski P, Rink L. Repletion of zinc in zinc-deficient cells strongly up-regulates IL-1 β -induced IL-2 production in T-cells. *Metallomics.* 2012;4(10):1088-97. DOI: 10.1039/c2mt20118f

183. Pang W, Leng X, Lu H, Yang H, Song N, Tan L, et al. Depletion of intracellular zinc induces apoptosis of cultured hippocampal neurons through suppression of ERK signaling pathway and activation of caspase-3. *Neurosci Lett.* 2013;552:140-5. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.07.057

184. Li Y, Hough CJ, Suh SW, Sarvey JM, Frederickson CJ. Rapid translocation of Zn(2+) from presynaptic terminals into postsynaptic hippocampal neurons after physiological stimulation. *J Neurophysiol.* 2001;86(5):2597-604. DOI: 10.1152/jn.2001.86.5.2597

185. Tamano H, Koike Y, Nakada H, Shakushi Y, Takeda A. Significance of synaptic Zn²⁺ signaling in zincergic and non-zincergic synapses in the

hippocampus in cognition. *J Trace Elem Med Biol.* 2016;38:93-8. DOI: 10.1016/j.jtemb.2016.03.003

186. Hie M, Tsukamoto I. Administration of zinc inhibits osteoclastogenesis through the suppression of RANK expression in bone. *Eur J Pharmacol.* 2011;668(1-2):140-6. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.07.003

187. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients.* 2017;9(6):624. DOI: 10.3390/nu9060624

188. Baltaci AK, Yuce K. Zinc Transporter Proteins. *Neurochem Res.* 2018;43(3):517-30. DOI: 10.1007/s11064-017-2454-y

189. Hojyo S, Fukada T. Zinc transporters and signaling in physiology and pathogenesis. *Arch Biochem Biophys.* 2016;611:43-50. DOI: 10.1016/j.abb.2016.06.020

190. Kambe T, Hashimoto A, Fujimoto S. Current understanding of ZIP and ZnT zinc transporters in human health and diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(17):3281-95. DOI: 10.1007/s00018-014-1617-0

191. Subramanian Vignesh K, Landero Figueroa JA, Porollo A, Caruso JA, Deepe GS Jr. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor induced Zn sequestration enhances macrophage superoxide and limits intracellular pathogen survival. *Immunity.* 2013;39(4):697-710. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.09.006

192. Hara T, Takeda TA, Takagishi T, Fukue K, Kambe T, Fukada T. Physiological roles of zinc transporters: molecular and genetic importance in zinc homeostasis. *J Physiol Sci.* 2017;67(2):283-301. DOI: 10.1007/s12576-017-0521-4

193. Maret W. The function of zinc metallothionein: a link between cellular zinc and redox state. *J Nutr.* 2000;130(5S Suppl):1455S-8S. DOI: 10.1093/jn/130.5.1455S

194. King JC. Zinc: an essential but elusive nutrient. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(2):679S-84S. DOI: 10.3945/ajcn.110.005744

195. Gilston BA, Skaar EP, Chazin WJ. Binding of transition metals to S100 proteins. *Sci China Life Sci.* 2016;59(8):792-801. DOI: 10.1007/s11427-016-5088-

196. Brzóska MM, Moniuszko-Jakoniuk J. Interactions between cadmium and zinc in the organism. *Food Chem Toxicol.* 2001;39(10):967-80. DOI: 10.1016/s0278-6915(01)00048-5
197. Formigari A, Irato P, Santon A. Zinc, antioxidant systems and metallothionein in metal mediated-apoptosis: biochemical and cytochemical aspects. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2007;146(4):443-59. DOI: 10.1016/j.cbpc.2007.07.010
198. Tang W, Sadovic S, Shaikh ZA. Nephrotoxicity of cadmium-metallothionein: protection by zinc and role of glutathione. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1998;151(2):276-82. DOI: 10.1006/taap.1998.8465
199. Zasadowski A, Barski D, Markiewicz K, Zasadowski Z, Spodniewska A, et al. Levels of Cadmium Contamination of Domestic Animals (Cattle) in the Region of Warmia and Masuria. *Polish Journal of Environmental Studies.* 1999;8(6):443-6.
200. Yu HT, Zhen J, Leng JY, Cai L, Ji HL, Keller BB. Zinc as a countermeasure for cadmium toxicity. *Acta Pharmacol Sin.* 2021;42(3):340-6. DOI: 10.1038/s41401-020-0396-4
201. Zhang D, Liu J, Gao J, Shahzad M, Han Z, Wang Z, et al. Zinc supplementation protects against cadmium accumulation and cytotoxicity in Madin-Darby bovine kidney cells. *PLoS One.* 2014;9(8):e103427. DOI: 10.1371/journal.pone.0103427
202. Tang W, Sadovic S, Shaikh ZA. Nephrotoxicity of cadmium-metallothionein: protection by zinc and role of glutathione. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1998;151(2):276-82. DOI: 10.1006/taap.1998.8465
203. Jozefczak M, Remans T, Vangronsveld J, Cuypers A. Glutathione is a key player in metal-induced oxidative stress defenses. *Int J Mol Sci.* 2012;13(3):3145-75. DOI: 10.3390/ijms13033145
204. Omata Y, Salvador GA, Supasai S, Keenan AH, Oteiza PI. Decreased zinc availability affects glutathione metabolism in neuronal cells and in the developing brain. *Toxicol Sci.* 2013;133(1):90-100. DOI: 10.1093/toxsci/kft022

205. Ekim Kocabey A, Kost L, Gehlhar M, Rödel G, Gey U. Mitochondrial Sco proteins are involved in oxidative stress defense. *Redox Biol.* 2019;21:101079. DOI: 10.1016/j.redox.2018.101079
206. Sugawara T, Lewén A, Gasche Y, Yu F, Chan PH. Overexpression of SOD1 protects vulnerable motor neurons after spinal cord injury by attenuating mitochondrial cytochrome c release. *FASEB J.* 2002;16(14):1997-9. DOI: 10.1096/fj.02-0251fje
207. Homma K, Fujisawa T, Tsuburaya N, Yamaguchi N, Kadowaki H, Takeda K, et al. SOD1 as a molecular switch for initiating the homeostatic ER stress response under zinc deficiency. *Mol Cell.* 2013;52(1):75-86. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.08.038
208. Aiba I, Hossain A, Kuo MT. Elevated GSH level increases cadmium resistance through down-regulation of Sp1-dependent expression of the cadmium transporter ZIP8. *Mol Pharmacol.* 2008;74(3):823-33. DOI: 10.1124/mol.108.046862
209. Babaknejad N, Moshtaghie AA, Nayeri H, Hani M, Bahrami S. Protective Role of Zinc and Magnesium against Cadmium Nephrotoxicity in Male Wistar Rats. *Biol Trace Elem Res.* 2016;174(1):112-20. DOI: 10.1007/s12011-016-0671-x
210. Jihen el H, Fatima H, Nouha A, Baati T, Imed M, Abdelhamid K. Cadmium retention increase: a probable key mechanism of the protective effect of zinc on cadmium-induced toxicity in the kidney. *Toxicol Lett.* 2010;196(2):104-9. DOI: 10.1016/j.toxlet.2010.04.006
211. Liu XY, Jin TY, Nordberg GF, Rännar S, Sjöström M, Zhou Y. A multivariate study of protective effects of Zn and Cu against nephrotoxicity induced by cadmium metallothionein in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1992;114(2):239-45. DOI: 10.1016/0041-008x(92)90074-3
212. Matović V, Buha A, Bulat Z, Dukić-Ćosić D. Cadmium toxicity revisited: focus on oxidative stress induction and interactions with zinc and

magnesium. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2011;62(1):65-76. DOI: 10.2478/10004-1254-62-2011-2075

213. Jacquillet G, Barbier O, Cougnon M, Tauc M, Namorado MC, Martin D, et al. Zinc protects renal function during cadmium intoxication in the rat. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290(1):F127-37. DOI: 10.1152/ajprenal.00366.2004

214. Noël L, Huynh-Delerme C, Guérin T, Huet H, Frémy JM, Kolf-Clauw M. Cadmium accumulation and interactions with zinc, copper, and manganese, analysed by ICP-MS in a long-term Caco-2 TC7 cell model. *Biometals.* 2006;19(5):473-81. DOI: 10.1007/s10534-005-5147-y

215. Adamczyk-Szabela D, Lisowska K, Romanowska-Duda Z, Wolf WM. Combined cadmium-zinc interactions alter manganese, lead, copper uptake by *Melissa officinalis*. *Sci Rep.* 2020;10(1):1675. DOI: 10.1038/s41598-020-58491-9

216. Li B, Wang X, Qi X, Huang L, Ye Z. Identification of rice cultivars with low brown rice mixed cadmium and lead contents and their interactions with the micronutrients iron, zinc, nickel and manganese. *J Environ Sci (China).* 2012;24(10):1790-8. DOI: 10.1016/s1001-0742(11)60972-8

217. Grosicki A. Influence of Magnesium on the Deposition of Cadmium in Rats. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy.* 2012;56(4):591-4.

218. Djukić-Cosić D, Ninković M, Malicević Z, Matović V, Soldatović D. Effect of magnesium pretreatment on reduced glutathione levels in tissues of mice exposed to acute and subacute cadmium intoxication: a time course study. *Magnes Res.* 2007;20(3):177-86.

219. Fariss MW. Cadmium toxicity: unique cytoprotective properties of alpha tocopheryl succinate in hepatocytes. *Toxicology.* 1991;69(1):63-77. DOI: 10.1016/0300-483x(91)90154-s

220. Reeves PG, Chaney RL. Nutritional status affects the absorption and whole-body and organ retention of cadmium in rats fed rice-based diets. *Environ Sci Technol.* 2002;36(12):2684-92. DOI: 10.1021/es0158307

221. Kondaiah P, Yaduvanshi PS, Sharp PA, Pullakhandam R. Iron and Zinc Homeostasis and Interactions: Does Enteric Zinc Excretion Cross-Talk with

Intestinal Iron Absorption? *Nutrients*. 2019 Aug 13;11(8):1885. DOI: 10.3390/nu11081885

222. [Obaiah J](#), Usha Rani A. Mitigating role of zinc and iron against cadmium induced toxicity in liver and kidney of male albino rat: A study with reference to metallothionein quantification. *Int J Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2014;6(9):411-7.

223. Jemai H, Messaoudi I, Chaouch A, Kerkeni A. Protective effect of zinc supplementation on blood antioxidant defense system in rats exposed to cadmium. *J Trace Elem Med Biol*. 2007;21(4):269-73. DOI: 10.1016/j.jtemb.2007.08.001

224. Lin X, Yang T, Li H, Ji Y, Zhao Y, He J. Interactions Between Different Selenium Compounds and Essential Trace Elements Involved in the Antioxidant System of Laying Hens. *Biol Trace Elem Res*. 2020;193(1):252-60. DOI: 10.1007/s12011-019-01701-x

225. Lewicka I, Kocylowski R, Grzesiak M, Gaj Z, Oszukowski P, Suliburska J. Selected trace elements concentrations in pregnancy and their possible role - literature review. *Ginekol Pol*. 2017;88(9):509-14. DOI: 10.5603/GP.a2017.0093

226. Liu J, Kadiiska MB, Corton JC, Qu W, Waalkes MP, Mason RP, et al. Acute cadmium exposure induces stress-related gene expression in wild-type and metallothionein-I/II-null mice. *Free Radic Biol Med*. 2002;32(6):525-35. DOI: 10.1016/s0891-5849(01)00826-7

227. Kwong RW, Andrés JA, Niyogi S. Effects of dietary cadmium exposure on tissue-specific cadmium accumulation, iron status and expression of iron-handling and stress-inducible genes in rainbow trout: influence of elevated dietary iron. *Aquat Toxicol*. 2011;102(1-2):1-9. DOI: 10.1016/j.aquatox.2010.12.010

228. Qiang W, Huang Y, Wan Z, Zhou B. Metal-metal interaction mediates the iron induction of *Drosophila* MtnB. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;487(3):646-52. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.04.109

229. Adi PJ, Burra SP, Vataparti AR, Matcha B. Calcium, zinc and vitamin E ameliorate cadmium-induced renal oxidative damage in albino Wistar rats. *Toxicol Rep.* 2016;3:591-7. DOI: 10.1016/j.toxrep.2016.07.005

230. Zhu QL, Li WY, Zheng JL. Life-cycle exposure to cadmium induced compensatory responses towards oxidative stress in the liver of female zebrafish. *Chemosphere.* 2018;210:949-57. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2018.07.095

231. Нефьодова ОО, Янушкевич КС, Кушнарьова ОВ, Колосова П, Великодна-Танасійчук ОВ, Адегова ЛЯ. Патологічні, гістологічні, гістохімічні та клінічні аспекти, спричиненої інтоксикацією сполуками свинцю і кадмію (огляд літератури). *Вісн. пробл. біології і медицини.* 2021;2(160):39-44. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-2-160-39-44

232. Yanushkevych K, Kushnarova K, Pridius I, Zaiats I. Clinical aspects of the effects of cadmium and lead compounds in the liver (literature review). *Modern Science - Moderní věda.* 2021;3:136-9.

233. Луцик БД, редактор. Клінічна лабораторна діагностика: навч. посіб. Київ: ВСВ «Медицина»; 2011. 288 с.

234. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Грищук ІМ. Методики морфологічних досліджень: монографія. Вінниця: Нова книга; 2016. 238 с.

235. Вікуліна ГВ, Боровков СБ. Діагностичне значення деяких біохімічних індексів крові та сечі. [Вісн. Полтав. держ. аграрної академії.](#) 2017;3:118-21.

236. Панчишин ЮМ, Гук-Лешневська ЗО, Мостова ОФ. Клінічні особливості перебігу стабільної стенокардії з гіпохолестерлемією залежно від величини індексу Де Рітиса. *Практикуючий лікар.* 2014;2:26-30.

237. Нефьодова ОО, Янушкевич КС. Визначення особливостей накопичення кадмію, свинцю в печінці щурів при ізольованому введенні та за умов корекції сукцинатами цинку та заліза. *Перспективи та інновації науки.* 2023;14(32):1016-30. DOI: [10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1016-1029](#)

238. Янушкевич КС, Нефьодова ОО. Вивчення морфології печінки щурів під впливом ізольованого введення солей свинцю. В: Abstracts of XIV

International Scientific and Practical Conference; Prague, Czech Republic. 2023, p. 177-180.

239. Янушкевич КС, Нефьодова ОО. Зміни біохімічних показників печінки під впливом солей кадмію. В: Abstracts of XIII International Scientific and Practical Conference; Madrid, Spain. 2023, p. 221-222.

240. Янушкевич КС, Нефьодова ОО. Вивчення морфології печінки щурів під впливом ізольованого введення солей кадмію. В: Abstracts of XV International Scientific and Practical Conference; Munich, Germany. 2023, p. 183-186.

241. Нефьодова ОО, Янушкевич КС. Вивчення ізольованого впливу солей кадмію на морфологію та біохімію печінки щурів в експерименті. Вісн. пробл. біології і медицини. 2023;4(171):351-60. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-4-171-351-360.

242. Янушкевич КС, Нефьодова ОО. Інтотоксикаційний вплив солей свинцю та кадмію на печінку щурів із корекцією сукцинатами цинку та заліза. Перспективи та інновації науки. 2024;2(36):1170-1183. DOI: [10.52058/2786-4952-2024-2\(36\)-1170-1183](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2(36)-1170-1183)

243. Янушкевич КС, Нефьодова ОО. Експериментальне визначення інтотоксикації поллютантами на паренхіму печінки щурів із корекцією наносукцинатами. В: Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. Наука, освіта, технології та суспільство в ХХІ столітті: наукові ідеї та механізми реалізації; 2024 Січ 30; Полтава: 29-31.

244. Манжалій ЕГ, Мінухін ВВ. Роль печінки в детоксикації організму. Програми детоксикації. Київ: Видавництво «Юстон»; 2015. 40 с.

245. Хижняк СВ. Функціонування клітин при кадмієвій інтотоксикації. Соврем. пробл. токсикол. 2009;1:54-8.

246. Слободян СО, Гутий БВ. Протеїнсинтезувальна функція та функціональний стан печінки щурів за тривалого кадмієвого та свинцевого навантаження. Наук. вісн. ЛНУВМБ ім. С.З. Гжицького. 2019;966:141-6.

247. Остапюк АЙ, Гутий БВ. Вплив сульфату кадмію в різних дозах на функціональний стан печінки курей-несучок. Наук. вісн. ЛНУВМБ ім. С.З. Гжицького. Сер.: Ветеринарні науки. 2019;21(96):141-6.

248. Холодкова ОЛ, Горчаг ДМ, Перепелюк ММ, Топорова ОК, Тірон ОІ. Експериментальне дослідження ефективності терапії токсичного гепатиту збагаченою тромбоцитами плазмою. Світ медицини та біології. 2014;4(46): 158-62.

249. Матюшкіна МВ, Шемонаєва КФ, Сейфулліна ІЙ, Марцинко ОЕ, Олійник НМ, Бербек ВЛ. Вивчення впливу (mg, co) біс (цитрато) германатів на морфологічні зміни печінки. Одес. мед. журнал. 2022;1-2(179-180):10-4. DOI: 10.32689/2663-0672-2022-1-14

250. Сікора ВЗ, Болотна ІВ, Сулим ЛГ. Порівняльний аналіз морфологічних змін печінки тварин молодого та зрілого віку за умов сублетальної гіпергідрії організму в експерименті. [Укр. морфол. альманах.](#) 2012;10(2):59-61.

251. Нефьодова ОО, Білишко ДВ. Експериментальне визначення хронічного впливу солей кадмію на гепатогенез щурів. Вісн. пробл. біології і медицини. 2021;1(159):230-5.

252. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. J Clin Invest. 2005;115(2):209-18. DOI: [10.1172/jci24282](#)

253. Божков АІ, Огієнко СЛ, Бондар АЮ, Клімова ЄМ, Іванов ЄГ. Індукований фіброз печінки у молодих і старих тварин супроводжується віковими змінами в клітинах кісткового мозку. Досягнення геронтології. 2019;9(3):289-97. DOI: [10.1134/s2079057019030032](#)

254. Гао Б, Баталлер Р. Фіброз печінки при алкогольній хворобі печінки. Семінари із захворювань печінки. 2015;35(2):146-56. DOI: [10.1055/s-0035-1550054](#)

255. Bao Y, Wang L, Pan H, Zhang T, Chen Y, Xu S, et al. Animal and organoid models of liver fibrosis. Frontiers in Physiology. 2021;12:666138. DOI: [10.3389/fphys.2021.666138](#)

256. Bozhkov A, Bilovetska S. Vitamin A accelerates the process of liver regeneration in the initial stages of Cu - induced fibrosis. In ScienceRise: Biological Science. 2023;36(Issue 3):34-9. DOI: [10.15587/2519-8025.2023.288227](https://doi.org/10.15587/2519-8025.2023.288227)

257. Jacobo-Estrada T, Santoyo-Sánchez M, Thévenod F, Barbier O. Cadmium Handling, Toxicity and Molecular Targets Involved during Pregnancy: Lessons from Experimental Models. Inter J Mol Sci. 2017;18:1590. DOI: 10.3390/ijms18071590

258. Остапюк АЙ, Гутий БВ. Вплив сульфату кадмію в різних дозах на функціональний стан печінки курей-несучок. Наук. вісн. ЛНУВМБ ім. С.З. Гжицького. Сер.: Ветеринарні науки. 2019;21(96):141-6.

259. Гутий БВ. Вплив хлориду кадмію на стан антиоксидантної системи у печінці щурів. Вісн. Полтав. держ. аграрної академії. 2013;2:101-3.

260. Гордієнко ВВ, Косуба РБ. Вікові особливості екологічно обумовленого накопичення важких металів в органах інтактних лабораторних щурів. Клінічна та експериментальна патологія. 2016;25(3,57):26-9.

261. Федоренко ВІ. Обґрунтування допустимих добових доз свинцю і кадмію в добових раціонах харчування. Мед. перспективи. 2019;24(1):73-80. DOI: 10.26641/2307-0404.2019.1.162310

262. Нефьодова ОО, Гальперін ОІ, Шаторна ВФ, Шевченко ІВ, Деміденко ЮВ, Придиус ІО, та ін. Експериментальне визначення накопичення в серці ембріонів солей кадмію та їх впливу на кардіогенез щура. Мед. перспективи. 2020;25(3):8-16. DOI: 10.26641/2307-0404.2020.3.214628

263. Шаторна ВФ, Тимчук КМ. Динаміка накопичення кадмію в крові та тонкій кишці в хронічному експерименті на щурах. Вістн. пробл. біології і медицини. 2023;1(168):97-101. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-1-168-97-101

ДОДАТОК А

Акти впровадженнь

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного університету

професор **В.М. Дворник**

2024р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

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

1. **Пропозиція для впровадження** морфологічні зміни печінки щура при ізольованому впливі солей важких металів та їх комбінації з сукцинатами заліза та цинку (анатомо-експериментальне дослідження).

2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044 Україна); аспірант кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Грузд Владислава Володимирівна.

3. Джерела інформації:

- Нефьодова О. О., Янушкевич К. С. Вивчення ізольованого впливу солей кадмію на морфологію та біохімію печінки щурів в експерименті // Вісник проблем біології і медицини. - 2023. – Вип.4 (171). - С. 351-360.

- Нефьодова О.О., Янушкевич К.С. Вплив ізольованого введення солей свинцю на морфологічну структуру печінки щурів та її біохімічний стан. - Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). – 2023. – 15(33). - С.1219-1231.

- Нефьодова О.О., Янушкевич К.С. Визначення особливостей накопичення кадмію, свинцю в печінці щурів при ізольованому введенні та за умов корекції сукцинатами цинку та заліза // Журнал «Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). – 2023. №14(32). – С. 1016-1030.

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

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

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

7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання здобувачів щодо структурних змін печінки при ізольованому впливі солей важких металів та їх комбінації з сукцинатами заліза та цинку.

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

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

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри анатомії з
клінічною анатомією та оперативною хірургією
Полтавського державного
медичного університету
д.б.н., професор



Сергій БІЛАШ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи Тернопільського
національного медичного університету
ім.І.Я.Горбачевського, д.мед.н., професор
Іван КЛІЩ

« 16 » _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: «Морфологічні зміни печінки щура при ізольованому впливі солей важких металів та їх комбінації з сукцинатами заліза та цинку» (анатомо-експериментальне дослідження).

2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса: Дніпровський державний медичний університет (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044 Україна); аспірант кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Янушкевич Костянтин Сергійович.

3. Джерело інформації:

1. Нефьодова О. О., Янушкевич К. С. Вивчення ізольованого впливу солей кадмію на морфологію та біохімію печінки щурів в експерименті // Вісник проблем біології і медицини. - 2023. – Вип.4 (171). - С. 351-360.
2. Нефьодова О.О., Янушкевич К.С. Вплив ізольованого введення солей свинця на морфологічні структури печінки щурів та її біохімічний стан. - Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). – 2023. – 15(33). - С.1219-1231.
3. Нефьодова О.О., Янушкевич К.С. Визначення особливостей накопичення кадмію, свинцю в печінці щурів при ізольованому введенні та за умов корекції сукцинатами цинку та заліза // Журнал «Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). – 2023. №14(32). – С. 1016-1030.

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

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

6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань здобувачів з питань особливостей будови травного апарату щурів та його реакції на вплив факторів інтоксикації.

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

Відповідальний за впровадження:

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



Ілля ГЕРАСИМЮК

«Затверджую»

Директор ННЦ

«Інститут біології та медицини»

Київського національного

університету імені Тараса Шевченка

Остапченко Л.І.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: «Морфологічні зміни печінки щура при ізольованому впливі солей важких металів та їх комбінації з сукцинатами заліза та цинку» (анатомо-експериментальне дослідження).

2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса: Дніпровський державний медичний університет (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044 Україна); аспірант кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Янушкевич Костянтин Сергійович.

3. Джерело інформації:

1. Нефьодова О. О., Янушкевич К. С. Вивчення ізольованого впливу солей кадмію на морфологію та біохімію печінки щурів в експерименті // Вісник проблем біології і медицини. - 2023. – Вип.4 (171). - С. 351-360.
2. Нефьодова О.О., Янушкевич К.С. Вплив ізольованого введення солей свинця на морфологічні структури печінки щурів та її біохімічний стан. - Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). – 2023. – 15(33). - С.1219-1231.
3. Нефьодова О.О., Янушкевич К.С. Визначення особливостей накопичення кадмію, свинцю в печінці щурів при ізольованому введенні та за умов корекції сукцинатами цинку та заліза // Журнал «Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). – 2023. №14(32). – С. 1016-1030.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра технологій медичної діагностики та лікування.

5. Форма впровадження: у навчальну роботу кафедри технологій медичної діагностики та лікування, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.

6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань здобувачів з питань особливостей будови кісткового апарату щурів та його реакції на вплив факторів інтоксикації.

7. Зауваження та пропозиції. Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри технологій медичної діагностики та лікування, протокол № 4 від 23 серпня 2024р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри технологій медичної діагностики та лікування

ННЦ «Інститут біології та медицини»

КНУ імені Тараса Шевченка,

д.мед.н., професор

Олександр МАЄВСЬКИЙ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

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

доцент



20 24 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Морфологічні зміни печінки щура при ізольованому впливі солей важких металів та їх комбінації з сукцинатами заліза та цинку» (анатоно-експериментальне дослідження).

2. Установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044 Україна).

Розроблювач: аспірант кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Янушкевич Костянтин Сергійович.

3. Джерела інформації:

Нефьодова ОО, Янушкевич КС. Вивчення ізольованого впливу солей кадмію на морфологію та біохімію печінки щурів в експерименті. Вісник проблем біології і медицини. 2023;4(171):351-360.

Нефьодова ОО, Янушкевич КС. Вплив ізольованого введення солей свинця на морфологічні структури печінки щурів та її біохімічний стан. – Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). 2023;15(33):1219-1231.

Нефьодова ОО, Янушкевич КС. Визначення особливостей накопичення кадмію, свинцю в печінці щурів при ізольованому введенні та за умов корекції сукцинатами цинку та заліза. Журнал «Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). 2023;14(32):1016-1030.

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

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

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

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

Завідувач кафедри
анатомії, клінічної анатомії
та оперативної хірургії
Буковинського державного медичного університету,
доктор медичних наук,
професор

Олександр СЛОБОДЯН

ЗАТВЕРДЖУЮ

Якубчук
Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету
проф. В.В. М'ясоєдов
« 11 » січня *2024 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Морфологічні зміни печінки щура при ізольованому впливі солей важких металів та їх комбінації з сукцинатами заліза та цинку» (анатомо-експериментальне дослідження).
2. Ким і коли запропонований: Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9); аспірант кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Янушкевич К.С., 2023 р.
3. Джерела інформації: наукові роботи у вітчизняних фахових виданнях:
 - 3.1. Нефьодова О. О., Янушкевич К. С. Вивчення ізольованого впливу солей кадмію на морфологію та біохімію печінки щурів в експерименті // Вісник проблем біології і медицини. - 2023. – Вип.4 (171). - С. 351-360.
 - 3.2. Нефьодова О.О., Янушкевич К.С. Вплив ізольованого введення солей свинця на морфологічні структури печінки щурів та її біохімічний стан. - Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). – 2023. – 15(33). - С.1219-1231.
 - 3.3. Нефьодова О.О., Янушкевич К.С. Визначення особливостей накопичення кадмію, свинцю в печінці щурів при ізольованому введенні та за умов корекції сукцинатами цинку та заліза // Журнал «Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). – 2023. №14(32). – С. 1016-1030.
4. Де і коли впроваджено: кафедра анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Харківського національного медичного університету, завідувач кафедри д. мед. наук, проф. Вовк О.Ю., жовтень-грудень 2023 року.
5. Результати застосування методу за період жовтень-грудень 2023 року. Впровадження у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії, а також у наукову роботу кафедри.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання здобувачів освіти про морфологічні зміни у структурі печінки під впливом хімічних речовин.
7. Зауваження, пропозиції – немає.
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри (протокол 10 від «26» грудня 2023 р.)

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

11.01.2024

(дата)

[Підпис]
(підпис)

ЗАТВЕРДЖУЮ

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



« 10 » лютого 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції:** «Морфологічні зміни печінки щура при ізольованому впливі солей важких металів та їх комбінації з сукцинатами заліза та цинку» (анатомо-експериментальне дослідження).
- 2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Дніпровський державний медичний університет (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044); аспірант кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Янушкевич Костянтин Сергійович.
- 3. Джерело інформації:**
 - Нефьодова О. О., Янушкевич К. С. Вивчення ізольованого впливу солей кадмію на морфологію та біохімію печінки щурів в експерименті // Вісник проблем біології і медицини. - 2023. – Вип.4 (171). - С. 351-360.
 - Нефьодова О.О., Янушкевич К.С. Вплив ізольованого введення солей свинця на морфологічні структури печінки щурів та її біохімічний стан. - Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). – 2023. – 15(33). - С.1219-1231.
 - Нефьодова О.О., Янушкевич К.С. Визначення особливостей накопичення кадмію, свинцю в печінці щурів при ізольованому введенні та за умов корекції сукцинатами цинку та заліза // Журнал «Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). – 2023. №14(32). – С. 1016-1030.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини ВНМУ ім. М.І. Пирогова.
- 5. Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри анатомії людини, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.
- 6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань здобувачів з питань особливостей будови печінки щурів та її реакції на вплив факторів інтоксикації.
- 7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри анатомії людини, протокол № 8 від 26 січня 2024 р.

Відповідальний за впровадження:

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

Віталій ТИХОЛАЗ

Додаток Б

Список публікацій за темою дисертації

1. Нефьодова ОО, Янушкевич КС, Кушнарѡва ОВ, Колосова П, Великодна-Танасійчук ОВ, Адегова ЛЯ. Патологіологічні, гістологічні, гістохімічні та клінічні аспекти, спричиненої інтоксикацією сполуками свинці і кадмію (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2021;2(160):39-44. DOI 10.29254/2077-4214-2021-2-160-39-44 [https://vpbm.com.ua/ua/vyipusk-2-\(160\),-2021/14687](https://vpbm.com.ua/ua/vyipusk-2-(160),-2021/14687)
2. Нефьодова ОО, Янушкевич КС. Визначення особливостей накопичення кадмію, свинцю в печінці щурів при ізольованому введенні та за умов корекції сукцинатами цинку та заліза. «Перспективи та інновації науки». 2023;14(32):1016-1030. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1016-1029](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1016-1029)
3. Нефьодова ОО, Янушкевич КС. Вивчення ізольованого впливу солей кадмію на морфологію та біохімію печінки щурів в експерименті. Вісник проблем біології і медицини. 2023;4(171):351-360. <http://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2023-4-171-351-360>.
4. Нефьодова ОО, Янушкевич КС Вплив ізольованого введення солей свинця на морфологічні структури печінки щурів та її біохімічний стан // Перспективи та інновації науки. 2023;15(33):1219-1231. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15\(33\)-1219-1231](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15(33)-1219-1231)
5. Янушкевич КС, Нефьодова ОО. Інтоксикаційний вплив солей свинцю та кадмію на печінку щурів із корекцією сукцинатами цинку та заліза // Янушкевич КС, Нефьодова ОО. // 2024;2(36):1170-1183. [DOI: 10.52058/2786-4952-2024-2\(36\)-1170-1183](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2(36)-1170-1183)
6. Kostyantyn Yanushkevych, Kateryna Kushnarova, Irina Pridius, Iryna Zaiats Clinical aspects of the effects of cadmium and lead compounds in the liver (literature review). Modern Science - Moderní věda. - Praha. - Česká republika, Nemoros. 2021;3: 136-139. <https://repo.dma.dp.ua/7448/>

7. Янушкевич КС, Нефьодова ОО. Вивчення морфології печінки щурів під впливом ізольованого введення солей кадмію. Abstracts of XV International Scientific and Practical Conference. Munich, Germany. Pp. 183-186.
8. Янушкевич КС, Нефьодова ОО. Вивчення морфології печінки щурів під впливом ізольованого введення солей свинцю. Abstracts of XIV International Scientific and Practical Conference. Prague, Czech Republic. Pp. 177-180.
9. Янушкевич КС, Нефьодова ОО. Зміни біохімічних показників печінки під впливом солей кадмію. Abstracts of XIII International Scientific and Practical Conference. Madrid, Spain. Pp. 221-222. URL: <https://eu-conf.com/ua/events/modern-ways-of-development-of-science-and-the-latest-theories/>
10. Янушкевич КС, Нефьодова ОО. Експериментальне визначення інтоксикації полютантами на паренхіму печінки щурів із корекцією наносукцинатами. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції "Наука, освіта, технології та суспільство в ХХІ столітті: наукові ідеї та механізми реалізації", 30 січня 2024 року, Полтава – С. 29-31.

Додаток В

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Янушкевич КС, Нефьодова ОО. Вивчення морфології печінки щурів під впливом ізольованого введення солей кадмію. Abstracts of XV International Scientific and Practical Conference. Munich, Germany. Pp. 183-186.
2. Янушкевич КС, Нефьодова ОО. Вивчення морфології печінки щурів під впливом ізольованого введення солей свинцю. Abstracts of XIV International Scientific and Practical Conference. Prague, Czech Republic. Pp. 177-180.
3. Янушкевич КС, Нефьодова ОО. Зміни біохімічних показників печінки під впливом солей кадмію. Abstracts of XIII International Scientific and Practical Conference. Madrid, Spain. Pp. 221-222. URL: <https://eu-conf.com/ua/events/modern-ways-of-development-of-science-and-the-latest-theories/>
4. Янушкевич КС, Нефьодова ОО. Експериментальне визначення інтоксикації полютантами на паренхіму печінки щурів із корекцією наносукцинатами. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції "Наука, освіта, технології та суспільство в ХХІ столітті: наукові ідеї та механізми реалізації", 30 січня 2024 року, Полтава – С. 29-31.

