

ПОШУК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОАНТАГОНІСТІВ ЕМБРІОТОКСИЧНОСТІ КАДМІЮ В ЕКСПЕРИМЕНТІ НА ЩУРАХ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ

Кононова І.І.

кандидат біологічних наук,
старший викладач

Стрижак О.В.

кандидат біологічних наук,
викладач

Ломига Л.Л.

аспірант

Дніпровський державний медичний університет (ДДМУ, м. Дніпро)

Проблема виникнення та розвитку мікроелементних дисбалансів в усіх країнах світу є надзвичайно актуальною. Її вирішення, за визначенням ВООЗ, є головним завданням у забезпеченні здоров'я населення Землі у XXI столітті, оскільки нестача мікроелементів спричиняє розвиток «дефіцитної» хвороби, а контакт організму з токсичними мікроелементами провокує токсикопатію [1, 2,]. Дефіцит мікронутрієнтів тісно пов'язаний з дисбалансом мікроелементів (диселементозом) і проявляється в метаболічному розладі з відповідними морфологічними проявами [3, 4, 5]. Впровадження нових засобів для корекції або профілактики дисбалансу мікроелементів стримується недостатніми знаннями про особливості метаболізму мікроелементів в організмі здорових людей, норми їх добової потреби в умовах підвищеного техногенного навантаження, а також дані про взаємодії мікроелементів і ультрамікроелементів у разі їх одночасного надходження та накопичення в організмі [6].

За даними ряду авторів показники репродуктивної функції у жінок, які проживають у забруднених містах, істотно відрізняються від контрольних показників. Вони мають однакову спрямованість у вигляді збільшення кількості ускладнень вагітності, пологів і післяпологового періоду; збільшення рівня ранньої неонатальної захворюваності та смертності новонароджених, кількості вроджених вад розвитку, погіршення здоров'я дітей у віддалені періоди постнатального онтогенезу. Усі ці зміни призводять до зниження народжуваності, а також до народження хворих дітей з фізичними та інтелектуальними вадами. Одним з важких металів, що широко використовується у промисловості та є суттєвим тератогеном для дорослої людини та дітей, є кадмій та його сполуки, які порушують метаболізм білку, обмежують засвоєння заліза, збільшують виведення кальцію, цинку і міді, тобто провокують мікроелементний дисбаланс [7].

Однак і досі залишаються малодослідженими перспективи хронічного впливу важких металів на перебіг ембріогенезу з мікроелементами, які мають біоантагоністичні властивості відносно токсичності важких металів. Таким чином, актуальним напрямом морфологічних експериментальних досліджень є пошук нових можливих біоантагоністів токсичності, у тому числі під час вагітності.

Для визначення ступеню ембріотоксичності кадмію був проведений експеримент на самках щурів лінії Wistar. Щоб отримати самиць з датованим терміном вагітності досліджувався естральний цикл самиць методом вагінальних мазків, що дозволило встановити наявність і тривалість циклу, його окремих фаз, ритмічність їх чергування у кожної самки. Для досліду були відібрані 32 самиці зі сталим ритмом естрального циклу на стадії проєструсу та тічки, яких спаровували з інтактними самцями за загальноприйнятою схемою 2:1. Визначення першої доби вагітності самок проводили за умови наявності сперматозоїдів у вагінальних мазках самок.

Усіх вагітних самок розподілили на групи: перша група – контрольна; друга група – ізольованого введення розчину кадмію хлориду в дозі 2,0 мг/кг; третя група – комбінованого введення розчину кадмію хлориду в дозі 2,0 мг/кг + цинку сукцинату в дозі 5 мг/кг; четверта група – комбінованого введення розчину кадмію хлориду в дозі 2,0 мг/кг + сукцинат міді 0,1 мг/кг. У кожній групі самок розподіляли на 2 підгрупи за термінами виведення з досліду. Для введення мікроелементів у їжу використовували сукцинат цинку та сукцинат міді, а саме їх хелатні сполуки, які широко застосовуються в хімії, медицині (фармація) та сільському господарстві завдяки високій засвоюваності хелатних комплексів порівняно з вільними іонами.

Вплив досліджуваних факторів на самок щурів проводили щоденно з 1-ї по 19-ту добу вагітності шляхом введення розчину внутрішньошлунково (через зонд) 1 раз на добу. На 13-ту і 19-ту добу вагітності самок вилучали з експерименту під тіопенталовим наркозом, під час операції підраховували кількість плодів у кожному розі матки та їх відповідність кількості жовтих тіл у яєчнику з відповідного боку. За кількістю жовтих тіл в яєчниках самок розраховували передімплантаційну смертність ембріонів, а постімплантаційну смертність визначали за різницею місць імплантації (резорбції ембріона) у рогах матки та кількістю живих ембріонів. Ці показники дозволяють розрахувати загальну ембріональну смертність та визначити ступінь ембріотоксичності досліджуваних сполук у порівнянні з контролем.

В результаті експерименту всі самки вижили, були активними та добре споживали їжу та воду. Уже під час оперативного видалення ембріонів звертало на себе увагу те, що в групі ізольованого введення хлориду кадмію спостерігалось зменшення кількості ембріонів та їх асиметричне розташування в рогах матки. Як відомо, сполуки кадмію мають високий рівень гонадотоксичності та викликають порушення їх функціонального стану. У нашому експерименті таке порушення призводило до асиметричного розташування ембріонів зі значною перевагою кількості ембріонів в одному розі

матки у 34,3% самок групи ізольованого впливу хлориду кадмію. У групах комбінованого впливу асиметрія розташування ембріонів визначалася лише у 4,2% самок, а в контрольній групі це порушення взагалі не визначалося.

Розрахунок та аналіз отриманих даних показників ембріотоксичності досліджуваних сполук показали наступне. На 13-ту добу ембріонального розвитку в контрольній групі середня кількість ембріонів становила $13,45 \pm 0,26$, тоді як в групі ізольованого впливу хлориду кадмію спостерігалось достовірне зменшення кількості ембріонів, а саме – $9,3 \pm 0,54$. У групах комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатами металів досліджувані показники свідчать про модифікуючий вплив сукцинатів цинку та міді на ембріотоксичну дію хлориду кадмію, оскільки в обох групах кількість живих ембріонів зросла і становила при цьому $11,27 \pm 0,63$. Така різниця представленого показника мала достовірність ($p=0,05$) порівняно з групою ізольованого впливу хлориду кадмію.

На 19-й день вагітності (кінець ембріогенезу щура) у групі ізольованого впливу кадмію виявлено таку ж тенденцію до зменшення кількості ембріонів – $9,18 \pm 0,74$ проти контрольних показників – $13,78 \pm 0,35$. У групах комбінованого введення хлориду кадмію були отримані несподівані результати: найменший показник кількості ембріонів був у групі комбінації кадмію хлориду з цинку сукцинатом і становив $7,76 \pm 0,25$, незважаючи на високий показник на 13-ту добу порівняно з групою ізольованого впливу кадмію хлориду; у групі комбінованого впливу хлориду кадмію та сукцинату міді цей показник на 19-ту добу не мав достовірної різниці з контролем і дорівнював $10,50 \pm 0,73$ ембріона, що свідчить про модифікуючу дію сукцинату міді на токсичність хлориду кадмію при поєднанні в експерименті.

Показник передімплантаційної ембріональної смертності у контрольній групі становив $0,03 \pm 0,01$. Під дією кадмію хлориду цей показник підвищувався до $0,09 \pm 0,02$ у групі ізольованого впливу. У комбінованих групах введення цей показник знижувався в середньому до $0,07 \pm 0,04$, що свідчить про модифікуючий вплив сукцинатів міді та цинку на ембріотоксичність кадмію хлориду. Показники постімплантаційної ембріональної смертності склали $0,01 \pm 0,01$ у контролі та $0,17 \pm 0,03$ при ізольованому введенні кадмію, а в комбінації з цинком і міддю $0,07-0,09$, що також свідчить про зниження токсичності кадмію. Розрахунок загальної ембріональної смертності на 13-ту добу ембріогенезу показав, що в контрольній групі він складає $0,03 \pm 0,01$, а в групі ізольованого введення хлориду кадмію підвищувався (з достовірністю $p=0,001$) до $0,25 \pm 0,03$. У групах комбінованого введення рівень загальної ембріональної смертності знизився більш ніж вдвічі порівняно з групою ізольованого впливу хлориду кадмію. При комбінації кадмію та цинку сукцинату загальна ембріональна смертність на 13 добу становила $0,10 \pm 0,03$, а при комбінації з міддю сукцинатом – $0,14 \pm 0,02$. Досліджувані показники на 19-ту добу зберігали тенденцію до зниження порівняно з ізольованим введенням кадмію хлориду.

Таким чином, за всіма критеріями ембріотоксичності ізольоване введення кадмію має виражену ембріотоксичну дію, тоді як в групах комбінованого введення кадмію хлориду з сукцинатами металів встановлено компенсаторний

вплив на показники ембріотоксичності кадмію, тобто сукцинати можна розглядати як потенційні біоантагоністи хлориду кадмію в організмі експериментальних тварин із комбінованою дією.

Список літератури:

1. Trakhtenberg IM, Kolesnikov SV, Lukovenko VP. Tyazhelye metally vo vneshney srede. Sovrem. gigiyenicheskiye i toksikologicheskiye aspekty. Minsk; 1994. 123 s. [in Russian]

2. Bilets'ka EM. Hihiyenichna otsinka mikroelementnoho zabezpechennya naselennya Dnipropetrovs'koyi oblasti ta yoho vplyv na reproduktyvne zdorov'ya. Aktual'ni pytannya hihiyeny ta ekolohichnoyi bezpeky Ukrayiny: zb. tez dop. nauk.-prakt. konf. K., 2011: 132–133. [in Ukrainian]

3. Global'naya strategiya VOZ po pitaniyu, fizicheskoy aktivnosti i zdorov'yu: Rukovodstvo dlya stran po monitoringu i otsenke osushchestvleniya. VOZ, 2010: 60 s. [in Russian]

4. Gzhegotskiy MR, Sukhodol'skaya NV. Vliyaniye medi, tsinka, kadmiya i svintsa na veroyatnost' razvitiya ugrozy preryvaniya beremennosti u zhenshin. Reproduktyvnoye zdorov'ye Vostochnaya Yevropa. 2014; № 1 (31): 43–49. [in Russian]

5. Shatorna VF, Harets' VI, Kononova II. Porivnyannya éffektu vplyvu soley svyntsyu ta kadmiyu na embriohenez u shchuriv. Ukrayins'kyy zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu. 2018; 3.6 (15): 310-4. [in Ukrainian]

6. Nef'odov OO, Bilyshko DV, Kushnar'ova KA, Shevchenko OS, Shatorna VF, Kefeli-Yanovs'ka OI. Vyznachennya vplyvu kadmiyu na pokaznyky embriohenezu pry izol'ovanomu vvedenni ta v kombinatsiyi z tsytratamy selenu ta hermaniyu. Medychni perspektyvy. 2020; 25(1): 24-31. [in Ukrainian]

7. Yevglevskiy AA, Ryzhkova GF, Yevglevskaya YEP, Vanina NV, Mikhaylova II, Denisova AV, Yeryzhenskaya NF. Biologicheskaya rol' i metabolicheskaya aktivnost' yantarnoy kisloty. Vestnik Kurskoy gosudarstvennoy sel'skokhozyaystvennoy akademii. 2013; 9:65-69. [in Russian]