



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

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-16\(34\)-942-956](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-16(34)-942-956)

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

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

## ОЦІНКА ВПЛИВУ ПОЛЮТАНТА ХЛОРИДУ КАДМІЮ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЩУРА В ЕКСПЕРИМЕНТІ

**Анотація.** Кадмій та його сполуки потрапляють в організм переважно через дихальні шляхи (10-40%). У районах із забрудненими кадмієм ґрунтами потенційно важливим джерелом надходження токсиканта в організм є пил. Природний вміст кадмію в найбільш важливих продуктах харчування невеликий і знаходиться в межах 0,001 - 1,5 мг/кг (виняток – нирки тварин: до 40 мг/кг), проте за рахунок антропогенного забруднення він може бути значно вищим. Хронічна інтоксикація кадмієм, опосередкована вищевикладеними Cd-індукованими механізмами цитотоксичності, може обумовлювати розвиток астеновегетативного, астеноневротичного і неврастенічного синдромів з вегетативними порушеннями, кадмієвого паркінсонізму, прогресуючого пневмосклерозу і емфіземи легенів, шлунково-кишкових розладів, порушення функції нирок та печінки, ушкодження яєчок, надниркових залоз, гіпохромної анемії та уражень кістково-хрящової тканини. Експериментальні дослідження проведені на білих статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar. Враховуючи специфіку поставлених задач, в даному дослідженні була проведена кількісна оцінка морфологічних показників. Для виконання гістологічного дослідження фіксовані у нейтральному формаліні кістки (нижня щелепа) поділяли на фрагменти і проводили декальцинацію в 17% розчині етилендіамінтетраоцтової кислоти (EDTA) при рН7,5, дотримуючись співвідношення обсягу 20:1 і більше. Хронічний вплив хлоридом кадмію в дозі 2,0 мг/кг на щурів призводить до збільшення вагових показників нижньої щелепи, що було підтверджено розрахуванням показнику індексу маси нижньої щелепи. Довготривалий





вплив хлоридом кадмію призводить до змін в структурі кісткових трабекул нижньої щелепи, що проявлялось у мікротріщинах окремих кісткових трабекул та набряку остеоцитів на тлі підвищення ангиогенезу кісткової тканини. Порушення гістогенезу кісткової тканини визначалось формуванням осередків гомогенізації матриксу, виникненням порожніх лакун або лакуни з пікнотичними остеоцитами ділянками резорбції. Зміни в морфологічній будові суглобового хряща головки нижньої щелепи хронічного введення хлориду кадмію визначались у порушенні архітектури радіальних шарів колонок хондроцитів та порушень зональності суглобового хряща. Гістологіні дослідження виявили затримку диференціації хондробластів, набряках клітин хряща та затримці диференціювання ізогенних клітин на тлі розшарування сполучної тканини в експерименті на щурах.

**Ключові слова:** кадмій, вплив, нижня щелепа, кісткова тканина, хрящова тканина, морфометричні показники, щільність, важкі метали, щури.

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

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

## EVALUATION OF THE INFLUENCE OF THE POLLUTANT CADMIUM CHLORIDE ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE LOWER JAW OF THE RAT IN AN EXPERIMENT

**Abstract.** Cadmium and its compounds enter the body mainly through the respiratory tract (10-40%). In areas with cadmium-contaminated soils, dust is a potentially important source of the toxicant entering the body. The natural content of cadmium in the most important food products is small and is in the range of 0.001 - 1.5 mg/kg (the exception is the kidneys of animals: up to 40 mg/kg), but it can be much higher due to anthropogenic pollution. Chronic cadmium intoxication, mediated by the above-mentioned Cd-induced mechanisms of cytotoxicity, can cause the development of asthenovegetative, asthenoneurotic and neurasthenic syndromes with vegetative disorders, cadmium parkinsonism, progressive pneumosclerosis and emphysema of the lungs, gastrointestinal disorders, kidney and liver dysfunction, damage to the testicles, adrenal glands, hypochromic anemia and lesions of bone and cartilage tissue. Experimental studies were carried out on white





sexually mature male Wistar rats. Taking into account the specifics of the tasks, in this study, a quantitative assessment of morphological indicators was carried out. To perform a histological examination, the bones fixed in neutral formalin (lower jaw) were divided into fragments and decalcified in a 17% solution of ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) at pH 7.5, observing a volume ratio of 20:1 or more. Chronic exposure to cadmium chloride at a dose of 2.0 mg/kg in rats leads to an increase in the weight indicators of the lower jaw, which was confirmed by the calculation of the lower jaw mass index. Long-term exposure to cadmium chloride leads to changes in the structure of bone trabeculae of the lower jaw, which was manifested in microcracks of individual bone trabeculae and swelling of osteocytes against the background of increased angiogenesis of bone tissue. Violation of histogenesis of bone tissue was determined by the formation of foci of matrix homogenization, the appearance of empty lacunae or lacunae with pyknotic osteocytes in areas of resorption. Changes in the morphological structure of the articular cartilage of the head of the lower jaw after chronic administration of cadmium chloride were determined by the violation of the architecture of the radial layers of the chondrocyte columns and violations of the zonation of the articular cartilage. Histological studies revealed delayed differentiation of chondroblasts, swelling of cartilage cells and delayed differentiation of isogenic cells against the background of delamination of connective tissue in an experiment on rats.

**Keywords:** cadmium, impact, lower jaw, bone tissue, cartilage tissue, morphometric indicators, density, heavy metals, rats.

**Постановка проблеми.** Фундаментальною задачею державної природоохоронної політики є охорона навколишнього середовища в інтересах захисту здоров'я населення, зокрема, зменшення ризику несприятливих наслідків негативного впливу забруднення різних природних об'єктів на людину [1]. Ця діяльність стає все більш актуальною і отримує зростаюче визнання у міру того, як питання навколишнього середовища та охорони здоров'я займають все більш важливе місце в політиці як в глобальному, так і в європейському контексті. Запобігання погіршенню стану довкілля та виникненню небезпеки для населення внаслідок антропогенних чи природних чинників наразі вважається основою екологічної безпеки держави, яка є важливою складовою національної безпеки країни [2].

Здоров'я людини, як ендогенне екологічне середовище, тісно пов'язане зі станом біосфери – екзогенного екологічного середовища. Саме взаємодія, взаємообумовленість, гармонія факторів навколишньої природи та чинників – складових здоров'я людини і забезпечують гомеостаз, стабілізацію адаптивних регуляторних систем і збереження здоров'я [3].

Однак забруднення довкілля, яке з кожним роком стає все більш серйозною проблемою для людства, не сприяє гармонійним відносинам





популяції планети і природного навколишнього середовища [4, 5]. Як повідомляє комісія Lancet Глобального альянсу з питань здоров'я та забруднення (global alliance for health and pollution, GANP), Україна ввійшла в антирейтинг європейських країн за кількістю летальних випадків, пов'язаних із забрудненням середовища проживання. Саме цей фактор науковці вважають причиною щорічної смерті понад 57 тисяч українців.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Кадмій та його сполуки потрапляють в організм переважно через дихальні шляхи (10-40%). У районах із забрудненими кадмієм ґрунтами потенційно важливим джерелом надходження токсиканта в організм є пил. Не останню роль в інтоксикації кадмієм відіграє сигаретний дим: після згоряння сигарети, що містить в середньому 1-2 мкг кадмію, 0,1-0,2 мкг цього елемента досягає легенів курця (приблизно 1-3 мкг кадмію на день для людини, яка випалює 20 сигарет на день) [6, 7]. Через високу здатність до перенесення токсиканта з ґрунту в рослини (внаслідок катіонообміну у клітинних мембранах та внутрішньоклітинного транспорту), основним джерелом надходження кадмію в середовищі некурящих у більшості країн світу є харчовий раціон: середнє «споживання» кадмію з їжею, як правило, коливається від 8 до 25 мкг на день, з яких приблизно 0,5-1,0 мкг фактично зберігається в організмі [8, 9]. Природний вміст кадмію в найбільш важливих продуктах харчування невеликий і знаходиться в межах 0,001 - 1,5 мг/кг (виняток – нирки тварин: до 40 мг/кг), проте за рахунок антропогенного забруднення він може бути значно вищим. «Харчовий» кадмій поглинається в шлунково-кишковому тракті двовалентним транспортером металів (ДТМ) – заліза Fe, цинку Zn та кальцію Ca, низький запас яких в організмі стимулює ДТМ, що, в свою чергу, збільшує надходження токсиканта з їжею [10].

«Неорганічний» кадмій акумулюється насамперед у печінці, в меншій мірі – у чоловічих статевих органах. Основна частина загального кадмію у вигляді тіольного комплексу все ж поглинається нирками: порушення в їх функціонуванні виникає при концентрації токсиканта в кірковому шарі органу близько 200 мг/кг. При цьому нормальною вважається концентрація 30 мг/кг, перевищення якої, на думку провідних експертів ВООЗ і ФАО (Food and Agriculture Organization, FAO) – продовольчої і сільськогосподарської організації ООН, неприпустимо [11, 12].

Біологічний період напіврозпаду кадмію коливається від 40 днів в крові до 20 і більше років – в нирках і печінці. Тимчасово прийнята ФАО/ВООЗ допустима межа «безпечного» надходження кадмію становить 7 мкг/тиждень/кг маси тіла або 25 мкг/кг маси тіла на місяць, а максимальна доза – 60-70 мкг на день [13].

Хронічна інтоксикація кадмієм, опосередкована вищевикладеними Cd-індукованими механізмами цитотоксичності, може обумовлювати



розвиток астеновегетативного, астеноневротичного і неврастенічного синдромів з вегетативними порушеннями, кадмієвого паркінсонізму, прогресуючого пневмосклерозу і емфіземи легенів, шлунково-кишкових розладів, порушення функції нирок та печінки, ушкодження яєчок, надниркових залоз, гіпохромної анемії та уражень кістково-хрящової тканини [14, 15].

**Мета статті.** Провести аналіз хронічного впливу хлориду кадмію на морфогенез нижньої щелепи.

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

Тварини після транспортування та карантину (2 тижні) були здорові, активні, добре споживали їжу, не мали ушкоджень на шкіряних покриттях та вухах. Під час утримання, експерименту та оперативного вилучення тварин з експерименту ми дотримувались усіх етичних норм поведінки з лабораторними тваринами [16].

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

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

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

$$ІМК = \frac{m}{M} \times 100\%$$

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





Остеометрія нижньої щелепи передбачала обрахування та аналіз наступних показників:

- максимальна довжина кістки (см),  $M \pm m$ ;
- висота гілки нижньої щелепи (см),  $M \pm m$ ;
- висота тіла нижньої щелепи (см),  $M \pm m$ ;
- висота альвеолярного відростка (см),  $M \pm m$ .

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

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

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

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

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

де  $x$  – середня арифметична;

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

$s_x$  – середнє квадратичне відхилення;

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



Визначення необхідного об'єму вибірки встановлювали за формулою:

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

де  $n$  – чисельність вибірки;

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

$s_x$  – вибіркова дисперсія;

$\Delta$  - величина, що визначає межі довірчого інтервалу.

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

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

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

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

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

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

де  $n$  – об'єм вибірки;

$x_i$  – варіанти вибірки.

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

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

де  $\bar{M}_1$  та  $\bar{M}_2$  - середні арифметичні вибірок, що порівнюються;

$\bar{m}_{s1}$  та  $\bar{m}_{s2}$  – помилки відповідних квадратичних відхилень.

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





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

З метою виконання поставленої задачі та забезпечення порівняльного аналізу отриманих результатів хронічного впливу хлориду кадмію на морфогенез нижньої щелепи нами оперативно вилучались зразки на 14-тій, 20-тій та 30-тій добі експерименту. Нижня щелепа очищувалась від м'яких тканин, зважувались, вимірювались, отримані дані вносились до протоколу для подальших обрахувань і порівнянь. Сама щелепа підлягала фіксації у нейтральному 10% формаліні для подальшого гістологічного дослідження. Нами, як і у дослідженнях стегнової кістки, визначались відносні маси нижньої щелепи до маси тварини, що було більш інформативним матеріалом для порівняння між групами. При порівнянні отриманих масометричних даних з контрольною групою, нами розраховувався Індекс маси кістки (ІМК) (табл. 1).

Таблиця 1.

**Динаміка зміни індексу маси нижньої щелепи щурів на трьох термінах експериментального дослідження при впливі хлоридом кадмію та в контролі**

Експериментальна група	Доба експерименту		
	14 доба	20 доба	30 доба
Контрольна група	0,49±0,03	0,58±0,02*	0,56±0,02*
Група впливу хлоридом кадмію	0,52±0,03	0,61±0,03*	0,63±0,01*

Примітка: \* - достовірність різниці  $p \leq 0,05$  по відношенню до показника в даній групі на 14-ту добу.

Аналіз та порівняння розрахованих індексів маси нижньої щелепи продемонстрував збільшення вагових показників кістки при хронічному впливі хлоридом кадмію, починаючи з 14-тої доби експерименту. Результати макроанатомічного дослідження нижньої щелепи показали, що маса кістки тварин контрольної групи упродовж спостереження збільшувалася з 1,05±0,03г (14-та доба) до 1,75±0,04г (30 доба). В групі ізольованого введення хлориду кадмію маса нижньої щелепи тварин становила на 14-тій добі 1,34±0,04г, а на 20-ту добу показник зростав до 1,98±0,04г, та наприкінці експерименту (30 доба) вагові показники недостовірно збільшувались до 1,99±0,02г. Таким чином при ізольованому впливі хлоридом кадмію показник середньої маси демонструє зростання маси нижньої щелепи вже на 14-ту добу експерименту у порівнянні до контролю. На 30-ту добу визначається найбільша вага щелепи, що продемонстрував і розрахунок та порівняння





індексу маси кістки в порівнянні до контрольних показників на всіх досліджуваних термінах (табл. 1).

Остеометричні вимірювання нижньої щелепи та різця експериментальних тварин та контрольних щурів показали недостовірне зростання показників при впливі хлоридом кадмію наприкінці експерименту, тобто на 30-ту добу. Так, максимальна довжина щелепи збільшувалась з  $22,28 \pm 0,06$  мм до  $23,14 \pm 0,07$  мм, висоти гілки з  $10,12 \pm 0,3$  мм до  $10,71 \pm 0,6$  мм, висота тіла щелепи з  $3,48 \pm 0,04$  мм до  $3,86 \pm 0,2$  мм, а висота альвеолярного відростка з  $2,21 \pm 0,08$  мм до  $2,58 \pm 0,4$  мм. Вимірювання та порівняння висоти різця нижньої щелепи також продемонстрували недостовірне зростання показника з  $1,03 \pm 0,07$  мм (контроль) до  $1,11 \pm 0,06$  мм групи ізольованого впливу хлоридом кадмію.

Гістологічні дослідження кісткової тканини нижньої щелепи проводили відповідно до завдань і мети експериментальної роботи. В області головки нижньої щелепи досліджувалась також субхондральна кісткова тканина та результат змін в її структурі при впливі хлоридом кадмію. В нормі (контроль) субхондральна кісткова тканина виросткової суглобової поверхні головки нижньої щелепи представлена кістковими трабекулами, які формували петлясту мережу. Зустрічаються ділянки з поодинокими кістковими трабекулами, між якими знаходились розширені міжтрабекулярні простори заповнені червоним кістковим мозком (рис. 1).



**Рис. 1.** Зріз головки нижньої щелепи щура групи контролю на 20-ту добу експерименту. Трабекули кісткової тканини з судинами та червоний кістковий мозок. Забарвлення гемат оксилін-еозином. Цифрове фот о. Зб. 10 x 40.

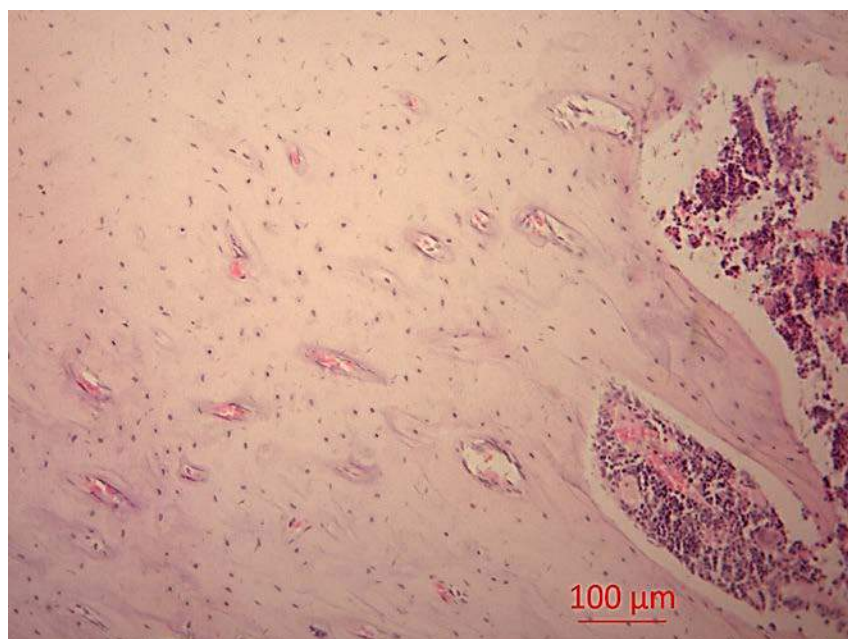
Довготривалий вплив хлоридом кадмію призводив до змін в структурі кісткових трабекул, що віддзеркалювали порушення в організації міжклітинної речовини та клітин. На 30-ту добу експерименту визначались



окремі кісткові трабекули, які мали мікротріщини та невеликі осередки гомогенізації матриксу. Нами також виявлялись на зрізах кісткової тканини поодинокі порожні лакуни або лакуни з пікнотичними остеоцитами. Вже з 14-тої доби експерименту відзначалось підвищення ангиогенезу кісткової тканини. Також на всіх термінах дослідження кісткової тканини в групах кадмієвого впливу визначався набряк остеоцитів. На 20-тій добі експерименту виявляються малочисельні порожнини резорбції та поля безклітинної компакти з нерівномірною мінералізацією речовини.

Таким чином при впливі хлоридом кадмію відстежувалось зниження щільності кісткових трабекул в області субхондральної кістки та виявлялось порушення будови самих кісткових трабекул і набряк остеоцитів на тлі високого рівню кровонаповнення судин.

У порожнинах і комірках кісткової тканини головки нижньої щелепи міститься червоний кістковий мозок, який є джерелом кровотворення і містить гемопоетичні острівці. Строма, як і в головці стегнової кістки складається з кісткових балок та ретикулярної тканини, в якій розташовані власні кровоносні судини та синусоїдні капіляри, що містять гемопоетичні клітини на різних стадіях диференціювання (рис. 2).



**Рис. 2.** Зріз головки нижньої щелепи щура групи контролю на 20-ту добу експерименту. Кісткова тканина з судинами та червоний кістковий мозок з синусоїдами. Забарвлення гематоксилін-еозином. Цифрове фото. Зб. 10 x 10.

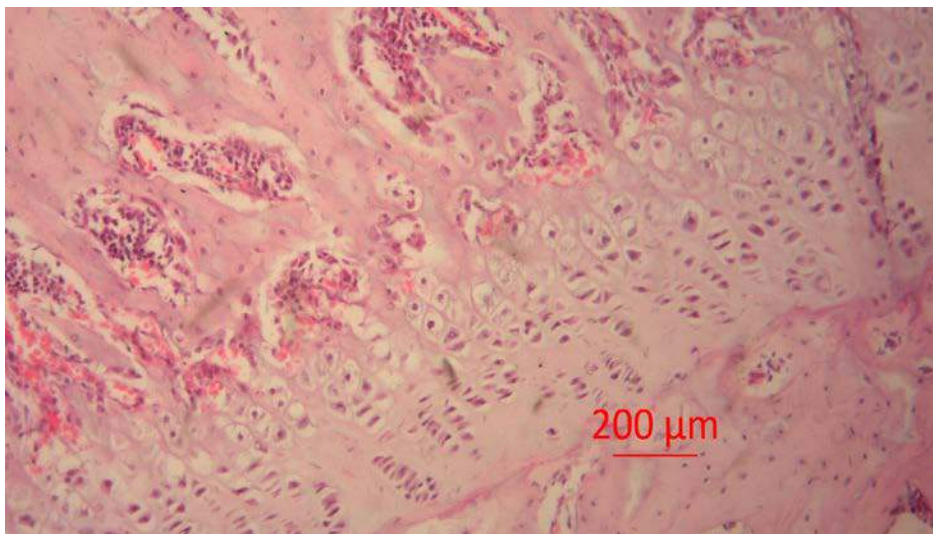
При впливі хлоридом кадмію вже з 20-тої доби експерименту визначались зміни в структурі кісткового мозку в гістологічних зрізах. Високий рівень кровонаповнення внаслідок гіпоксичного стану, який провокує введення кадмію, визначався в розширенні судин, а довготривалий рівень високого кровонаповнення на 30-ту добу призводив до локальних розширень судин,



вони набували звивистої форми та помітними ставали розширення синусоїдів кісткового мозку у дослідних тварин, що підлягали кадмієвій інтоксикації.

Вплив хронічного введення хлориду кадмію визначався і на структурах суглобового хряща. Суглобовий хрящ міцно зростається з кісткою, що підлягає. У проміжній зоні хряща проходять потужні пучки колагенових фібрил, які утворюють складну мережу, переважно орієнтовані майже перпендикулярно до суглобової поверхні і можуть формувати аркади. В результаті переплетення колагенових волокон утворюються лакуни, в яких лежать хондроцити першого та другого типів. Вони продукують колаген, глікопротеїни та протеоглікани, а крім того, здатні до поділу. В результаті їх поділу утворюються колонки та ізогенні групи хондроцитів. В контрольних зразках на всіх термінах дослідження витримується архітектура суглобового хряща, щозберігає зональність та складається з колон утворення та розвитку хондроцитів, формування ізогенних груп. Диферон хондроцитів у вигляді радіальних колон добре визначається на гістологічних зрізах.

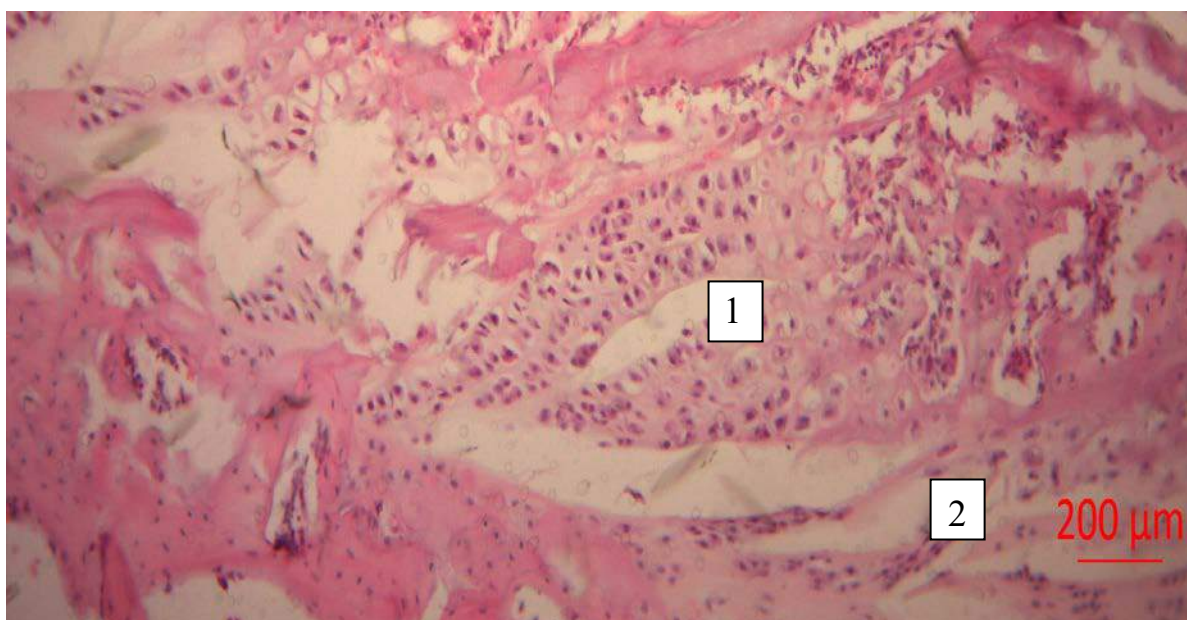
Серед змін структур хрящової тканини відмічались невеликі ділянки без хондроцитів та деструкція поодиноких клітин. Виявлено неоднорідне забарвлення матриксу, що може свідчити про порушення біосинтезу макромолекул. При впливі хлоридом кадмію зустрічались вже на 14-ту та 20-ту добу експерименту ознаки гістоструктурних перетворень хондроцитів з розвитком у них дистрофічних змін. При цьому виявляються численні порожнини резорбції, значні поля безклітинної компакти та нерівномірність осифікації основної речовини. Визначались також зміни архітектури тканини у вигляді вкорочення колон хондроцитів, їх ущільнення та зміни напрямків, часто спостерігались порожні лакуни хрящової тканини (рис. 3).



**Рис. 3.** Зріз головки нижньої щелепи щура групи впливу хлоридом кадмію на 20-ту добу дослідження. Суглобовий хрящ. Дезорганізація колон хондроцитів, порожні лакуни. Забарвлення гематоксилін-еозином. Цифрове фото. Зб. 10 x 10.



Найбільш виразні ознаки змін у порушенні формування геометрії хрящової тканини виявлені у зонах активного росту, яка звужується на 8,34% ( $p \leq 0,05$ ) після місячного експерименту. 30-ти добовий термін впливу призводить до резорбтивних змін у зоні суглобового хряща, що зумовлює розшарування хрящових волокон, їх дезорганізацію та порушення формоутворення хрящової тканини нижньої щелепи під впливом негативної дії на організм солі важкого металу кадмію (рис. 4). Наприкінці експерименту зони порушувалась зональність суглобового хряща, значно звужувалась поверхнева зона та затримувалась диференціація хондробластів, що проявлялась у набряках клітин хряща та зсувах утворення колонок і затримці дозрівання ізогенних клітин. У 42,7% випадків чітко визначалось розшарування колагенових фібрил (рис. 4).



**Рис. 4.** Зріз головки нижньої щелепи щура групи впливу хлоридом кадмію на 30-ту добу дослідження. Суглобовий хрящ. Дезорганізація колон хондроцитів (1) та розшарування хрящової тканини (2). Забарвлення гематоксилін-еозином. Цифрове фото. Зб. 10 x 10.

Таким чином, органометричні та гістоморфометричні показники нижньої щелепи за умов хронічної дії на організм хлориду кадмію засвідчують розвиток глибоких та стійких структурних змін, які характеризуються гальмуванням росту досліджуваних тканин, розвитком резорбтивних процесів у кістковій тканині, зниженням мінералізації, порушенням архітектурної будови суглобового хряща в експерименті на щурах.

#### **Висновки.**

1. Хронічний вплив хлоридом кадмію в дозі 2,0 мг/кг на щурів призводить до збільшення вагових показників нижньої щелепи, що було підтверджено розрахуванням показнику індексу маси нижньої щелепи.



2. Довготривалий вплив хлоридом кадмію призводить до змін в структурі кісткових трабекул нижньої щелепи, що проявлялось у мікротріщинах окремих кісткових трабекул та набряку остеоцитів на тлі підвищення ангиогенезу кісткової тканини. Порушення гістогенезу кісткової тканини визначалось формуванням осередків гомогенізації матриксу, виникненням порожніх лакун або лакун з пікнотичними остеоцитами ділянками резорбції.

3. Зміни в морфологічній будові суглобового хряща головки нижньої щелепи хронічного введення хлориду кадмію визначались у порушенні архітектури радіальних шарів колонок хондроцитів та порушень зональності суглобового хряща. Гістологіні дослідження виявили затримку диференціації хондробластів, набряках клітин хряща та затримці диференціювання ізогенних клітин на тлі розшарування сполучної тканини в експерименті на щурах.

#### **Література:**

1. Про Основні засади (стратегію) державної екологічної політики України на період до 2030 року: Закон України від 28.02.2019 р. // Відом. Верх. Ради. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2697-19>.
2. Калашник О.М. Екологічна безпека як складова державної політики України: понятійно-термінологічний аспект / О.М. Калашник// Демократичне врядування. - 2018. - Вип. 21.
3. Landrigan PJ, Fuller R. Pollution, health and development: the need for a new paradigm. Rev Environ Health. 2016;31(1):121-4. doi: 10.1515/reveh-2015-0070.
4. 7. Siddique HMA, Kiani AK. Industrial pollution and human health: evidence from middle-income countries. Environ Sci Pollut Res Int. 2020;27(11):12439-12448. doi: 10.1007/s11356-020-07657-z.
5. 8. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu NN, Baldé AB et al. The Lancet Commission on pollution and health. Lancet. 2018;391(10119):462-512. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32345-0.
6. 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;325:31-35. doi: 10.1016/j.jhazmat.2016.11.069.
7. 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.
8. Xiao W, Ye X, Zhang Q, Chen D, Hu J, Gao N. Evaluation of cadmium transfer from soil to leafy vegetables: Influencing factors, transfer models, and indication of soil threshold contents. Ecotoxicol Environ Saf. 2018;164:355-362. doi: 10.1016/j.ecoenv.2018.08.041.
9. Zhang W, Liu Y, Liu Y, Liang B, Zhou H, Li Y, Zhang Y, Huang J, Yu C, Chen K. An Assessment of Dietary Exposure to Cadmium in Residents of Guangzhou, China. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(3):556. doi: 10.3390/ijerph15030556.
10. Нефьодов О.О. Визначення впливу кадмію на показники ембріогенезу при ізольованому введенні та в комбінації з цитратами селену та германію / О.О. Нефьодов, Д.В. Білишко, К.А. Кушнар'ова, О.С. Шевченко, В.Ф. Шаторна, О.І. Кефелі-Яновська, О.Г. Козловська // Медичні перспективи. - 2020. - Т. 25, № 1. - С. 24-31.





11. Нефьодова О.О. Вплив низьких доз кадмію цитрату на кардіогенез ембріонів щурів / О.О. Нефьодова, Г.А. Єрошенко, І.П. Задесенець, В.Ф. Шаторна, О.О. Нефьодов, О.В. Кузнецова // Світ медицини та біології. – 2019. - №1 (67). – С. 166 – 170. (Web of science)
12. Nefodova O.O. Cardiogenesis changes under the impact of cadmium chloride in rat embryogenesis / O.O. Nefodova, V.F. Shatorna, O.I. Galperin, O.O. Nefodov, G.A. Yeroshenko, I.V. Tverdokhlib, V.I. Harets // Світ медицини та біології. – 2019. - №3 (69). – С. 209 – 213.
13. Shatorna V. F. Search of new bioantagonists of embryotoxicity of cadmium chloride in a chronic experiment on rats / Shatorna V. F., Kononova I. I., Garets V. I., Nefodova O. O., Lomyha L. L. // Вісник проблем біології і медицини – 2023 – Вип. 1 (168). - С. 92-96.
14. Satarug S, Haswell-Elkins MR, Moore MR. Safe levels of cadmium intake to prevent renal toxicity in human subjects. *Br J Nutr.* 2000;84(6):791-802.
15. Satarug S, Gobe G, Vesey D, Phelps KR. Cadmium and Lead Exposure, Nephrotoxicity, and Mortality. *Toxics.* 2020;8(4):86. doi: 10.3390/toxics8040086.
16. Доклінічні дослідження лікарських засобів; за ред. А. В. Стефанова. Київ: Авіценна, 2001 - 528 с.
17. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Гришук МІ. Методики морфологічних досліджень. Вінниця: Нова книга; 2016. 328 с.

#### References:

1. Pro Osnovni zasady (stratehiyu) derzhavnoyi ekolohichnoyi polityky Ukrayiny na period do 2030 roku: Zakon Ukrayiny vid 28.02.2019 [On the Basic principles (strategy) of the state environmental policy of Ukraine for the period until 2030: Law of Ukraine dated February 28, 2019.] (n.d.). *zakon.rada.gov.ua* Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2697-19>. [in Ukrainian]
2. Kalashnyk O.M. (2018) Ekolohichna bezpeka yak skladova derzhavnoyi polityky Ukrayiny: ponyatiyno-terminolohichnyy aspekt [Ecological safety as a component of the state policy of Ukraine: conceptual and terminological aspect]. *Democratic governance.* 21, 26-32. [in Ukrainian]
3. Landrigan PJ, Fuller R. (2016) Pollution, health and development: the need for a new paradigm. *Rev Environ Health.* 31(1),121-4. [in English]
4. Siddique HMA, Kiani AK. (2020) Industrial pollution and human health: evidence from middle-income countries. *Environ Sci Pollut Res Int.* 27(11),12439-12448. [in English]
5. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu NN. (2018) The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet.* 391(10119),462-512. [in English]
6. Pinto E, Cruz M, Ramos P, Santos A, Almeida A. (2017) Metals transfer from tobacco to cigarette smoke: Evidences in smokers' lung tissue. *J Hazard Mater.* 325,31-35. [in English]
7. Janaydeh M, Ismail A, Zulkifli SZ, Omar H. (2019) Toxic heavy metal (Pb and Cd) content in tobacco cigarette brands in Selangor state, Peninsular Malaysia. *Environ Monit Assess.* 191(10),637. [in English]
8. Xiao W, Ye X, Zhang Q, Chen D, Hu J, Gao N. (2018) Evaluation of cadmium transfer from soil to leafy vegetables: Influencing factors, transfer models, and indication of soil threshold contents. *Ecotoxicol Environ Saf.* 164,355-362. [in English]
9. Zhang W, Liu Y, Liu Y, Liang B, Zhou H, Li Y. (2018) An Assessment of Dietary Exposure to Cadmium in Residents of Guangzhou, China. *Int J Environ Res Public Health.* 15(3),556. [in English]
10. Nefodov O.O., Bilyshko D.V., Kushnaryova K.A., Shevchenko O.S., Shatorna V.F. (2020). Vyznachennya vplyvu kadmiyu na pokaznyky embriohenezu pry izol'ovanomu vvedenni ta v kombinatsiyi z tsytratamy selenu ta hermaniyu [Determination of the effect of cadmium on embryogenesis indicators when administered alone and in combination with selenium and germanium citrates]. *Medical perspectives,* 25(1), 24-31. [in Ukrainian]



11. Nefodova OO, Shatorna VF, Galperin OI, Nefodov OO, Yeroshenko GA, Tverdokhlib IV. (2019) Cardiogenesis changes under the impact of cadmium chloride in rat embryogenesis. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 3(69), 209 – 213. [in English]
12. Nefodova OO, Yeroshenko GA, Zadesenets IP, Shatorna VF, Nefodov OO, Kuznetsova OV. (2019) Vplyv nyz'kykh doz kadmiyu tsytratu na kardiohenez embrioniv shchuriv [Effect of low doses of cadmium citrate on the cardiogenesis of rat embryos]. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 1(67), 166 - 170. [in Ukrainian]
13. Shatorna VF, Kononova II, Garets VI, Nefodova O.O, Lomyha LL. (2023) Search of new bioantagonists of embryotoxicity of cadmium chloride in a chronic experiment on rats. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 1(168), 92-96. [in English]
14. Satarug S, Haswell-Elkins MR, Moore MR. (2000) Safe levels of cadmium intake to prevent renal toxicity in human subjects. *Br J Nutr*. 84(6),791-802. [in English]
15. Satarug S, C Gobe G, A Vesey D, Phelps KR. (2020) Cadmium and Lead Exposure, Nephrotoxicity, and Mortality. *Toxics*. 8(4),86. [in English]
16. Stefanov, A.V. (Eds.) (2001). Preclinical studies of medicines. Kyiv: Avicenna. [in Ukrainian]
17. Bagrii MM, Dibrova VA, Popadinets OG, Hryshchuk MI. (2016) *Metodyky morfolohichnykh doslidzhen` [Methods of morphological research]*. Vinnytsya: Nova knyha. [in Ukrainian]

