

УДК 618.2/.3-092.9:546.81:612.014.46:547.1'147

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-3\(37\)-1445-1456](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-3(37)-1445-1456)

Онул Наталія Михайлівна доктор медичних наук, професор, професор кафедри гігієни, екології та охорони праці, Дніпровський державний медичний університет, м вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, <https://orcid.org/0000-0002-4968-3469>

Головкова Тетяна Аркадіївна кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри гігієни, екології та охорони праці, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, <https://orcid.org/0000-0002-0379-3398>.

Шаторна Віра Федорівна доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, <https://orcid.org/0000-0002-5853-9864>

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ІЗОЛЬОВАНОГО ВПЛИВУ СВИНЦЮ ТА У КОМБІНАЦІЇ ЗІ СПОЛУКАМИ ЦИНКУ НА ОРГАНІЗМ ВАГІТНИХ САМИЦЬ ЩУРА

Анотація. На сьогоднішній день проблема хімічного забруднення довкілля та внутрішнього середовища організму залишається надзвичайно важливою та потребує нових науково-обґрунтованих підходів щодо її вирішення. При цьому провідне місце серед усіх антропогенних забруднювачів посідають важкі метали, в першу чергу – свинець, який вирізняється високою токсичністю, здатністю до біокумуляції та повільного виведення з організму. Метою дослідження було визначити особливості ізольованої та комбінованої дії свинцю і цинку на організм самиць щурів під час вагітності в умовах експерименту. Самиць щурів з датованим терміном вагітності розподілили на 6 груп, 5 з яких дослідні (по 8-9 самиць у кожній групі), яким за допомогою внутрішньошлункового зонду щоденно з 1 по 19 день вагітності вводили препарати ізольовано та в комбінації. Щурам контрольної групи у ці ж строки вводили дистильовану воду, яку використовували при приготуванні агенту впливу. У результаті досліджень встановлено, що ацетат свинцю у дозі 0,05 мг/кг зумовлює порушення фізіологічного перебігу вагітності та негативно впливає на організм вагітної самиці щура, а також обумовлює порушення плацентогенезу. Введення органічних і неорганічних сполук цинку зменшує токсичні прояви свинцю. Тип комбінованої дії свинцю та цинку за умови їх впливу на організм вагітної

самиці щура у відносно низьких концентраціях, які не перевищують поріг загальнотоксичної дії, характеризується як антагоністичний практично для усіх досліджуваних фізіологічних, морфометричних та гістоморфометричних параметрів ($K_{\text{кд}}=0,34-0,64$). Вищезазначене свідчить про біопротекторну дію сполук цинку за умови корекції свинцевої інтоксикації, більш виражену при використанні органічної форми мікроелементу.

Ключові слова: важкі метали, свинець, цинк, експеримент, вплив, щури, внутрішні органи, статева система, плацентогенез, морфометричні показники, корекція.

Onul Nataliia Mykhailivna Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of Department of Hygiene, Ecology and Occupational Safety, Dnipro State Medical University, Volodymyr Vernadskyi St., 9, Dnipro, 49044, <https://orcid.org/0000-0002-4968-3469>

Holovkova Tetyana Arkadiivna Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of Department of Hygiene, Ecology and Occupational Safety, Dnipro State Medical University, Volodymyr Vernadskyi St., 9, Dnipro, <https://orcid.org/0000-0002-0379-3398>.

Shatorna Vira Fedorivna Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Department of Medical Biology, Pharmacognosy, Botany and Histology, Dnipro State Medical University, Volodymyr Vernadskyi St., 9, Dnipro, 49044, <https://orcid.org/0000-0002-5853-9864>

EXPERIMENTAL STUDIES OF THE ISOLATED INFLUENCE OF LEAD AND IN COMBINATION WITH ZINC COMPOUNDS ON THE ORGANISM OF PREGNANT FEMALE RATS

Abstract. Today, the problem of chemical pollution of the environment and the human body remains extremely important and requires new scientifically based approaches to its solution. At the same time, the leading place among all anthropogenic pollutants is occupied by heavy metals, first of all - lead, which is characterized by high toxicity, ability to bioaccumulate and slow elimination from the body. The purpose of the study was to determine the features of the isolated and combined influence of lead and zinc on the body of female rats during pregnancy in experimental conditions. Female rats with established gestational age were divided into 6 groups, 5 of which were experimental (8-9 females in each group), which were administered lead and zinc compounds separately and in combination daily from the 1st to the 19th day of pregnancy using an intragastric tube. At the same time, the rats of the control group were injected with distilled water, which was used in the preparation of the exposure agent. As a result of the research, it was established that

lead acetate in a dose of 0.05 mg/kg causes a violation of the physiological course of pregnancy and negatively affects the body of a pregnant female rat, as well as causes a violation of placentogenesis. The introduction of organic and inorganic zinc compounds reduces the toxic manifestations of lead. The type of combined action of lead and zinc, under the conditions of their influence on the body of a pregnant female rat in relatively low concentrations that do not exceed the threshold of general toxic action, is characterized as antagonistic for almost all studied physiological, morphometric and histomorphometric parameters ($K_{ca}=0.34-0.64$). This indicates the bioprotective effect of zinc compounds under the condition of correction of lead intoxication, which is more pronounced when using the organic form of the trace element.

Keywords: heavy metals, lead, zinc, experiment, influence, rats, internal organs, reproductive system, placentogenesis, morphometric indicators, correction.

Постановка проблеми. Інтенсивний розвиток різних галузей промислового виробництва, засобів пересування призводить до значного забруднення навколишнього середовища [3, 13]. Систематичне надходження контамінантів у суміжні життєзабезпечуючі середовища – повітря, воду, рослинні та тваринні харчові продукти за прямими й опосередкованими міграційними ланцюгами, створює комплексний і комбінований їх вплив на організм [4, 5]. При цьому слід зазначити, що саме хімічний чинник, з однієї сторони, є найменш вивченим у цьому відношенні, з іншої – представляє найбільш істотну та суттєво зростаючу екологічну загрозу для здоров'я людини. Особливо актуальним є забруднення важкими металами і металоїдами всіх без винятку об'єктів навколишнього середовища, що є потенційною проблемою через зростання ризиків для здоров'я людини [3, 11, 13].

Серед усіх важких металів одним з найбільш поширених і небезпечних є свинець. Як зазначено в роботі [2], не існує безпечної дози впливу свинцю і навіть низькі його концентрації мають токсичну дію як на тварин, так і на людей. Крім того, тривалий вплив свинцю може спричинити неврологічні, гематологічні, серцево-судинні, шлунково-кишкові, імунологічні розлади та розлади фертильності, що доведено у епідеміологічних та експериментальних дослідженнях [4, 5, 8, 11]. Після надходження до організму свинець транспортується до більшості органів тіла, особливо до печінки, нирок, мозку, репродуктивних органів і, нарешті, накопичується в кістках впродовж життя [7].

Важкі метали також розглядаються як мікроелементи через їх присутність у слідових концентраціях у різних екологічних матрицях [6, 10]. Важкі метали, які відносяться до есенціальних мікроелементів, виконують біохімічні та фізіологічні функції в рослинах, тваринах та організмі людини [9]. Вони є важливими складовими низки ключових ферментів і відіграють значну роль у різних окислювально-відновних реакціях. Серед есенціальних

мікроелементів особливе місце займає цинк, який присутній у всіх клітинах організму та бере участь у різних метаболічних процесах у складі активних центрів понад 200 ферментів [4, 6]. При цьому цинк відіграє важливу роль в якості біоантагоністу свинцю, що може використовуватись для зниження наслідків токсичної дії останнього на організм [13].

Аналіз останніх досліджень і публікацій.

На сьогоднішній день питання експериментального вивчення впливу важких металів при введенні в організм під час вагітності висвітлені у публікаціях вітчизняних та зарубіжних вчених - Трахтенберг І.М. та ін., 2013; Білецька Е.М. та ін., 2018; Unsal V. et al., 2020; Mitra S. et al., 2022. У той же час експериментальних робіт, присвячених вивченню впливу низьких концентрацій свинцю на організм вкрай мало [7, 8], питання морфології та патогенезу такого впливу на організм тварин під час вагітності у цілому та окремі органи, на плацентогенез все ще залишаються маловивченими, як і питання ізольованої та комбінованої дії різних металів та порівняльні аспекти біопротекторної дії есенціальних мікроелементів за умови впливу низьких доз свинцю. Між тим, ці знання можуть слугувати теоретичним підґрунтям для розробки практичних заходів щодо захисту внутрішньоутробного розвитку плоду та материнського організму від негативного впливу свинцю.

Мета статті. Визначити особливості ізольованої та комбінованої дії свинцю і цинку на організм самиць щурів під час вагітності в умовах експерименту.

Виклад основного матеріалу. Експериментальні дослідження проведені на самицях щурів лінії Wistar. Після 12-денного карантину 60 тварин зі стійким ритмом естрального циклу віком 3-3,5 міс. з масою тіла 170-200 г в стадії проеструс і еструс парували з інтактними самцями за схемою 2:1. Досліди здійснювали з дотриманням вимог Європейської конвенції [3]. Тварин утримували в оптимальних умовах віварію на стандартному раціоні із вільним доступом до води та їжі відповідно до існуючих вимог [12].

В експериментальних моделях використовували розчини ацетату свинцю, хлориду цинку та цитрату цинку. В умовах підгострого експерименту був змодельований ізольований вплив ацетату свинцю, хлориду цинку та цитрату цинку, комбінований вплив бінарних систем «ацетат свинцю – хлорид цинку» та «ацетат свинцю – цитрат цинку», який віддзеркалив реальне їх співвідношення у системі життєдіяльності населення промислово розвинутої території [11].

Відбір самиць щурів до контрольної та дослідних груп проводився у довільному порядку з формуванням однорідних за масою груп. Самиць щурів з датованим терміном вагітності розподілили на 6 груп, 5 з яких дослідні (по 8-9 самиць у кожній групі), яким за допомогою внутрішньошлункового зонду щоденно з 1 по 19 день вагітності вводили препарати ізольовано (1 група – ацетат свинцю у дозі 0,05 мг/кг (Pb_a), 2 група – хлорид цинку у дозі 1,5 мг/кг

(Zn_x), 3 група – цитрат цинку у дозі 1,5 мг/кг ($Zn_{ц}$) та в комбінації (4 група – ацетат свинцю та хлорид цинку (Pb_a+Zn_x), 5 група – ацетат свинцю та цитрат цинку ($Pb_a+Zn_{ц}$)). Щурам контрольної групи (6 група (К)) у ці ж строки вводили дистильовану воду, яку використовували при приготуванні агенту впливу. Для максимального наближення експерименту до природних умов обрано пероральний шлях введення за допомогою внутрішньошлункового зонду, згідно з методичними рекомендаціями з вивчення токсичності металів.

Вплив свинцю і цинку на організм самиці щура оцінювали за комплексом фізіологічних, макроскопічних, морфометричних та мікроскопічних досліджень, що дозволило встановити патоморфологічні особливості їх ізольованої та комбінованої дії на перебіг вагітності, а також виявити залежність від хімічної форми металу. Під час введення препарату реєстрували загальний стан і поведінку самок, масу та розміри тіла, ректальну температуру, масометричні параметри внутрішніх органів самиць та визначали показники розвитку фетоплацентарного комплексу. Гістологічні та гістоморфометричні дослідження проведені з використанням мікроскопу «Leika CM-E» (USA), об'єктивами $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$.

Комбіновану дію бінарних сумішей свинець-цинк (групи №4 та №5) оцінювали за коефіцієнтом комбінованої дії ($K_{кл}$): $E_k >, =, < \sum E_{i(1)}$, де: E_k – комбінаційний ефект; E_i – ефект індивідуальної дії i -ої з n речовин. Типи комбінованої дії за токсичністю визначали згідно з класифікацією Левелазарева [14]. При $K_{кл}=1$ комбінована дія оцінювалась як адитивна (сумація), при $K_{кл}>1$ – як потенціювання впливу (синергізм), при $K_{кл}<1$ – як ефект менше адитивного (антагонізм). Кратність ослаблення (посилення) комбінованого ефекту дії бінарних сумішей металів оцінювали за коефіцієнтом зміни ефекту комбінованої дії ($K_{зе}$) як відношення комбінаційного ефекту впливу суміші металів до ефекту індивідуальної дії i -ої з n речовин у суміші.

Статистична обробка отриманих результатів проведена на персональному комп'ютері з використанням статистичного пакету STATISTICA 6.1 (ліцензійний номер AGAR909E415822FA). Для первинної підготовки таблиць та проміжних розрахунків використовували пакет Microsoft Excel. Для оцінювання достовірності розбіжностей між досліджуваними групами було використано t -критерій Ст'юдента.

У результаті проведених досліджень встановлено, що загальний стан самиць щурів усіх дослідних груп та їх поведінка суттєво не змінювались під час експерименту. Подібна ситуація характерна для іншого інтегрального показника загального стану організму – ректальної температури (табл. 1), яка у тварин усіх експериментальних груп за середніми значеннями коливалась у фізіологічних межах – $37,2 \pm 0,17$ – $38,0 \pm 0,27$ °С. Проте лише у тварин контрольної групи впродовж усього терміну вагітності спостерігалось статистично значуще її зниження на $0,61$ °С – з $37,85 \pm 0,25$ °С до $37,24 \pm 0,16$ °С, що фізіологічно детерміновано змінами гормонального фону. У дослідній групі

№4 даний показник наприкінці вагітності виявився на 0,75 °С вищим ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою та групою №1, що може свідчити про певні пристосувально-компенсаторні метаболічні зміни в організмі самиці під час вагітності.

Слід відмітити динаміку ректальної температури в дослідній групі, яка отримувала цитрат цинку. Вона характеризувалась тенденцією до зниження наприкінці 1-го тижня вагітності з послідуочим підвищенням на 0,74 °С ($p < 0,05$) на 2-му тижні вагітності, зі стабілізацією показника наприкінці вагітності. Порівнюючи отримані дані з динамікою маси тіла вагітних самиць даної дослідної групи за аналогічний період (табл. 2), можна помітити певну суперечність – при максимальному прирості маси за 1-й тиждень вагітності серед усіх досліджуваних груп – 14,63±4,6 г спостерігаються найнижчі показники ректальної температури. Така ситуація, на нашу думку, має цілком логічне пояснення – під впливом цитрату цинку відбувається певна стимуляція приросту маси тіла на початковому періоді, що характеризується більшими енерговитратами, а відтак призводить до зниження температури тіла.

Таблиця 1

**Динаміка ректальної температури тіла вагітних самиць щурів
(M±m)**

№ групи	Ректальна температура, °С			
	початкова	термін вагітності, дні		
		7	14	20
1 (Pb _a)	37,3±0,17	37,3±0,16	37,33±0,19	37,25±0,24
2 (Zn _x)	37,2±0,24	37,5±0,29	37,45±0,32	37,48±0,16
3 (Zn _ц)	37,23±0,31	36,54±0,29	37,28±0,25**	37,26±0,2
4 (Pb _a +Zn _x)	37,5±0,28	37,3±0,41	37,36±0,31	38,0±0,27***
5 (Pb _a +Zn _ц)	37,2±0,17	37,35±0,2	37,23±0,16	37,33±0,20
6 (К)	37,85±0,25	37,69±0,27	37,33±0,28	37,24±0,16*

Примітки: * - $p < 0,05$ порівняно з початковим значенням; ** - $p < 0,05$ порівняно з першим тижнем вагітності; *** - $p < 0,05$ порівняно з контрольною та дослідною групою №1.

Динаміка щотижневого приросту маси тіла інтактних самиць свідчить про його рівномірне збільшення впродовж усього терміну вагітності з поступовим зростанням маси залежно від терміну ($p < 0,05$). При цьому величина приросту маси тіла за останній тиждень вагітності (31,00±5,63 г) практично відповідає сумарному приросту 2-х попередніх тижнів (28,63±4,99 г), що цілком закономірно відображає період інтенсивного органогенезу у плодів, який починається з 9-го дня, збільшення розмірів плацент, а також підготовку організму вагітної самки до пологів [1].

У тварин 1-ї дослідної групи приріст маси тіла був у 1,4 рази ($p < 0,05$) нижчим порівняно з контрольною групою, що може бути зумовлено як

загальнотоксичним впливом свинцю на організм вагітної самки, так і його ембріотоксичністю. Аналогічна ситуація зменшення приросту маси тіла в цій дослідній групі порівняно з контрольною спостерігається в усі періоди вагітності, особливо на 2-му та 3-му тижнях.

Аналіз динаміки краніокаудальних розмірів самиць щурів свідчить про відсутність достовірних змін у самиць експериментальних груп, на відміну від результатів досліджень [1], де виявлено достовірне зниження краніокаудальних розмірів самиць під час вагітності, що може бути зумовлене значно вищою дозою свинцю, яка була використана в зазначеному дослідженні.

Таблиця 2

Динаміка абсолютного приросту маси тіла (г) експериментальних тварин у різні терміни вагітності ($M \pm m$)

№ групи	Термін експерименту, дні (тижні)				
	1-7 (1-й тиждень)	7-14 (2-й тиждень)	14-20 (3-й тиждень)	1-14 (2 тижні)	1-20 (3 тижні)
1 (Pb_a)	12,25±6,32	11,25±6,94	19,75±7,13	23,50±6,32	42,25±6,42*
2 (Zn_x)	9,63±5,82	14,38±7,76	22,88±9,77	24,00±7,62	46,88±8,31
3 (Zn_{II})	14,63±4,60	15,75±4,89	24,13±6,58	30,38±4,98	54,50±6,37
4 (Pb_a+Zn_x)	14,13±5,25	20,63±4,97	22,25±5,89	34,75±5,17	57,0±6,13
5 (Pb_a+Zn_{II})	9,50±4,52	15,50±5,57	26,38±8,85	25,00±5,26	51,38±8,23
6 (К)	13,50±6,03	15,13±5,63	31,00±5,63	28,63±4,99	59,63±6,03

Примітка. * - $p < 0,05$ по відношенню до контролю.

Макроскопічний огляд внутрішніх органів не виявив суттєвих відмінностей у розташуванні, формі та зовнішньому їх вигляді у тварин контрольної та експериментальних груп. У той же час визначення їх маси показало наявність певних особливостей (табл. 3). Так, маса серця та правої нирки у дослідній групі, що отримувала цитрат цинку ізольовано за середніми значеннями виявилась на 15,4 % та 10,5 % вищою порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Звертає на себе увагу той факт, що середня маса печінки у дослідних тварин, які отримували ацетат свинцю ізольовано та у комбінації з хлоридом цинку виявилась на 12,5-23,2 % вищою ($p < 0,05$) порівняно з тваринами контрольної групи, що може бути зумовлено їх токсичним впливом на клітини печінки. У той же час, маса селезінки в групах №2 і №5 була на 17,1-20,3 % нижчою ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю, що певним чином характеризує порушення постачання крові до даного органу. Маса правої нирки в середньому в усіх дослідних групах виявилась на 2-5 г вищою порівняно із масою лівої нирки.

Маса лівого яєчника самиць щурів дослідної групи №1 виявилась на 30,8 % нижчою порівняно із контрольною групою ($p < 0,05$). Сума мас правого та лівого яєчників у інтактних тварин становила $80,13 \pm 4,84$ мг, що на 17,5 % і 14,7 % вище ($p < 0,05$) порівняно з дослідними групами, які отримували ацетат

свинцю ізольовано та у комбінації з хлоридом цинку. Отримані дані свідчать про негативний вплив сполук свинцю на масу яєчників, ступінь якого дещо нівелюється введенням цинку. Комбіноване введення цитрату цинку з ацетатом свинцю призводить до достовірного збільшення маси яєчників на 16 % ($p < 0,01$) порівняно з ізольованим введенням свинцю – $78,75 \pm 2,72$ мг, що вказує на біопротекторну дію цитрату цинку. Порівняння характеру впливу неорганічних та органічних форм металів на масу яєчників виявило достовірну відмінність між масою яєчників у дослідних групах №2 та №3 з вищими на 14,1 % ($p < 0,05$) показниками при введенні цитрату цинку.

Таблиця 3

**Маса внутрішніх органів вагітних самиць шурів
 контрольної та дослідної груп ($M \pm m$)**

Маса внутрішніх органів, г	Номер групи					
	1 (Pba)	2 (Znx)	3 (Zn _n)	4 (Pb _a +Zn _x)	5 (Pb _a +Zn _n)	6 (K)
мозок	1,66±0,04	1,65±0,01	1,64±0,03	1,65±0,03	1,61±0,03	1,68±0,03
серце	0,77±0,02	0,81±0,03	0,90±0,04*	0,86±0,05	0,79±0,04	0,78±0,03
печінка	9,60±0,38*	9,29±0,48	8,75±0,40	10,51±0,89*	8,05±0,37	8,53±0,27
селезінка	1,5±0,13	1,02±0,03*	1,14±0,04	1,16±0,13	0,98±0,04*	1,23±0,09
нирка права	0,78±0,01	0,80±0,03	0,84±0,02*	0,82±0,05	0,80±0,01	0,76±0,03
нирка ліва	0,76±0,02	0,77±0,02	0,79±0,02	0,78±0,04	0,79±0,02	0,74±0,04
яєчник правий	0,039±0,007	0,037±0,007	0,047±0,004	0,037±0,003	0,045±0,003	0,042±0,006
яєчник лівий	0,027±0,002*	0,033±0,003	0,034±0,003	0,031±0,003	0,034±0,002	0,038±0,003

Примітка. * - $p < 0,05$ по відношенню до контролю.

Аналіз масометричних показників розвитку плаценти контрольної та дослідних груп (табл. 4) свідчить, що її середня маса в усіх групах піддослідних тварин коливалася в межах 0,4-0,6 г, що становить 1,4-1,6 % маси вагітних самиць за відсутності достовірних відмінностей. У той же час результати гістологічного дослідження свідчать про зміни товщини і структури різних зон плаценти при збереженні загальної структури органу. Відзначалося збільшення на 28,3 % ($p < 0,05$) товщини лабіринтної зони у групі №1 порівняно з контролем за рахунок розвитку деструктивно-дегенеративних процесів і набряку. При одночасному зниженні на 50,9% ($p < 0,05$) товщини спонгіотрофобласту з розвитком гідропічної дистрофії спонгіотрофобластів, гіперхроматозу і руйнування їх ядер, дегенеративних змін неглікогенних клітин, вогнищ некрозу, крововиливів. В усіх зонах плаценти при комбінованому введенні сполук цинку та ацетату свинцю спостерігалось зниження патологічних змін у плаценті, більш виражене при введенні цитрату цинку.

Тип комбінованої дії свинцю та цинку за умови їх впливу на організм вагітної самиці щура у відносно низьких концентраціях, які не перевищують поріг загальнотоксичної дії, характеризується як антагоністичний (таблиця 5)

практично для усіх досліджуваних фізіологічних, морфометричних та гістоморфометричних параметрів ($K_{\text{кд}}=0,34-0,64$). Виняток складає вплив комбінації вищезазначених металів на динаміку ректальної температури під час вагітності, який характеризується як синергічний ($K_{\text{кд}}=1,52-1,63$). На нашу думку, така ситуація зумовлена активізацією компенсаторних резервів організму вагітної самиці для забезпечення повноцінного формування та розвитку потомства в умовах подвійного навантаження важкими металами, що потребує більше енерговитрат, а, отже, призводить до підвищення показників температури тіла. Проте, оскільки в усіх дослідних групах параметри ректальної температури не виходили за межі фізіологічних величин, даний синергічний вплив бінарної суміші «свинець-цинк» не є критичним та патогенетично значущим.

Таблиця 4

Морфометричні та гістоморфометричні показники зрілості фетоплацентарного комплексу($M \pm m$)

Показники	Групи дослідних тварин					
	1 (Pb _a)	2 (Zn _x)	3 (Zn _н)	4 (Pb _a +Zn _x)	5 (Pb _a +Zn _н)	6 (К)
маса плаценти, г	0,57± 0,02	0,56± 0,03	0,55± 0,05	0,59± 0,02	0,57± 0,01	0,59± 0,02
діаметр плаценти, см	1,44± 0,03	1,53± 0,04	1,49± 0,03	1,58± 0,03***	1,49± 0,03	1,51± 0,04
товщина плаценти, мкм	2867,5± 185,4	2741,2± 205,3	2556,3± 174,3	2529,4± 194,2	2647,4± 185,4	2537,7± 167,1
товщина лабіринтної зони, мкм	2496,4± 203,7*	2234,8± 209,6	1469,5± 186,4	2075,1± 207,6	2127,4± 198,5	1945,7± 184,2
товщина спонгі-трофобласту, мкм	221,8± 52,9**	382,6± 37,8	841,3± 51,2**	279,7± 56,8*	386,6± 49,7	452,6± 48,2
товщина децидуального шару, мкм	149,3± 74,5	123,7± 67,4	245,4± 78,9	174,6± 58,7	133,4± 73,2	139,4± 71,1

Примітки: * - $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; ** - $p < 0,01$ порівняно з контрольною групою; *** - $p < 0,001$ порівняно з дослідною групою №1

Ефект підгострої комбінованої дії свинцю і цинку ослаблений практично за усіма показниками в 1,6-3,0 рази, що свідчить про зниження токсичного впливу свинцю в дозі 0,05 мг/кг на перебіг вагітності й плацентогенез за одночасного введення органічних та неорганічних сполук цинку в дозі 1,5 мг/кг. При цьому відмінностей у впливі різних форм цинку на масометричні параметри плаценти за їх комбінованої дії зі свинцем не виявлено. У той же

час протекторна дія хлориду цинку по відношенню до токсичного впливу свинцю більш виражена при формуванні лабіринтної зони плаценти ($K_{зе}=2,3$), а цитрату цинку – спонгіотрофобластичної і децидуальної зон ($K_{зе}=2,8-3,0$), що співпадає з результатами гістоморфологічного дослідження.

Таблиця 5

**Кількісна оцінка характеру комбінованої дії бінарної суміші
 «свинець-цинк» за показниками перебігу вагітності і
 плацентогенезу**

Параметри	Коефіцієнт комбінованої дії ($K_{кл}$)		Кратність зміни ефекту ($K_{зе}$)	
	Pb_a+Zn_x	$Pb_a+Zn_{ц}$	Pb_a+Zn_x	$Pb_a+Zn_{ц}$
Динаміка маси тіла, г	0,64	0,53	1,6	1,9
Динаміка довжини тіла, см	0,48	0,60	2,1	1,7
Динаміка температури тіла, °C	1,52	1,63	0,7	0,6
Маса плаценти, г	0,52	0,51	1,9	2,0
Діаметр плаценти, см	0,53	0,51	1,9	2,0
Товщина плаценти, мкм	0,45	0,49	2,2	2,1
Товщина лабіринтної зони, мкм	0,44	0,54	2,3	1,9
Товщина спонгіотрофобластичної зони, мкм	0,46	0,36	2,2	2,8
Товщина децидуальної зони, мкм	0,64	0,34	1,6	3,0

Висновки. Ацетат свинцю у дозі 0,05 мг/кг зумовлює порушення фізіологічного перебігу вагітності та негативно впливає на організм вагітної самиці щура, а також обумовлює порушення плацентогенезу. Тип комбінованої дії свинцю та цинку за умови їх впливу на організм вагітної самиці щура у відносно низьких концентраціях характеризується як антагоністичний, що супроводжується зниженням токсичних проявів його дії на організм. Вищезазначене свідчить про біопротекторну дію сполук цинку за умови корекції свинцевої інтоксикації, більш виражену при використанні органічної форми мікроелементу.

Отримані результати свідчать про необхідність подальшого вдосконалення систем і принципів досліджень взаємодії екотоксикантів з організмом в умовах лабораторного експерименту, виявлення природи порушення генеративної функції в цілому, прогнозування і ранньої діагностики її порушень, пошуку раціональних шляхів і систем профілактики, ефективної дезінтоксикації (фармакокорекції), особливо щодо використання природних антагоністів та сорбентів, що є перспективою наших подальших досліджень.

Література:

1. Aprioku J.S., Siminialayi I.M. Maternal lead exposure and pregnancy outcome in Wistar albino rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health Sciences*. 2013;5(10):185-193.
2. Abd El-Fattah B. M. El-Beltagy, Karoline K. Abdelaziz, Amira M.B. Saleh, Hassan I.H. Elsayyad, Reham A. Gahnem. Evaluation of lead toxicity on the retina of pregnant rats and their pups: the possible ameliorative role of pomegranate juice. *Research*. 2022;11:461.
3. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe, Strasburg, 1986. 53 p.
4. Karweina D., Kreuzer-Redmer S., Müller U., et al. The zinc concentration in the diet and the length of the feeding period affect the methylation status of the ZIP4 zinc transporter gene in piglets. *PloS One*. 2015;10(11):e0143098.
5. Machate D.J. Anthropogenic hyperactivity for natural resources increases heavy metals concentrations in the environment: Toxicity of healthy food and cancer risks estimated. *Journal of Trace Elements and Minerals*. 2023;4:100057.
6. Mitra S., Jyoti Chakraborty A., Tareq A.M. et al. Impact of heavy metals on the environment and human health: Novel therapeutic insights to counter the toxicity, *Journal of King Saud University – Science*. 2022;34(3):101865.
7. Rădulescu A., Lundgren S.A. Pharmacokinetic model of lead absorption and calcium competitive dynamics. *Sci. Rep*. 2019;9(1):14225.
8. Rehman K., Fatima F., Waheed I., Akash M.S.H. Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences. *J Cell Biochem*. 2018;119:157–84.
9. Unsal V., Dalkiran T., Cicek M. The role of natural antioxidants against reactive oxygen species produced by cadmium toxicity: a review. *Adv Pharm Bull*. 2020;10:184–202.
10. Білецька Е.М., Онул Н.М., Никоненко В.І. Підприємства чорної металургії як потужне джерело забруднення атмосферного повітря та його гігієнічна оцінка. *Медичні перспективи*. 2018;3:17-22.
11. Головкова Т.А., Білецька Е.М., Онул Н.М., Антонова О.В. Оцінка впливу несприятливих чинників навколишнього середовища на організм вагітних жінок. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2019;2(56): 2-38.
12. Пішак В.П., Висоцька В.Г., Магальяс В.М. та ін. *Лабораторні тварини в медико-біологічних експериментах*. Чернівці: Мед. Університет, 2006. 350 с.
13. Трахтенберг І.М., Чекман І.С., Линник В.О. та ін. Взаємодія мікроелементів: біологічний, медичний і соціальний аспекти. *Вісник національної академії наук України*. 2013;6:11-21.
14. Штабский Б.М., Гжегоцький М.Р. *Профілактична токсикологія та прикладна фізіологія: спільність проблем та шляхи вирішення*. Львів: Наутілус, 2003. 345 с.

References:

1. Aprioku, J.S., Siminialayi, I.M. (2013). *Maternal lead exposure and pregnancy outcome in Wistar albino rats*. *Journal of Toxicology and Environmental Health Sciences* [in English].
2. Abd El-Fattah B. M. El-Beltagy, Karoline K. Abdelaziz, Amira M.B. Saleh, Hassan I.H. Elsayyad, Reham A. Gahnem. (2022). Evaluation of lead toxicity on the retina of pregnant rats and their pups: the possible ameliorative role of pomegranate juice. *Research* [in English].
3. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. (1986). Council of Europe, Strasburg [in English].
4. Karweina, D., Kreuzer-Redmer, S., Müller, U. et al. (2015). *The zinc concentration in the diet and the length of the feeding period affect the methylation status of the ZIP4 zinc transporter gene in piglets*. *PloS One* [in English].
5. Machate, D.J. *Anthropogenic hyperactivity for natural resources increases heavy metals concentrations in the environment: Toxicity of healthy food and cancer risks estimated*. *Journal of Trace Elements and Minerals* [in English].

6. Mitra, S., Jyoti Chakraborty, A., Tareq, A.M. et al. (2022). *Impact of heavy metals on the environment and human health: Novel therapeutic insights to counter the toxicity*. Journal of King Saud University – Science [in English].
7. Rădulescu, A., Lundgren, S.A. (2019). *Pharmacokinetic model of lead absorption and calcium competitive dynamics*. Sci. Rep [in English].
8. Rehman, K., Fatima, F., Waheed, I., Akash, M.S.H. (2018). *Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences*. J Cell Biochem [in English].
9. Unsal, V., Dalkiran, T., Cicek, M. (2020). *The role of natural antioxidants against reactive oxygen species produced by cadmium toxicity: a review*. Adv Pharm Bull [in English].
10. Biletska, E.M., Onul, N.M., Nykonenko, V.I. (2018). *Pidpryemstva chornoj metalurhii yak potuzhne dzherelo zabrudnennia atmosferneho povitria ta yoho hihienichna otsinka [Ferrous metallurgy enterprises as a powerful source of atmospheric air pollution and its hygienic evaluation]*. Medychni perspektyvy [in Ukrainian].
11. Holovkova, T.A., Biletska, E.M., Onul, N.M., Antonova, O.V. (2019). *Otsinka vplyvu nespriatlyvykh chynnykiv navkolyshnoho seredovyscha na orhanizm vahitnykh zhinok [Assessment of the impact of adverse environmental factors on the body of pregnant women]*. Aktualni problemy transportnoi medytsyny [in Ukrainian].
12. Pishak, V.P., Vysotska, V.H., Mahalias, V.M. et al. (2006). *Laboratorni tvaryny v medyko-biologichnykh eksperymentakh [Laboratory animals in medical and biological experiments]*. Chernivtsi: Med. Universytet [in Ukrainian].
13. Trakhtenberh, I.M., Chekman, I.S., Lynnyk, V.O. et al. (2013). *Vzaiemodiia mikroelementiv: biologichnyi, medychnyi i sotsialnyi aspekty [Interaction of trace elements: biological, medical and social aspects]*. Visnyk Natsionalnoi akademii nauk Ukrainy [in Ukrainian].
14. Shtabskyi, B.M., Hzhohotskyi, M.R. (2003). *Profilaktychna toksykolohiia ta prykladna fiziolohiia: spilnist problem ta shliakhy vyrishennia [Preventive toxicology and applied physiology: common problems and solutions]*. Lviv: Nautilus [in Ukrainian].