

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця

на правах рукопису

ЛОМИГА ЛАРИСА ЛЕОНІДІВНА

УДК: 611.12–053.13:546.48'131:546.461.4:616–091.8–092.9

ДИСЕРТАЦІЯ

**«МОРФОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ІЗОЛЬОВАНОГО ВПЛИВУ ХЛОРИДУ
КАДМІЮ ТА В КОМБІНАЦІЇ З СУКЦИНАТАМИ МЕТАЛІВ НА
ПОКАЗНИКИ ЕМБРІОГЕНЕЗУ ТА РОЗВИТОК СЕРЦЯ ЩУРІВ В
ХРОНІЧНОМУ ЕКСПЕРИМЕНТІ (АНАТОМО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ
ДОСЛІДЖЕННЯ)»**

дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії
галузь знань – 09 «Біологія»,
спеціальність – 091 «Біологія»

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

Науковий керівник – Шаторна Віра Федорівна, доктор біологічних наук,
професор

Дніпро – 2025

АНОТАЦІЯ

Ломига Л.Л. «Морфологічні ефекти ізольованого впливу хлориду кадмію та в комбінації з сукцинатами металів на показники ембріогенезу та розвиток серця щурів у хронічному експерименті (анатомо-експериментальне дослідження)» — кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія».

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, 2025.

Дисертація є завершеною кваліфікаційною науковою роботою, виконаною на сучасному методичному рівні, в якій вирішено актуальне наукове завдання – визначення змін морфогенезу серця та основних показників ембріогенезу за умов хронічного впливу хлориду кадмію при ізольованому введенні та в комбінації з сукцинатами цинку та міді. Дисертаційна робота є фрагментом планової наукової теми Дніпровського державного медичного університету НДР кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології «Біологічні основи морфогенезу органів та тканин під впливом мікроелементів та ультрамікроелементів в експерименті», № держреєстрації 0118U006635, термін виконання 2019-2025.

Експериментальне дослідження проведено на вагітних самицях щурів лінії «Вістар», введення розчинів проводили внутрішньошлунково щоденно з першого дня вагітності впродовж 20-ти діб. Морфологічним матеріалом дослідження стали серця дорослих самиць та ембріони щурів на 13-ту та 20-ту добу експерименту. Застосування гістологічних, морфометричних та статистичних методів дозволило дослідити зміни морфогенезу серця щурів після хронічного впливу хлориду кадмію при ізольованому введенні та в комбінації з сукцинатом цинку або сукцинатом міді. Дослідження і порівняння рівню накопичення кадмію, цинку та міді у серцях та ембріонах проводилось з використанням методу поліелементного аналізу з атомною

емісією на обох термінах, що дозволило виявити динаміку змін накопичення мікроелементів в умовах експерименту.

За результатами поліелементного аналізу порівнювали динаміку змін вмісту кадмію, цинку та міді в серцях вагітних самиць та ембріонах щурів і визначали взаємозв'язок між рівнем накопичення кадмію, міді та цинку та морфологічними змінами структур для виявлення потенційних біоантагоністичних властивостей сукцинатів металів щодо ембріо- та кардіотоксичної дії хлориду кадмію в хронічному експерименті на щурах. Аналіз та порівняння результатів накопичення мікроелементів у ембріонах та серцях вагітних самиць щурів групи впливу хлоридом кадмію та групах комбінованого впливу визначили наявність диселементозу не лише по кількості кадмію, але і зміни рівню накопичення цинку та міді. Ізольоване хронічне введення хлориду кадмію призводить до підвищення рівня його накопичення у серцях самиць у 1,9 разів (13-та доба) і у 2,4 рази (20-та доба) вище за контроль. Рівень накопичення кадмію в ембріонах на 13-ту та 20-ту добу більше як у 9 разів перевищував показники контрольної групи, що свідчить про здатність кадмію долати плацентарний бар'єр та розподілятися в тканинах ембріонів дослідних тварин. Комбіноване введення хлориду кадмію з сукцинатом цинку достовірно знижує рівень накопичення кадмію як серцями вагітних самиць, так і ембріонами, що демонструє біоантагоністичні властивості сукцинату цинку відносно хлориду кадмію при одночасному надходженні. Комбіноване введення хлориду кадмію з сукцинатом міді продемонструвало різноспрямовані ефекти: у серцях вагітних самиць фіксувався найвищий рівень накопичення кадмію як на 13-ту, так і на 20-ту добу експерименту, а у ембріонів рівень кадмію був достовірно нижче групи ізольованого введення.

Хронічне ізольоване введення хлориду кадмію вагітним самицям щурів у дозі 2,0 мг/кг достовірно знижує середню кількість живих ембріонів та викликає тенденцію до зниження їх вагових характеристик, особливо на 20-ту добу експерименту, а також підвищує показники доімплантаційної,

післяімплантаційної та загальної ембріональної смертності як на 13-ту, так і на 20-ту добу експерименту, що підтверджує високий рівень ембріотоксичності хлориду кадмію в досліджуваній дозі та способі введення. Комбіноване введення хлориду кадмію з сукцинатами цинку або міді сприяло зниженню усіх показників ембріотоксичності хлориду кадмію та покращенню репродуктивних показників. Значне зниження доімплантаційної ембріональної смертності спостерігалось у групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом цинку: в даній групі цей показник був нижчим у 2,7 рази у порівнянні з групою ізольованого введення кадмію. Післяімплантаційна смертність на 13-ту добу також достовірно знижувалась у групах комбінованого надходження кадмію з сукцинатами міді та цинку, тоді як на 20-ту добу, хоча й відзначалась тенденція до зниження цього показника, статистично значущих відмінностей виявлено не було. Загальний показник ембріональної смертності, як найбільш інформативний індикатор ембріотоксичної дії, підтвердив високу токсичність кадмію, а також виявив потенційні антагоністичні властивості сукцинатів цинку та міді щодо хлориду кадмію.

Хронічне ізольоване введення хлориду кадмію у дозі 2 мг/кг вагітним самицям щурів спричиняє виражену кардіотоксичну дію, яка проявляється як на ранньому (13-та доба), так і на пізньому (20-та доба) термінах гестації. Це підтверджується достовірним зниженням ваги серця, зменшенням товщини міокарда шлуночків та міжшлуночкової перегородки, наявністю периваскулярного набряку навколо судин серця самиць дослідних тварин. Комбіноване введення хлориду кадмію із сукцинатом цинку суттєво знижувало негативний вплив кадмію на серцеву м'яз вагітних самиць дослідних тварин. Товщина міокарда шлуночків та міжшлуночкової перегородки у груп комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом цинку на 13-ту і 20-ту добу демонструвала тенденцію до відновлення, наближаючись до контрольних значень. Водночас, у групі комбінованого надходження хлориду кадмію з сукцинату міді спостерігались

різнонаправлені ефекти. У самиць щурів середні значення товщини міокарда шлуночків і міжшлуночкової перегородки були подібні або навіть нижчі, ніж у групі ізольованого впливу кадмію, що може свідчити про посилення оксидативного стресу та поглиблення кардіотоксичної дії.

Токсичний вплив кадмію на ембріональний морфогенез серця проявлявся сповільненням розвитку міокарда, що особливо помітно на ранніх стадіях кардіогенезу. На 13-ту добу спостерігалось зниження товщини міокарда шлуночків, кількості сформованих трабекул та наявність залишків кардіогелю у стінках ембріонального серця, що свідчить про активний процес епітеліально-мезенхімальної трансформації клітин ембріонального серця, тоді як у контрольній групі кардіогель був майже повністю редукований, а кількість і щільність сформованих трабекул була вище. Наприкінці кардіогенезу при ізольованому надходженні кадмію та в поєднанні з сукцинатом міді гістологічно визначалась гіпертрофія міокарду, розширення діаметру субепікардіальних судин з високим рівнем кровонаповнення, що є своєрідним маркером гіпоксичного стану ембріона.

Показники ембріональної смертності, спектр змін морфогенезу сердець вагітних самиць щурів, порушення кардіогенезу в ембріонах були прямопропорційними рівню накопичення кадмію тканинами серця вагітних самиць та самими ембріонами. Комбіноване введення хлориду кадмію з сукцинатом міді та сукцинатом цинку зменшують ембріо- та кардіотоксичну дію хлориду кадмію, що свідчить про біоантагоністичний характер взаємодії кадмію та сукцинатів металів у моделях на щурах в хронічному експерименті. Таким чином, поєднання аквананохелатів біогенних металів розкриває перспективний підхід та демонструє великий потенціал у зміні стратегій боротьби з негативним впливом кадмію на організм матері і плода та надає перспективні можливості для подальшої розробки, впровадження та удосконалення ефективних методів профілактики токсичності важких металів.

Проведений порівняльний аналіз довів, що сукцинат цинку та сукцинат міді мають біоантагоністичні властивості щодо токсичності хлориду кадмію по впливу на стан серцево-судинної системи і перебіг ембріогенезу в експерименті на щурах. Сукцинат цинку має більш виражені біоантагоністичні властивості у порівнянні до сукцинату міді за дослідженими параметрами при використанні заявленої дози та способі введення в експериментальних умовах.

Наукова новизна. Вперше проведені експериментальні дослідження з хронічного комбінованого впливу хлориду кадмію з сукцинатами металів на серцево-судинну систему вагітних самоць щура та опосередковано на ембріогенез щура та виявлено спектр змін в масометричних показниках та морфологічні зміни в серці. Отримано нові анатомо-експериментальні дані ступеню кардіотоксичності хлориду кадмію, рівень його накопичення, зміна балансу мікроелементів в серці щурів за умов ізольованого хронічного впливу. Вперше доведено, що комбіноване введення сукцинату цинку з кадмієм знижують рівень накопичення кадмію міокардом серця щура, регулює біохімічні показники в крові дослідних тварин та відновлює гістологічні структури міокарда.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані дані є підґрунтям для подальшого дослідження впливу сукцинатів цинку та міді як речовин з біоантагоністичними властивостями по відношенню до хлориду кадмію для можливих розробок лікувальних та профілактичних засобів, що можуть зменшувати негативний токсичний ефект солей важких металів на морфо-функціональний стан серцево-судинної системи людей, що мешкають у техногенно-забруднених регіонах або працюють у екологічно несприятливому середовищі.

Ключові слова: щури, експеримент, важкі метали, серце, ембріон, міокард, кардіогенез, кадмій, цинк, мідь, морфометрія, накопичення.

ANNOTATION

Lomyha L.L. “Morphological effects of isolated exposure to cadmium chloride and in combination with metal succinates on embryogenesis indicators and heart development in rats in a chronic experiment (anatomical and experimental study)” — qualifying scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 09 “Biology” in the specialty 091 “Biology”.

Dnipro State Medical University, Dnipro, 2025.

The dissertation is a completed qualifying scientific work, performed at a modern methodological level, in which the current scientific task is solved – determining changes in heart morphogenesis and the main indicators of embryogenesis under conditions of chronic exposure to cadmium chloride with isolated administration and in combination with zinc and copper succinates. The dissertation work is a fragment of the planned scientific topic of the Dnipro State Medical University, Department of Medical Biology, Pharmacognosy, Botany and Histology “Biological foundations of morphogenesis of organs and tissues under the influence of microelements and ultramicroelements in the experiment”, state registration number 0118U006635, implementation period 2019-2025.

The experimental study was conducted on pregnant female rats of the “Wistar” line, the solutions were administered intragastrically daily from the first day of pregnancy for 20 days. The morphological material for the study was the hearts of adult female rats and embryos on the 13th and 20th days of the experiment. The use of histological, morphometric and statistical methods allowed us to investigate changes in the morphogenesis of the rat heart after chronic exposure to cadmium chloride when administered isolated and in combination with zinc succinate or copper succinate. The study and comparison of the level of accumulation of cadmium, zinc and copper in hearts and embryos was carried out using the method of multi-element analysis with atomic emission at both terms,

which allowed to reveal the dynamics of changes in the accumulation of trace elements under experimental conditions.

According to the results of multi-element analysis, the dynamics of changes in the content of cadmium, zinc and copper in the hearts of pregnant female rats and embryos were compared and the relationship between the level of accumulation of cadmium, copper and zinc and morphological changes in structures was determined to identify potential bioantagonistic properties of metal succinates in relation to the embryo- and cardiotoxic effects of cadmium chloride in a chronic experiment on rats. Analysis and comparison of the results of the accumulation of trace elements in the embryos and hearts of pregnant female rats in the cadmium chloride exposure group and the combined exposure groups determined the presence of diselementosis not only in terms of the amount of cadmium, but also changes in the level of zinc and copper accumulation. Isolated chronic administration of cadmium chloride leads to an increase in the level of its accumulation in the hearts of females 1.9 times (day 13) and 2.4 times (day 20) higher than in the control. The level of cadmium accumulation in embryos on the 13th and 20th days exceeded the indicators of the control group by more than 9 times, which indicates the ability of cadmium to overcome the placental barrier and be distributed in the tissues of the embryos of experimental animals. Combined administration of cadmium chloride with zinc succinate significantly reduces the level of cadmium accumulation in both: embryos and the hearts of pregnant females, which demonstrates the bioantagonistic properties of zinc succinate relative to cadmium chloride when administered simultaneously. Combined administration of cadmium chloride with copper succinate demonstrated mixed effects: in the hearts of pregnant females, the highest level of cadmium accumulation was recorded on both the 13th and 20th days of the experiment, and in embryos, the level of cadmium was significantly lower than in the group of isolated administration.

Chronic isolated administration of cadmium chloride to pregnant female rats at a dose of 2.0 mg/kg significantly reduces the average number of live embryos

and causes a tendency to reduce their weight characteristics, especially on the 20th day of the experiment, and also increases the indicators of pre-implantation, post-implantation and total embryonic mortality on both the 13th and 20th days of the experiment, which confirms the high level of embryotoxicity of cadmium chloride in the studied dose and method of administration. Combined administration of cadmium chloride with zinc or copper succinates contributed to a decrease in all indicators of embryotoxicity of cadmium chloride and an improvement in reproductive indicators. A significant decrease in preimplantation embryonic mortality was observed in the group of combined administration of cadmium with zinc succinate: in this group this indicator was 2.7 times lower compared to the group of isolated administration of cadmium. Postimplantation mortality on the 13th day also significantly decreased in the groups of combined administration of cadmium with copper and zinc succinates, while on the 20th day, although there was a tendency to decrease this indicator, no statistically significant differences were found. The total indicator of embryonic mortality, as the most informative indicator of embryotoxic action, confirmed the high toxicity of cadmium, and also revealed the potential antagonistic properties of zinc and copper succinates with respect to cadmium chloride.

Chronic isolated administration of cadmium chloride at a dose of 2 mg/kg to pregnant female rats causes a pronounced cardiotoxic effect, which is manifested both in the early (13th day) and late (20th day) terms of gestation. This is confirmed by a significant decrease in heart weight, a decrease in the thickness of the ventricular myocardium and interventricular septum, and the presence of perivascular edema around the heart vessels of female experimental animals. Combined administration of cadmium chloride with zinc succinate significantly reduced the negative effect of cadmium on the heart muscle of pregnant female experimental animals. The thickness of the ventricular myocardium and interventricular septum in the groups of combined administration of cadmium chloride with zinc succinate on the 13th and 20th days showed a tendency to recovery, approaching control values. At the same time, in the group of combined

intake of cadmium chloride and copper succinate, multidirectional effects were observed. In female rats, the average values of the thickness of the ventricular myocardium and the interventricular septum were similar or even lower than in the group of isolated exposure to cadmium, which may indicate increased oxidative stress and a deepening of the cardiotoxic effect.

The toxic effect of cadmium on embryonic heart morphogenesis was manifested by a slowdown in myocardial development, which is especially noticeable in the early stages of cardiogenesis. On the 13th day, a decrease in the thickness of the ventricular myocardium, the number of formed trabeculae and the presence of cardiogel residues in the walls of the embryonic heart were observed, which indicates an active process of epithelial-mesenchymal transformation of embryonic heart cells, while in the control group the cardiogel was almost completely reduced, and the number and density of formed trabeculae was higher. At the end of cardiogenesis, with isolated cadmium intake and in combination with copper succinate, myocardial hypertrophy, expansion of the diameter of subepicardial vessels with a high level of blood filling, which is a kind of marker of the hypoxic state of the embryo, was histologically determined.

Embryonic mortality rates, the spectrum of changes in the morphogenesis of the hearts of pregnant female rats, and disorders of cardiogenesis in embryos were directly proportional to the level of cadmium accumulation in the heart tissues of pregnant females and the embryos themselves. Combined administration of cadmium chloride with copper succinate and zinc succinate reduces the embryo- and cardiotoxic effect of cadmium chloride, which indicates the bioantagonistic nature of the interaction of cadmium and metal succinates in rat models in a chronic experiment. Thus, the combination of aquananochelates of biogenic metals reveals a promising approach and demonstrates great potential in changing strategies for combating the negative impact of cadmium on the mother and fetus and provides promising opportunities for further development, implementation and improvement of effective methods for the prevention of heavy metal toxicity.

The comparative analysis proved that zinc succinate and copper succinate have bioantagonistic properties in relation to the toxicity of cadmium chloride in terms of its effect on the state of the cardiovascular system and the course of embryogenesis in an experiment on rats. Zinc succinate has more pronounced bioantagonistic properties compared to copper succinate according to the studied parameters when using the declared dose and method of administration in experimental conditions.

Scientific novelty. For the first time, experimental studies were conducted on the chronic combined effect of cadmium chloride with metal succinates on the cardiovascular system of pregnant female rats and indirectly on rat embryogenesis, and a spectrum of changes in massometric parameters and morphological changes in the heart were revealed. New anatomical and experimental data on the degree of cardiotoxicity of cadmium chloride, the level of its accumulation, and changes in the balance of trace elements in the heart of rats under conditions of isolated chronic exposure were obtained. It has been proven for the first time that the combined administration of zinc succinate with cadmium reduces the level of cadmium accumulation by the rat myocardium, regulates biochemical parameters in the blood of experimental animals and restores the histological structures of the myocardium.

Practical significance of the results obtained. The obtained data are the basis for further research into the effect of zinc and copper succinates as substances with bioantagonistic properties in relation to cadmium chloride for the possible development of therapeutic and prophylactic agents that can reduce the negative toxic effect of heavy metal salts on the morpho-functional state of the cardiovascular system of people living in technogenically polluted regions or working in an environmentally unfavorable environment.

Keywords: rats, experiment, heavy metals, heart, embryo, myocardium, cardiogenesis, cadmium, zinc, copper, morphometry, accumulation.

Список публікацій за темою дисертації

1. Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. «Вплив сполук кадмію на стан серцево-судинної системи (літературний огляд)». Вісник проблем біології і медицини. Полтава, 2022. Вип.2, том 1(164). С.84-88. (*Особистий внесок – аналіз наукової літератури, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті*). DOI: <http://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-79-88>
2. Shatorna V.F, Lomyha L.L. Changes in embryotoxicity indicators of cadmium chloride in a chronic experiment in rats. Вісник проблем біології і медицини. Полтава, 2023. №2(169). С.397-401. (*Особистий внесок – організація та проведення експериментальної частини, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті*) DOI: <https://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2023-2-169-397-401>
3. Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. Зміни показників ембріотоксичності хлориду кадмію при комбінованому введенні з сукцинатами цинку та міді в хронічному експерименті на щурах. Актуальні проблеми сучасної медицини, 2023 том. 23, випуск 4(84). С. 247-252. . (*Особистий внесок – організація та проведення експериментальної частини, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті*) DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.247>
4. Shatorna V.F, Lomyha L.L. Analysis of changes in the microelement status of the heart of rats during chronic cadmium intoxication. Вісник проблем біології і медицини. Полтава, 2023. №4(171). С.107-116. (*Особистий внесок – аналіз отриманих результатів, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті*) DOI: <https://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2023-4-171-107-116>
5. Shatorna V.F., Lomyha L.L., Shevchenko O.S. The influence of cadmium chloride isolated administration and in combination with copper or zinc succinate on cardiogenesis. Світ біології та медицини. 2025, №1(91): 191-198.

(Особистий внесок – аналіз отриманих результатів, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті) DOI [10.26724/2079-8334-2025-1-91-191-198](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2025-1-91-191-198).

6. Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. Морфологічні зміни будови серця вагітних самиць щурів при хронічному введенні хлориду кадмію ізольовано та у поєднанні з сукцинатами міді або цинку. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2025 №2(90): 180-185. *(Особистий внесок – аналіз отриманих результатів, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті)* <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.2.180>

Опубліковані праці апробаційного характеру:

7. Кононова І. І., Стрижак О.В., Ломига Л.Л. Пошук потенційних біоантагоністів ембріотоксичності кадмію в експерименті на щурах при хронічній інтоксикації. Матеріали науково-практичної конференції «Theoretical and practical methods of science development», 27 лютого-01 березня 2023р. - Мілан, С. 17-20. *(Особистий внесок – аналіз отриманих результатів, порівняння та інтерпретація результатів, написання тез доповіді).*

8. Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. Накопичення кадмію в ембріонах і серцях вагітних самиць щурів при ізольованому введенні та в комбінації з сукцинатами цинку або міді в хронічному експерименті. Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні тенденції та перспективи розвитку науки, освіти, технологій і суспільства», 18 листопада 2023р. – Кременчук, С.51-52. *(Особистий внесок – аналіз отриманих результатів, порівняння та інтерпретація результатів, написання тез доповіді).*

9. Шаторна В.Ф., Земляний О.А., Ломига Л.Л. Зміни показників ембріональної смертності при ізольованому введенні та у комбінації з сукцинатами цинку та міді в хронічному експерименті на щурах . Матеріали XII Міжнародної науково-практичної конференції «Youth, education and science through today's challenges», 04-06 грудня 2023 р., Бордо, Франція – С.

36-37. *(Особистий внесок – організація та проведення експериментальної частини, порівняння та інтерпретація результатів, написання тез доповіді)*

10. Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. Біоантагоністичні властивості цинку та міді відносно хлориду кадмію у хронічному експерименті на вагітних самицях щурів. Матеріали науково-практичної конференції. «Наука, освіта, технології та суспільство в ХХІ столітті: наукові ідеї та механізми реалізації», 30 січня 2024 р. м. Полтава, С. 38-39. *(Особистий внесок – організація та проведення експериментальної частини, порівняння та інтерпретація результатів, написання тез доповіді)*

11. Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. Аналіз рівню накопичення кадмію та міді у серці щурів при ізольованому введенні хлориду кадмію та в комбінації з сукцинатом міді. Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії», 25-27 квітня 2024 р. – Запоріжжя, С. 77-78. *(Особистий внесок – аналіз отриманих результатів, порівняння та інтерпретація результатів, написання тез доповіді).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	17
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1. Сучасний погляд на особливості впливу кадмію на організм та перспективи пошуку його потенційних біологічних антагоністів	27
1.1 Вплив кадмію на морфофункціональний стан організму та серцево-судинної системи	27
1.2 Вплив кадмію на ембріогенез в цілому і кардіогенез зокрема	31
1.3 Роль міді та цинку у морфогенезі серця	36
1.4 Взаємодія кадмію з цинком або міддю та їх вплив на організм матері та ембріони	42
1.5 Антагоністична дія сукцинатів аквананохелатів на цитотоксичність кадмію	45
РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи дослідження	51
2.1 Загальна характеристика матеріалу дослідження	51
2.2 Методи дослідження	54
РОЗДІЛ 3. Динаміка змін мікроелементного статусу серця самиць та ембріонів щурів за умов хронічного впливу хлоридом кадмію при ізольованому введенні та в комбінації з сукцинатами біогенних металів ..	63
РОЗДІЛ 4. Вплив ізольованого введення хлориду кадмію та комбінованого введення з сукцинатами цинку або міді на показники ембріотоксичності в експерименті	80
РОЗДІЛ 5. Результати ізольованого впливу хлориду кадмію та комбінованого введення з сукцинатами цинку та міді на морфогенез серця щура в експерименті	97
5.1 Результати ізольованого впливу хлориду кадмію та комбінованого введення з сукцинатами цинку та міді на морфогенез серця самиць щурів ..	98

5.2 Результати ізольованого впливу хлориду кадмію та комбінованого введення з сукцинатами цинку та міді на морфогенез серця ембріонів щура.	114
РОЗДІЛ 6. Аналіз та узагальнення отриманих результатів	131
ВИСНОВКИ	141
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	144
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	145
ДОДАТКИ	172

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФК – активні форми кисню

ВМ – важкі метали

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ДІС – доімплантаційна смертність

ЗЕС – загальна ембріональна смертність

ІМС – індекс маси серця

ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності

МЕ – металотіонеїн

ОС – оксидативний стрес

ПІС – післяімплантаційна смертність

СН – серцева недостатність

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ССС – серцево-судинна система

НН – Hamburger and Hamilton

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються лідерами причин смертності в усьому світі та в Україні. Так, за даними Держстату у 2021 році показник смертності в Україні через ССЗ склав 60% від загальної кількості смертей. Крім того, ССЗ суттєво впливають не лише на тривалість, а й на якість життя, тому лікування та профілактика ССЗ залишається однією з ключових задач ВООЗ та МОЗ України. Впродовж десятиліть базові клінічні, біологічні та статистичні дослідження визначили серед причин, що викликають ССЗ, вікову складову, спадковість, стать, шкідливі звички (паління та надмірне вживання алкоголю), стрес, харчування, гіподинамія, ожиріння, цукровий діабет та забруднення навколишнього середовища. Деякі дослідження встановили, що частки в повітрі, що містять підвищену кількість важких металів, є потенційно небезпечними для серцево-судинної системи [1, 2].

Кадмій широко відомий як токсичний елемент. Основні проблеми, пов'язані у людства з цим елементом, зумовлені техногенним забрудненням навколишнього середовища та його токсичністю для живих організмів уже за низьких концентрацій. Кадмій достатньо легко надходить із ґрунту та атмосфери до рослин [3]. За фітотоксичністю та здатністю накопичуватись у рослинах у ряду важких металів він посідає перше місце: $Cd > Cu > Zn > Pb$ [4]. По трофічних ланцюгах кадмій надходить у організм людини із вживанням овочів, зерна та м'яса [5]. Період напіврозпаду та виведення складає від 10 до 30 років. Саме тому кадмій був визначений як канцероген I класу (Міжнародне агентство досліджень раку, 2012) і його використання обмежено міжнародним законодавством. Іони важких металів, які потрапляють в організм з навколишнього середовища, можуть зв'язуватися з багатьма молекулами в тканинах організму, включаючи білки та полісахариди [6, 7]. Крім того, багато цих металів є біологічно активними і беруть участь в різноманітних фізіологічних та патофізіологічних реакціях.

Вплив цих металів сприяє оксидативному стресу та запаленню, порушує ендотеліальну функцію та метаболізм ліпідів, а також змінює іонний гомеостаз та регуляцію генів у судинних клітинах [8].

Важкі метали в останні роки розглядаються дослідниками як репродуктивні токсиканти, а їх гострий та хронічний вплив викликає зміни в гаметогенезі, порушує імплантацію та ембріогенез і кардіогенез, змінює мікро- та макроелементний баланс організму, що провокує формування диселементозів. Навіть у низьких дозах кадмій має токсичний вплив на нервову систему, імунну систему, репродуктивну систему та серцево-судинну систему [9, 10, 11, 12].

Разом з тим, залишається мало дослідженим вплив на організм та ембріон комбінації солей важких металів з біогенними металами з метою виявлення можливого біоантагонізму [13, 14, 15]. Актуальним напрямком сучасних морфологічних досліджень є визначення змін, що виникають *in vivo* під впливом сполук кадмію: хронічний вплив солей кадмію на процес запліднення, ембріогенез та формування і розвиток серця [16, 17].

Хронічний вплив кадмію пов'язують з гіпертензією, сприянням розвитку атеросклерозу та порушенням серцевої функції [18, 19]. Дані щодо точного впливу солей кадмію на серцево-судинну систему є суперечливими, проте доведено, що негативний вплив відбувається навіть у надзвичайно низьких дозах. Дослідження *in vitro* показало, що доза кадмію значно нижча за токсичну концентрацію може ініціювати патологічні зміни стінок кровоносних судин [20].

Малодослідженими є також і аспекти хронічного впливу на накопичення солей кадмію в різних системах та органах та порушення рівню мікроелементного балансу організму при хронічному, гострому та підгострому впливі. Рівень накопичення важких металів також має залежність від дози, способу і терміну введення. Для вирішення представленої комплексної проблеми бракує інформації щодо ефектів хронічного впливу екополютантів довколишнього середовища на стан

серцево-судинної системи та виявлення рівнів накопичення важких металів в окремих органах і 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 [21, 22].

Пошук нових потенційних біологічних антагоністів кадмію серед мікроелементів, що можуть зменшувати або нівелювати токсичний вплив сполук кадмію на ембріогенез, органогенез загалом, а кардіогенез зокрема, розвиток та функціональний стан організму дозволить створити теоретичне підґрунтя для розробки біоантагоністів токсичності кадмію. У сучасних експериментальних дослідженнях медико-біологічного та екологічного спрямування активно досліджуються біогенні метали, що мають нанорозміри, як нові можливі біоантогоністи важким металам [23]. На теперішній час доведено фармакологічними та біохімічними дослідженнями високий рівень безпечності цитратів та сукцинатів біогенних металів, визначені їх антиоксидантні та радіопротекторні властивості для організму, позитивний вплив на серцево-судинну, травну та репродуктивну системи організму [24, 25, 26]. Зниження рівня накопичення важких металів експериментально визначалось в різних органах при комбінованому впливі з цитратами та сукцинатами біогенних металів [27, 28], але представлені результати не охоплюють спектр динаміки змін мікроелементного статусу органів серцево-судинної системи.

Суттєвим потенціалом нівелювання гіпоксичного стану, який провокує в організмі вплив важких металів володіють солі бурштинової кислоти - сукцинати. Для підтримки енергетичного балансу клітин та тканин в умовах кисневого голодування при гіпоксії, що виникає при надходженні в організм важких металів, доцільно використовувати субстрати, здатні брати участь регуляції роботи мітохондрій, в підтримці циклу Кребса, а саме такими властивостями володіють сукцинати [29].

Вплив хронічної інтоксикації хлоридом кадмію на біоаккумуляцію цього елемента в організмі є недостатньо вивченим, особливо в контексті його комбінованої дії з сукцинатами біометалів, що володіють фізико-хімічними властивостями, які можуть антагонізувати токсичність різних важких металів, цим самим нівелюючи диселементози та підтримуючи гомеостаз організму.

Отже, з огляду на вищезазначене, доцільним є проведення експериментальних досліджень для оцінки впливу сполук кадмію на хід ембріогенезу лабораторних тварин та стан серця вагітних самиць, рівні накопичення кадмію та есенціальних елементів серцем та ембріонами, а також визначити спектр морфологічних змін у будові серця на гістологічному рівні.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової наукової теми Дніпровського державного медичного університету НДР кафедри медичної біології, фармакогнозії та ботаніки «Біологічні основи морфогенезу органів та тканин під впливом мікроелементів та ультрамікроелементів в експерименті», № держреєстрації 0118U006635 термін виконання 2019-2025.

Мета дослідження: визначення змін морфогенезу серця та основних показників ембріогенезу за умов впливу хлориду кадмію при ізольованому введенні та в комбінації з сукцинатами цинку та міді. Визначити вплив сукцинатів цинку та міді при їх одночасному хронічному введенні на рівень накопичення кадмію в ембріонах та серцях вагітних самиць щура.

Завдання дослідження:

1. Виявити та провести зіставлення рівня накопичення серцем дорослих експериментальних тварин та ембріонами кадмію, цинку та міді при ізольованому впливі хлориду кадмію та в комбінації з сукцинатами біогенних металів.

2. Визначити ступінь ембріотоксичності хлориду кадмію за стандартними показниками ембріогенезу при ізольованому введенні та в комбінації з сукцинатами міді та цинку.

3. Дослідити морфометричні та морфологічні зміни, що відбуваються в структурах серця вагітних самиць щурів після хронічного ізольованого впливу кадмію хлориду та комбінованого введення кадмію з сукцинатом міді або цинку.

4. Встановити спектр морфометричних та морфологічних змін в серцях ембріонів щурів після ізольованого та комбінованого впливу кадмію хлориду з сукцинатом міді та цинку.

5. Визначити ступінь біоантагоністичних властивостей сукцинату цинку та міді при комбінованому введенні по відношенню до хлориду кадмію.

Об'єкт дослідження: морфогенез серця та основних показників ембріогенезу за умов впливу хлориду кадмію при ізольованому введенні та в комбінації з сукцинатами біометалів.

Предмет дослідження: серця дорослих вагітних самиць та ембріони щурів при хронічному ізольованому введенні хлориду кадмію і в поєднанні з сукцинатами міді або цинку.

Основні методи дослідження:

1. Експериментальні. Моделювання хронічного щоденного внутрішньошлункового впливу на вагітних самиць щурів хлориду кадмію ізольовано та в комбінації з сукцинатами міді та цинку.

2. Ембріональні. Отримання самиць з датованим терміном вагітності, дослідження ранніх (13-та доба розвитку) та пізніх (20-та доба розвитку) ембріонів щура.

3. Гістологічні – виготовлення серійних гістологічних зрізів серця дорослих самиць щурів та ембріонів з використанням світлової мікроскопії для просторового аналізу для визначення змін тканинних структур та проведення кількісного морфологічного аналізу.

4. Поліелементний аналіз за методом атомної емісії з електродуговою атомізацією для виявлення рівня накопичення кадмію, міді, та цинку в серцях вагітних самиць щурів та в ембріонах при хронічному експериментальному впливі.
5. Морфометричні – для кількісної оцінки окремих структур серця щурів.
6. Статистичні – для аналізу кількісних та масометричних даних і оцінки отриманих результатів.

Наукова новизна: Вперше проведені експериментальні дослідження з хронічного комбінованого впливу хлориду кадмію з сукцинатами металів на серцево-судинну систему вагітних самиць щура та опосередковано на ембріогенез щура та виявлено спектр змін в масометричних та морфологічних показниках серця. Вперше виявлені відмінності у градієнті накопичення кадмію у серцях вагітних самиць і ембріонах щура при ізолюваному введенні хлориду кадмію та комбінованому впливі хлориду кадмію з сукцинатами металів (мідь, цинк), як потенційних біоантагоністів.

Вперше експериментально виявлені біоантагоністичні властивості сукцинатів міді та цинку відносно токсичного впливу на структуру серця хлориду кадмію в зазначеній дозі та способі введення. Отримано нові анатоמו-експериментальні дані ступеню кардіотоксичності хлориду кадмію, рівень його накопичення зміна балансу мікроелементів в серці щурів за умов ізолюваного хронічного впливу.

Вперше показано, що сукцинат міді та сукцинат цинку зменшують рівень токсичного впливу хлориду кадмію при комбінованому введенні за всіма показниками ембріональної смертності як на 13-ту добу так і на 20 добу експерименту.

Вперше доведено, що комбіноване введення сукцинатів міді та цинку з кадмієм знижують рівень накопичення кадмію міокарда серця щура, регулюють біохімічні показники в крові дослідних тварин та відновлюють гістологічні структури міокарда. Отримані результати можуть стати підґрунтям для можливих розробок препаратів з біоантагоністичними або

протекторними властивостями при кадмієвій інтоксикації. Експериментальне поєднання сукцинатів біогенних металів з інтоксикацією, спричиненою кадмієм, є багатообіцяючим підходом та свідчить про зміну парадигми у сфері медичної корекції негативного впливу важких металів. Це особливо актуально щодо серцево-судинної системи, яка є однією з найбільш вразливих мішеней дії факторів навколишнього середовища в умовах значного антропогенного навантаження.

Таким чином, експериментально отримано нові анатомо-експериментальні дані порівняння ступеню токсичного впливу хлориду кадмію, рівень його накопичення в серці та в ембріонах щурів при хронічній інтоксикації дослідних тварин.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані дані є підґрунтям для подальшого дослідження впливу сукцинатів цинку та міді як речовин з біоантагоністичними властивостями по відношенню до хлориду кадмію для можливих розробок фармакологічних лікувальних та профілактичних засобів, що можуть зменшувати негативний токсичний ефект солей важких металів на морфо-функціональний стан серцево-судинної системи людей, що мешкають у техногенно-забруднених регіонах або працюють у екологічно несприятливому середовищі. Результати впливу хлориду кадмію на стан серця щурів дозволяють пояснювати механізм та терміни патологічних змін або прогнозувати виникнення порушень ССС при проживанні людей у кадмій-навантаженому середовищі промислових центрів України та в контексті активних бойових, що підвищує забруднення ґрунтів, ґрунтових вод та повітря важкими металами.

Впровадження результатів дослідження. Результати наукової роботи впроваджені в навчальний процес та науково-дослідну роботу кафедри загальної біології та водних біоресурсів та кафедри біохімії та фізіології біолого-екологічного факультету Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара, кафедри гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри

гістології та ембріології та кафедри медичної біології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, кафедри фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини Запорізького національного університету

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 науково-практичних конференціях «Theoretical and practical methods of science development» у Мілані, «Сучасні тенденції та перспективи розвитку науки, освіти, технологій і суспільства» м. Кременчук, XII Міжнародній науково-практичній конференції «Youth, education and science through today's challenges» м. Бордо, науково-практичній конференції «Наука, освіта, технології та суспільство в XXI столітті: наукові ідеї та механізми реалізації» м. Полтава, науково-практичній конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії» м. Запоріжжя, Восьмій Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» м. Дніпро.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, серед яких 6 статей: 5 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття – у науковому фаховому журналі, що індексується у наукометричній базі Web of Science, 5 тез доповідей у

матеріалах міжнародних конференцій та усна доповідь у Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 180 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, узагальнення та аналізу одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій. Містить 75 рисунків. Список використаної літератури складається з 227 джерел (27 кирилицею, 200 латиною).

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ КАДМІЮ НА ОРГАНІЗМ ТА ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ЙОГО БІОЛОГІЧНИХ АНТАГОНІСТІВ

1.1. Вплив кадмію на морфофункціональний стан організму та серцево-судинної системи

Широке розповсюдження в екосистемах важких металів, яке обумовлено активним видобутком корисних копалин та розвитком промисловості, здійснює негативний вплив на рослини, тварин і людину, оскільки концентрація їхніх доступних форм може перевищувати межі, що вважаються умовно безпечними. Іони важких металів, які потрапляють в організм з навколишнього середовища, можуть зв'язуватися з багатьма молекулами в тканинах організму, включаючи білки та полісахариди. Крім того, багато цих металів є біологічно активними і беруть участь в різноманітних фізіологічних та патофізіологічних реакціях. Вплив важких металів сприяє формуванню оксидативного стресу та запаленню, порушує ендотеліальну функцію та метаболізм ліпідів, а також змінює іонний гомеостаз та регуляцію генів у судинних клітинах [1].

Відомо, що важкі метали здатні накопичуватися на всіх рівнях екологічної піраміди та зумовлюють дегенеративні зміни у нервовій [9, 12], репродуктивній [11, 21, 26], травній [24, 28], серцево-судинній системах [5, 6, 18, 19], а також мають тератогенний та канцерогенний вплив [30]. За останні 30 років постійне забруднення сполуками важких металів ґрунтів та ґрунтових вод, атмосферного повітря може призвести до зростання кількості захворювань, що пов'язані з інтоксикацією важкими металами.

Одним з найпоширеніших важких металів промислових регіонів України є кадмій, який відноситься до канцерогенів I класу з 2012 року [31]. По трофічних ланцюгах кадмій надходить у організм людини із вживанням

морепродуктів, овочів та зерна, за фітотоксичністю та здатністю накопичуватись у рослинах у ряду важких металів він посідає перше місце: $Cd > Cu > Zn > Pb$ [4].

У результаті поглинання організмом кадмію, він широко транспортується і розподіляється по тканинах і органах. Після абсорбції кадмій зв'язується в крові переважно з металотіонеїном – білком, що містить сульфгідрильні групи, який може захищати від його токсичності. Однак цей механізм зв'язування недостатньо ефективний для повного виведення металу з організму, що призводить до його кумулятивного накопичення. Організм мішені для накопичення кадмію – нирки та печінка, які можуть зберігати до 50% загального вмісту в організмах, завдяки їхній здатності синтезувати металотіонеїн [32, 33]. Період напіврозпаду та виведення кадмію з організму людини складає від 10 до 30 років.

Перші дані щодо впливу кадмію на розвиток ССЗ були опубліковані Керролом Р. у 1966 році [34] що показали кореляцію між середньою концентрацією кадмію у повітрі та смертністю від гіпертонії та атеросклеротичної хвороби серця.

Сучасні дослідження впливу кадмію на ризик виникнення серцево-судинних захворювань представлений у дослідженнях взаємозв'язків хронічного впливу кадмію з розвитком гіпертензії та діабету [35, 36], а також здатність кадмію відкладатись та накопичуватись у серці та артеріальних судинах людей [32, 37]. Токсичність кадмію зумовлена його здатністю пошкоджувати клітинні системи, головним чином шляхом порушення репарації ДНК, запускаючи загибель клітин та збільшуючи вироблення активних форм кисню (АФК) [38]. Кадмій порушує гомеостаз заліза, збільшуючи оксидативний стрес та перекисне окислення ліпідів [39]. Збільшення рівня АФК сприяє запаленню та судинній дисфункції. Крім того, кадмій впливає на експресію антиоксидантних ферментів, послаблюючи здатність організму нейтралізувати оксидативний стрес. Токсичність кадмію також включає мітохондріальну дисфункцію, що ще більше посилює

оксидативний стрес у серцево-судинній системі [40, 41]. Окислювальний стрес у дітей, викликаний кадмієм, навіть у низьких концентраціях, може збільшити ризик пошкодження органів, що розвиваються, таких як серце та кровоносні судини, а також може сприяти розвитку раку в подальшому житті [42, 43]. Токсичні ефекти кадмію включають мітохондріальну дисфункцію, порушення апоптозу та оксидативний стрес, що може призвести до генетичних пошкоджень, розвитку раку та пошкодження тканин, зокрема судинної системи. Хронічний вплив кадмію на дітей пов'язаний зі зниженою еластичністю судин та збільшенням маси лівого шлуночка, що свідчить про ранні структурні зміни в серцево-судинній системі [44, 45, 46]. Дослідження, проведені серед дітей, показали, що як в пренатальний, так і в ранній дитячий вік вплив кадмію був значно пов'язаний зі збільшенням систолічного та діастолічного, а також зі зниженням рівня об'єму крові, зміни балансу ліпопротеїнів високої щільності та ліпопротеїнів низької щільності, що вказує на метаболічні порушення та ранні ознаки формування серцево-судинного ризику [47, 48]. Когортне дослідження, проведене в Китаї, показало, що пренатальний вплив суміші важких металів, включаючи кадмій, був пов'язаний зі змінами артеріального тиску у дітей віком 5-6 років. Вплив кадмію, навіть у низьких концентраціях у ранньому віці, може порушити біологічний гомеостаз, викликаючи оксидативний стрес, порушуючи ліпідний обмін та змінюючи функціональний стан кровоносних судин. Ці порушення можуть сприяти ранньому розвитку серцево-судинних та метаболічних розладів, що підкреслює необхідність профілактичних стратегій, особливо у вразливих групах населення, таких як діти [49].

Рівень надходження кадмію також пов'язаний зі смертністю від серцево-судинних захворювань. Відомо, що кожне 2-кратне збільшення рівня кадмію в сечі, скоригованого з урахуванням креатиніну, у чоловіків пов'язане зі збільшенням ризику смертності від серцево-судинних захворювань, а саме ішемічною хворобою серця [50], інші дослідження підтвердили, що смертність від серцево-судинних захворювань пов'язана з рівнем кадмію в

сечі, при чому в обох статей [51, 52]. Найбільш масштабне епідеміологічне дослідження зв'язку між впливом кадмію та зміною артеріального тиску базувалося на дослідженні NHANES 1999-2004 років. Серед 15 332 учасників старше 20 років виявлено зв'язок рівня кадмію в крові з помірним підвищенням артеріального тиску [53].

Кадмій чинить прямий токсичний вплив на міокард. Дослідження на тваринних моделях, зокрема на щурах і курчатах, показали, що вплив кадмію призводить до гіпертрофії серця, фіброзу міокарда, зменшення товщини стінок шлуночків та порушення скорочувальної функції [54, 55, 56]. Експерименти *in vitro* з використанням кардіоміоцитів, отриманих зі стовбурових клітин людини, продемонстрували, що кадмій спричиняє зменшення життєздатності клітин, апоптоз, дезорганізацію саркомерів та зміни в електрофізіології, що може призвести до аритмій. Також встановлено, що рівень кадмію в сечі має прогностичне значення для 30-денної смертності та тяжкості стану пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та серцевою недостатністю [57, 58].

Кадмій може порушувати цілісність ендотелію та спричиняти кадмій-опосередковану загибель ендотеліальних клітин. Утворення проміжків між ендотеліальними клітинами може дозволити кадмію дифундувати з кровотоку в медіальний шар [59]. Кадмій в основному затримується в гладком'язових клітинах після транспортування через ендотеліальні клітини. Його вплив на клітини гладеньких м'язів включає цитотоксичні ефекти, що сприяє накопиченню ліпідів у стінках судин та модифікації ліпідних профілів у бік більш атерогенного стану [60]. Вважається, що індукована кадмієм загибель ендотеліальних клітин є фундаментальним процесом, за допомогою якого кадмій сприяє атеросклерозу, пошкоджуючи цілісність судинного ендотелію та тим самим сприяючи запаленню судин [61]. Цитокіни та надмірно активовані запальні реакції відіграють важливу роль в атеросклерозі. Ці дослідження вказують на можливі механізми, за допомогою яких кадмій підвищує ризик атеросклерозу та викликає серцево-судинні

пошкодження. Також відомо, що кадмій сприяє розвитку атеросклерозу через окислювальні механізми, оскільки може опосередковано виснажувати антиоксиданти, такі як глутатіон, збільшуючи активні форми кисню. У експериментальних дослідженнях опромінення кадмію низького рівня може підвищити проникність ендотелію, інгібувати проліферацію ендотеліальних клітин і викликати загибель клітин. Кадмій також пов'язаний з експресією генів і диференціальним метилюванням в генах, що кодують білки, які беруть участь у схильності до серцево-судинних захворювань і кальцифікації судин [62].

Кадмій, як і деякі інші метали, безпосередньо впливає на ендотелій судин, що супроводжується виділенням ендотеліну, до якого гладенькі клітини мають специфічні рецептори і механізм дії якого на ці клітини пов'язаний з активацією входу іонів кальцію через потенціалзалежні кальцієві канали. Довготривалий вплив на організм експериментальних тварин хлориду кадмію призводить до виражених морфологічних змін міокарда на всіх рівнях його структурної організації. При цьому виявлялося істотне збільшення маси різних частин серця, дилатація їх камер, ураження кардіоміоцитів, ендотеліоцитів, зменшення резервних обсягів шлуночків, зниження пропускної здатності артерій, розширення венозної частини серця, гіпоксії та ін. [63, 64, 65], проте вплив кадмію на розвиток серця впродовж ембріогенезу залишається малодослідженою ділянкою.

1.2. Вплив кадмію на хід ембріогенезу в цілому та кардіогенез зокрема

Вагітність є особливо вразливим станом, оскільки запрограмоване збільшення поглинання необхідних поживних металів для задоволення потреб плода призводить до одночасного збільшення абсорбції кадмію [66, 67]. Цікаво, що рівень кадмію у пуповинній крові набагато нижчий, ніж у крові матері або плаценті, що свідчить про обмежений транспорт кадмію у тканини плода [68].

У ссавців плацента діє як напівпроникний бар'єр для материнсько-плодового обміну кадмієм і саме в ній накопичується найбільша кількість кадмію [69]. Лише невелика його кількість потрапляє в кровообіг плода порівняно з іншими металами, такими як свинець та ртуть [70, 71]. Кількість кадмію, яка долає плацентарний бар'єр, може змінюватися залежно від дози та шляху впливу, гестаційного віку, статі плода, здоров'я матері, дієти, способу життя та інших факторів [68, 72]. Вищі рівні кадмію у плаценті пов'язані зі зниженим транспортом цинку до плода, що регулюється плацентарним транспортером цинку [73], заліза [74] та кальцію [75]. Крім того, було показано, що вплив кадмію зменшує кількість плацентарних транспортерів АТФ-зв'язуючої касети ABCG2 and ABCB4, які відіграють фундаментальну роль у транспортуванні субстратів з клітин в субклітинні компартменти проти градієнта і відповідають за переміщення важких металів з мембран клітин плаценти назад у материнський кровообіг [76, 77]. В епідеміологічних дослідженнях та на тваринних моделях як у плацентарних, так і у неплацентарних видів було послідовно встановлено зв'язок між впливом кадмію на ранніх стадіях життя та низькою вагою при народженні [78, 79, 80, 81, 82]. Затримка росту плода зазвичай супроводжується плацентарною недостатністю, при якій плацента не забезпечує належної підтримки плода і збільшує ризик передчасних пологів, синдрому раптової дитячої смерті, метаболічних порушень, порушень нейророзвитку та серцевих захворювань [83, 84, 85]. Незалежно від дози, внутрішньоочеревинне введення матері під час вагітності частіше призводить до затримки росту плода та низької маси тіла [86]. Однак, затримка росту зазвичай спостерігається лише після вживання матір'ю води, що містить ≥ 30 мг/кг кадмію [87, 88], що свідчить про дозозалежний поріг для індукції затримки росту плода та низької маси тіла. Жіноче потомство, здається, більш схильне до порушення росту плода, спричиненого кадмієм, особливо в дослідженнях з великими когортами або тих, що проводилися в районах зі значним забрудненням кадмієм [89, 90, 91], що вказує на можливість

існування незначних статеві-специфічних відмінностей, які стають більш вираженими при вищих дозах. Повідомляється, що кадмій впливає на різні стадії розвитку плода, впливаючи на процес і місце плацентації та імплантацію на ранніх стадіях розвитку. На підтвердження цього, у жінок з передлежанням плаценти рівень кадмію у крові був вищим [92]. Відомо, що кадмій накопичується в лабіринтній зоні зрілої плаценти щурів, що важливо для обміну поживними речовинами та газообміну між організмом матері та плода. Трофобласти в зоні плацентарного лабіринту демонструють знижену проліферацію, підвищений апоптоз та приглушену реакцію на індукцію диференціації, що призводить до плацентарної недостатності та затримки розвитку плода [93, 94, 95]. Cd-індуковані активні форми кисню додатково порушують розвиток плаценти, а також сприяють запаленню плаценти що підтверджувалось підвищеним синтезом прозапальних цитокінів у плаценті мишей [96].

Дані експериментальних моделей на тваринах свідчать про тератогенність кадмію. Було відзначено, що кадмій під час передімплантаційної фази впливає на перехід від двоклітинних стадій до морули; у фазі імплантації він впливає на інвазію трофобласта; у постімплантаційній фазі він впливає на органогенез; а в плаценті він впливає на проходження цинку до плода [97]. Одне нещодавнє дослідження на людях пов'язало рівні кадмію у плаценті з орофациальними щілинами у новонароджених [98]. У дослідженнях на мишах тератогенні ефекти залежать від дози, шляху та терміну гестації введення кадмію, а також генетичного фону. У ембріонів мишей материнська внутрішньочеревна ін'єкція кадмію під час нейруляції змінювала експресію генів, що беруть участь у метаболізмі, транскрипції, трансляції, організації мітохондрій, клітинному циклі та реакції на стрес; гени, які значно диференційно експресувалися, залежали від дози кадмію та латентності після ін'єкції [99].

Також малодослідженим залишається вплив хронічного надходження кадмію під час вагітності на органогенез плода. Дослідження кардіогенезу під

час введення кадмію продемонструвало формування таких вад розвитку, як дефект міжшлуночкової перегородки, дефект міжпередсердної перегородки, транспозиція великих артерій та відкрита артеріальна протока, які є одними з найпоширеніших вроджених вад серця та пов'язані з аномальним розвитком серцевих структур, включаючи перегородку та формування великих судин на ранніх стадіях ембріогенезу [100, 101]. Серед них транспозиція великих артерій є прикладом поширеного дефекту формування конуса та артеріального стовбура, поряд з тетрадою Фалло та загальним артеріальним стовбуром [100]. Вплив на організм матері підвищених рівнів свинцю, миш'яку, кадмію та ртуті пов'язаний з підвищеним ризиком тяжких форм вроджених вад серця у потомства [102]. Ці метали можуть перешкоджати розвитку серцевих структур, викликаючи оксидативний стрес, порушуючи гомеостаз кальцію, пошкоджуючи генетичний матеріал та впливаючи на сигнальні шляхи, критично важливі для ембріогенезу, такі як WNT, BMP та Notch, а також погіршуючи функцію плаценти [103]. Плацентарна дисфункція, спричинена важкими металами, може ще більше погіршити транспорт кисню та мікроелементів, збільшуючи ризик ембріональної гіпоксії та її тератогенних наслідків [102]. Вплив кадмію на розвиток серцево-судинної системи та схильність до серцево-судинних захворювань можуть відрізнятися між моделями на тваринах та дослідженнями на людях. У мишей вплив кадмію на матір призводить до кардіомегалії та зниження кількості міоцитів, а також до зростання експресії генів, пов'язаних із сигналізацією WNT/ β -катеніну та гіпертензією [87, 104], тоді як органоїди серця людини, отримані з ембріональних стовбурових клітин, демонструють знижену диференціацію та пригнічення шляху WNT/ β -катеніну [105].

Дані експериментів на щурах вказують на довгострокові наслідки впливу кадмію на розвиток організму. Потомство від самиці, якій вводили кадмій під час вагітності, мало змінену морфологію серця, судинну реактивність та схильність до гіпертензії у дорослому віці [87, 106]. У самок мишей, які зазнали впливу кадмію від зачаття до дорослого віку в поєднанні

з дієтою з високим вмістом жирів після відлучення, розвивається гіпертрофія серця та фіброз, хоча внесок пренатального впливу кадмію на ступінь розвитку цих захворювань недостатньо досліджений [107].

На епігенетичному рівні виявлено, що кадмій може програмувати довгострокову схильність до серцево-судинних захворювань через більш високу чутливість до кадмію ділянок контролю імпринту в ДНК, які в останні роки досліджуються у якості маркерів впливу навколишнього середовища на метилювання та транскрипцію ДНК. Cd-асоційовані диференційно метильовані області були виявлені в пуповинній крові новонароджених людей у локусах, задіяних у кардіометаболічних функціях, що вказує на потенційний механізм, через який вплив кадмію на матір може програмувати довгострокову схильність до серцево-судинних захворювань, однак це дослідження має ряд обмежень, що говорить про необхідність широкого дослідження біомаркерів впливу навколишнього середовища на організм людини та плода [108].

У людей кадмій може мати адитивний або синергетичний ефект з іншими важкими металами, які впливають на розвиток та функцію серцево-судинної системи. В одному дослідженні повідомлялося, що підвищений рівень кадмію у крові матері в поєднанні зі свинцем пов'язаний зі збільшенням ризику вроджених вад серця у потомства, хоча суттєвого зв'язку лише для кадмію не спостерігалося [109]. Інше дослідження показало, що високий рівень кадмію у матері, виміряний у зразках волосся, пов'язаний зі збільшенням ризику вроджених вад серця, який був більш вираженим у поєднанні з впливом миш'яку [110]. Дефіцит заліза у плода, викликаний впливом кадмію на матір, може порушити кисневий гомеостаз плода [87, 106] та опосередковано призвести до оксидативного стресу, що є запропонованим прямим механізмом кардіотоксичності, індукованої кадмієм [111].

1.3 Роль міді та цинку у морфогенезі серця

Мідь є життєво важливим мікроелементом, який ми отримуємо зі споживання овочів, м'яса, зернових та горіхів і відіграє вирішальну роль у підтримці фізіологічного функціонування організму в цілому та серцево-судинної системи зокрема [112, 113, 114]. В організмі виявлено дві іонні форми міді: Cu^+ (іон міді, відновлена форма) та Cu^{2+} (іон міді, окислена форма), обидві з яких беруть участь у регуляції ферментативних клітинних функцій [115, 116]. Мідь діє як каталізатор численних фізіологічних процесів, включаючи енергетичний обмін, мітохондріальне дихання та антиоксидантну активність [117]. Коли гомеостатичний баланс рівнів іонів міді порушується, наприклад, через надлишок іонів міді, цей дисбаланс може викликати клітинну токсичність та викликати загибель клітин різними шляхами [118]. Клітини ретельно підтримують баланс між окисненням та антиоксидантною здатністю. Порушення окислювального гомеостазу в серцево-судинній системі може призвести до оксидативного стресу, що спричиняє пошкодження клітин та серцево-судинні захворювання [119]. Іони міді проходять цикли окислення та відновлення, генеруючи гідроксильні радикали, які можуть спричинити пошкодження ДНК та перекисне окислення ліпідів. Надлишок міді сприяє окисленню глутатіону, що призводить до окислення катехоламінів [120]. За допомогою реакції Фентона іони міді викликають оксидативний стрес, який порушує метаболізм ліпідів та індукує фрагментацію ДНК [121]. Пряме зв'язування іонів міді з жирними ацильованими компонентами в циклі трикарбонових кислот (цикл Кребса) призводить до агрегації та порушення регуляції білків, блокуючи цикл Кребса та індукуючи протеотоксичний стрес і загибель клітин [122, 123].

Мітохондрії координують клітинні метаболічні процеси та є основним органом, що забезпечує метаболізм та потік енергії [124], тому вкрай необхідна достатня кількість мікронутрієнтів для належного функціонування мітохондрій, особливо в клітинах серцевого м'яза [125], скільки це має вирішальне значення для активації ферментативної функції іонів міді у

дихальному ланцюзі, бере участь у процесах ангіогенезу тощо. Порушення гомеостазу міді призводить до зниження тону судинної стінки, підвищення крихкості міокарда, зниження ангіогенезу, пошкодження міокарда та навіть смерть [126, 127].

При надлишку міді в організмі оксидативний стрес, спричинений надмірним вмістом міді, може призвести до різних проблем, включаючи порушення ліпідного обміну, тим самим викликаючи серцево-судинні захворювання, такі як аритмія, атеросклероз та серцева недостатність [118, 119]. Підвищений рівень міді в сироватці крові часто спостерігається через вивільнення ферментів, що містять мідь, після пошкодження міокарда, а також вивільненню печінкових запасів міді у кров під час стресу [128]. Боббіо та ін. виявили високу поширеність фібриляції шлуночків та тахікардії у пацієнтів з аритмією, що було пов'язано з накопиченням міді в міокарді [129].

Мідь відіграє роль в окислювальній модифікації ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та впливає на їхню схильність до окислення. Підвищений рівень міді сприяє окисленню ЛПНЩ та стимулює вироблення окислених ліпопротеїнів, тим самим сприяючи утворенню атеросклеротичних бляшок [130]. Дослідження за участю мишей також виявило, що вивільнення вільних іонів міді індукує потовщення неоінтими та сприяє розвитку атеросклеротичних уражень у пошкоджених сонних артеріях щурів [131].

Серцева недостатність характеризується порушенням насосної функції серця та недостатнім серцевим викидом, що не може задовольнити метаболічні потреби тканин організму і являє собою термінальну стадію прогресування різних серцево-судинних захворювань [132]. Мітохондріальне енергопостачання, рівень запалення та внутрішньоклітинний оксидативний стрес є ключовими механізмами патогенезу серцевої недостатності [133]. Особливе значення має те, що мідь відіграє регуляторну роль у кількох біологічних процесах, пов'язаних з серцевою недостатністю [134]. Метааналіз, що охопив 1504 пацієнтів, виявив значний зв'язок між підвищеним рівнем міді в сироватці крові та серцевою недостатністю [135].

Аналогічно, тваринна модель серцевої недостатності, індукованої діабетом, показала змінені рівні експресії білків-транспортів міді та порушення метаболізму міді в кардіоміоцитах щурів [136]. Коливання гомеостазу міді під час серцевої недостатності можуть порушити функцію мітохондрій та посилити оксидативний стрес [135]. Було показано, що підвищений рівень міді знижує активність антиоксидантних ферментів, таких як каталаза та GSH-пероксидаза, у тканинах щурів, що призводить до пошкодження ДНК вільними радикалами, що утворюються з перекисню [137].

Накопичення активних форм кисню відіграє вирішальну роль у патогенезі кардіоміопатії, призводячи до міокардіального фіброзу, ремоделювання шлуночків та прямого пошкодження кардіоміоцитів [138]. Надлишок іонів міді може каталізувати утворення деструктивних гідроксильних радикалів через реакцію Фентона, що призводить до оксидативного стресу та запальних реакцій, які викликають структурні та морфологічні зміни в серцевій тканині [139]. Окрім оксидативного стресу, надмірне накопичення іонів міді змінює структури енергетичного метаболізму в кардіоміоцитах, викликаючи аномальну агрегацію білків та втрату залізо-сірчаних кластерних білків у комплексі дихального ланцюга шляхом прямого зв'язування в мітохондріальному циклі триацилової кислоти [140].

Не тільки надлишок міді призводить до серцево-судинних захворювань, але й дефіцит міді може призвести до змін морфології серця, набряку мітохондрій, фрагментації та збільшення міоцитів [141]. Дефіцит міді призводить до мітохондріальної дисфункції та накопичення активних форм кисню, що, у свою чергу, призводить до серцево-судинних захворювань, включаючи пошкодження міокарда [142]. Дані одного дослідження узагальнили інформацію з >60 медичних публікацій, що охоплюють >2500 пацієнтів, які страждають на серцево-судинні, опорно-рухові та неврологічні розлади через недостатнє споживання міді. З цих пацієнтів >1000 отримали користь від добавок міді [143]. Сучасні

дослідження продемонстрували, що дефіцит міді в раціоні призводить до різних серцево-судинних вад із системними наслідками, включаючи гіпертензію, посилення запалення, анемію, зниження згортання крові та, можливо, атеросклероз, що також впливає на певні органи або тканини, такі як зниження структурної цілісності серця та кровоносних судин, порушення використання енергії серцем, зниження скоротливості серця, змінена здатність кровоносних судин контролювати зростання свого діаметра та структурно-функціональні зміни в циркулюючих клітинах крові [144]. Виявлено, що дефіцит міді в кардіоміоцитах значно знижує експресію шаперонів міді, що призводить до зниження вмісту міді в лівому шлуночку та порушення скоротливої функції лівого шлуночка при дилатаційній кардіоміопатії [145].

Дефіцит міді також викликає гіпертрофію серця [146]. Однак пряме зменшення розміру певних гіпертрофічних кардіоміоцитів та реплікація інших гіпертрофічних кардіоміоцитів зі зменшеним розміром значно сприяють регресії гіпертрофії серця, спричиненої дефіцитом міді, що призводить до нормалізації розміру та кількості кардіоміоцитів у серці [147]. Також було продемонстровано, що дефіцит міді знижує еластичність судин і збільшує агрегацію тромбоцитів, тим самим збільшуючи ризик ішемічного захворювання судин [148].

Ще одним надважливим перехідним металом є цинк, який бере участь у багатьох фізіологічних процесах, таких як ріст, розмноження, антиоксидантний захист та імунна реакція організму. Цинк є обов'язковим компонентом каталітичного центру понад 300 ферментів і необхідний для синтезу та розщеплення вуглеводів, ліпідів, білків та нуклеїнових кислот [149]. Цинк також впливає на функцію нейронів та вивільнення гормонів [150].

Позаклітинний та внутрішньоклітинний рівні Zn^{2+} можуть бути визначальними для здоров'я серцево-судинної системи [151], а дефіцит цинку пов'язаний із захворюваннями та старінням і може бути фактором розвитку

серцевої недостатності. Крім того, активно досліджується потенційна роль цинку в діабетичній кардіоміопатії через його участь у передачі сигналів інсуліну та розвитку діабету [152, 153]. Щодо кардіопротекторної ролі цинку було відзначено такі основні механізми: захисний вплив від гострого окисно-відновного стресу в кардіоміоцитах; запобігання запальним процесам, що виникають під час пошкодження міокарда; загоєння ран; підтримка серцевих стовбурових клітин, необхідних для відновлення серця [151]. У серці значна частина внутрішньоклітинного цинку накопичується в специфічних клітинних структурах, таких як термінальний саркоплазматичний ретикулум, або поблизу нього [154].

Дефіцит цинку може мати серйозні наслідки у пацієнтів із серцевою недостатністю через зменшення його споживання внаслідок зниження абсорбції, збільшення втрати сечі через діуретики або високий рівень перекисів ліпідів внаслідок оксидативного стресу [155, 156]. Водночас, ліки від серцевої недостатності, такі як тіазидові діуретики, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину та діуретик фуросемід, можуть порушити метаболізм цинку та згодом призвести до дефіциту цинку [155, 157, 158, 159].

В експерименті на морських свинках введення низьких концентрацій цинку викликало переважно синусову брадикардію, тоді як вищі концентрації цинку викликали різні типи аритмій, що призводять до асистолії серця [160]. У людей фракція викиду серця збільшується зі збільшенням вмісту Zn^{2+} [161], а додавання цинку до кардіоплегічного розчину відновлює втрату систолічної функції [162]. У пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією спостерігався вищий рівень міді та нижчий рівень цинку. У пацієнтів з діабетом та застійною серцевою недостатністю також спостерігалася висока концентрація екскреції Zn^{2+} з сечею [163].

Дефіцит цинку також може бути спричинений дієтою з високим вмістом цільного зерна, що містить фітат, який є потужним лігандом цинку, що запобігає його засвоєнню [164], продуктами, вирощеними в ґрунті з

дефіцитом цинку, або обробленими харчовими продуктами, що містять мало або взагалі не містять цинку [165]. Концентрація цинку в плазмі або сироватці крові може бути поганим показником помірного, субклінічного дефіциту цинку [164]. У людей дефіцит цинку зазвичай виникає на тлі дефіциту інших поживних речовин, таких як залізо. При хронічному запаленні дефіцит цинку може сприяти апоптозу та некрозу міокарда [165]. При серцевій недостатності дефіцит цинку може бути пов'язаний з низьким споживанням їжі, зниженим шлунково-кишковим всмоктуванням та/або підвищеним виведенням в результаті нейрогормональної активації [166, 167, 168]. Метаболічний стрес може збільшити поглинання цинку клітинами для регулювання антиоксидантного захисту. Хоча поширеність дефіциту цинку у пацієнтів із серцевою недостатністю невідома, повідомлялося, що концентрація цинку в сироватці крові нижча за нормальні значення для здорових добровольців (75–140 мкг/дл) [169, 170, 171]. Проспективне обсерваційне дослідження 1079 пацієнтів з декомпенсованою СН показало, що концентрація цинку в сироватці крові була меншою за 75 мкг/дл у 66% пацієнтів і що такі значення були пов'язані з вищою серцево-судинною та загальною смертністю. Низькі концентрації цинку в сироватці крові також пов'язані з гіпонатріємією, дефіцитом заліза, підвищенням рівня С-реактивного білка та тропоніну I, що свідчить про запалення та пошкодження міокарда, а також зі зниженням здатності до фізичних навантажень [172].

Дослідження на тваринах встановили, що добавки цинку можуть захищати від втрати систолічної функції та покращувати діастолічну функцію під час та після ішемічно-реперфузійного пошкодження [173]. Також цинк може зменшувати оксидативний стрес частково шляхом посилення активності цинкзв'язуючого білка – металотіонеїну (MT) [149], що призводить до збільшення поглинання та вивільнення цинку в серцевій тканині [174]. Як родина висококонсервативних, низькомолекулярних, багатих на тіоли білків, MT зв'язує цинк з високою спорідненістю та збирає близько 5%-15% цитозольного пулу цинку [175]. Кожна молекула MT може

містити до 7 іонів цинку або інших двовалентних металів. Окрім своєї функції зберігання металу, МТ також можуть працювати як акцептори та донори цинку для обміну іоном металу з іншими білками в клітинах шляхом оборотної дисоціації іонів цинку та оксидовідновлення донорів сірки цистеїну в кластерах цинк/тіолат. Оскільки донори сірки, що координують цинк у МТ, є окисно-відновними, окислення донорів сірки призводить до вивільнення цинку, що сприяє загальній внутрішньоклітинній сигналізації цинку [149].

Однак малодослідженим залишається роль цинку при формуванні ембріонального серця та ступінь антагоністичних властивостей не тільки з іонами заліза та міді, а й важкими металами, зокрема кадмієм протягом кардіогенезу.

1.4 Взаємодія кадмію з цинком або міддю та їх вплив на організм матері та ембріони

Взаємодія між цинком і кадмієм є одним із найпоширеніших та найбільш досліджених прикладів взаємодії металів в біології. Фундаментальна основа їхнього антагонізму криється в хімічній подібності, оскільки обидва є перехідними елементами групи ІІ В. Ця схожість дозволяє кадмію конкурувати з цинком за сайти зв'язування на ключових білках та в ферментах, порушуючи тим самим нормальні фізіологічні функції, де цинк є необхідним. Відомо, що кадмій знижує синтез білків-транспортів цинку, викликаючи таким чином порушення гомеостазу цинку, особливо у системі материнський організм-плід [73, 176]. Окрім цього, диселементоз цинку зумовлений тим, що кадмій замінює цинк у різних антиоксидантних ферментах, включаючи каталазу, супероксиддисмутазу та глутатіонпероксидазу і це призводить до дисбалансу вільних радикалів [177, 178]. Фізіологічні та метаболічні зміни вагітних жінок, а також підвищена потреба плода, що розвивається, у таких важливих елементах, як цинк та мідь, знижують їх концентрацію в крові матері та призводять до ускладнень

вагітності [179, 180, 181]. Цинк є важливим мікроелементом, необхідним організму людини для різних біологічних функцій та сприяє здоровому росту. Одним з важливих неферментативних антиоксидантів є металотіонеїн – низькомолекулярний білок, який у клітинах ссавців, як правило, зв'язується з цинком [182], але при високих концентраціях міді або кадмію легко ними витісняється [183, 184]. Підвищений рівень цинку в організмі стимулює експресію генів металотіонеїнів. Ці білки, у свою чергу, здатні ефективно секвеструвати та детоксикувати кадмій, запобігаючи його зв'язуванню з життєво важливими ферментами та іншими біологічними макромолекулами. Дефіцит цинку пов'язують з нижчою частотою імплантації, аномальним розвитком яєчників, ростом фолікулів яєчників та дозріванням ооцитів [180]. Крім того, підвищене споживання цинку може зменшувати абсорбцію кадмію з травного тракту та обмежувати його подальшу акумуляцію в органах. Це є важливим превентивним заходом, оскільки зниження загального навантаження кадмію на організм мінімізує його токсичні ефекти [185, 186]. Також ряд експериментів показав зниження показників доімплантаційної та постімплантаційної смертності ембріонів при комбінованому введенні із хлоридом кадмію аквананохелатів цинку [187, 188, 189, 190]. Схожий ефект спостерігався і у експериментах на курчатах, де вплив кадмію викликав невелике зниження гідрофільної та ліпофільної антиоксидантної здатності плазми крові у нововилуплених курчат. Проте, одночасне введення цинку повністю компенсувало це зниження, що підтверджує відновлення антиоксидантного статусу організму. Це вказує на те, що цинк не лише конкурує з кадмієм за сайти зв'язування, але й відновлює або підсилює власні антиоксидантні системи організму, що є ключовим для захисту. [191].

Окрім заліза та цинку, важливу роль в організмі людини відіграє мідь, що виступає кофактором багатьох ферментів (цитохромоксидази, супероксиддисмутази тощо), бере участь в енергетичному метаболізмі і формуванні сполучнотканинного матриксу (наприклад, у крос-лінкінгу колагену і еластину) [192]. При нормальних концентраціях мідь необхідна

для серцево-судинної системи, але її диселементоз призводить до різних патологій. Занадто високі концентрації міді пов'язані зі сприянням оксидативному стресу [181]. Сучасні медико-біологічні дослідження вказують на те, що мідь швидше є важливою для плацентації, аніж запліднення. Низькі концентрації міді у плазмі крові матері впродовж першого триместра вагітності зменшують ризики будь-яких ускладнень вагітності порівняно з високими концентраціями міді у плазмі крові [193].

Взаємодія кадмію з міддю є складнішою, ніж з цинком. Хоча кадмій також є антагоністом міді, їхній взаємозв'язок найкраще вивчати через призму гомеостазу міді та цинку, а саме через співвідношення Cu/Zn. Співвідношення міді до цинку є важливим маркером загального гомеостазу та може бути пов'язане з підвищеним окислювальним стресом та запаленням, що є ключовими патогенетичними механізмами для багатьох захворювань, включаючи серцево-судинні та ниркові. Дослідження показують, що високе співвідношення Cu/Zn (як правило, $>2,0$), що вказує на відносний дефіцит цинку або надлишок міді, асоціюється з підвищеним ризиком низки дегенеративних станів, таких як рак, інфекційні захворювання та ниркові патології. В умовах низької експозиції до кадмію, високе співвідношення Cu/Zn може корелювати з біомаркерами пошкодження нирок, підкреслюючи, що дисбаланс есенціальних мікроелементів може сам по собі сприяти токсичним ефектам важких металів. Водночас, токсичність кадмію в біологічних системах не є ізольованим або простим ефектом. Вона посилюється або пом'якшується залежно від загального гомеостазу есенціальних елементів, зокрема цинку та міді і, значною мірою, залежить від достатнього рівня цинку та збалансованого співвідношення Cu/Zn. Дисбаланс, що характеризується низьким рівнем цинку та/або високим співвідношенням Cu/Zn, вже створює прооксидантний стан у клітині. Таким чином, коли організм піддається впливу кадмію, цей токсичний метал не просто додає власну токсичність; він активно руйнує існуючі захисні механізми. В умовах, коли співвідношення Cu/Zn вже є неоптимальним,

токсичність кадмію посилюється через існуючу вразливість до окислювального стресу, створюючи каскадний ефект пошкодження. Цей комплексний взаємозв'язок демонструє, що вивчення комбінованих ефектів є значно важливішим, ніж аналіз впливу кожного елемента окремо. [194].

Взаємодія кадмію та міді у живих організмах може мати як адитивний вплив чи синергічний вплив, так і антагоністичний в залежності від моделі дослідження, співвідношення концентрацій та тривалості експозиції [28, 195, 196]. Індукція окислативного стресу кадмієм та міддю має різні механізми. Оскільки мідь є окисно-відновним металом, вона може безпосередньо генерувати активні форми кисню, наприклад, через реакцію Фентона, що призводить до пошкодження клітинних компонентів, тоді як кадмій є не-окисно-відновною речовиною, і його здатність індукувати окислювальний стрес є непрямомою. Кадмій порушує гомеостаз есенціальних металів, особливо міді та цинку, а також пригнічує активність антиоксидантних ферментів, тим самим послаблюючи власні захисні механізми організму [197]. Ця різниця в механізмах може пояснювати синергічний ефект, що спостерігається при одночасному впливі. Якщо кадмій виснажує запаси антиоксидантних молекул, таких як глутатіон та металотіонеїни, тоді як мідь прямо продукує реактивні форми кисню, то їхній комбінований вплив може виявитися значно більш руйнівним, ніж дія кожного з металів окремо [198].

1.5 Антагоністична дія сукцинатів аквананохелатів на цитотоксичність кадмію

Враховуючи такі складні взаємодії між кадмієм, цинком та міддю, постає важливе питання способу «доставки» цих елементів до клітин-мішеней та зменшення кумулятивної дії цих металів. Класичні фундаментальні та сучасні медико-біологічні дослідження переконливо демонструють двонаправлену антагоністичну роль сукцинатів. Вони діють як біоантагоністи, зменшуючи накопичення кадмію в ембріональних тканинах, коли їх застосовують у поєднанні з основними мінералами, та функціонують

як метаболічний шунт, допомагаючи обійти порушення в мітохондріальному циклі, викликані кадмієм, що дозволяє підтримувати клітинне дихання та енергетичний гомеостаз. Сукцинат, як ключовий проміжний продукт циклу Кребса, є безпосереднім субстратом для комплексу II (сукцинатдегідрогенази або глутатіону) в ланцюзі транспорту електронів. Кадмій, як було доведено, є потужним інгібітором активності сукцинатдегідрогенази [199], що порушує нормальний потік електронів і, як наслідок, посилює їх витік, що призводить до збільшення виробництва реактивних форм кисню. Застосування сукцинатів може ефективно протистояти цьому порушенню, оскільки надходження додаткового сукцинату підтримує потік електронів у мембранах клітин, що дозволяє обійти блокування та підтримати клітинне дихання, що в свою чергу, зменшує генерацію активних форм кисню, яка безпосередньо пов'язана з інгібуванням комплексу II. Цей цілеспрямований біохімічний ефект надає сукцинатам роль специфічного, механістичного антидоту, що підтримує енергетичний метаболізм під час стресу, спричиненого кадмієм [200, 201].

Водночас, переносючи електрони від сукцинату до коферменту Q у мембрані, комплекс II також постачає атоми водню для дихальної системи і таким чином робить цю метаболічну систему незворотною. Окрім того, що сукцинат виробляється інтрамітохондріально, його можна використовувати як енергетичний субстрат, що було продемонстровано десятиліття тому за допомогою ізольованих мітохондрій, і цей підхід, стимуляція мітохондріального дихання сукцинатом, зараз широко використовується для дослідження патофізіологічних функцій мітохондрій. Спочатку Чаппель та Хаархофф у 1967 р. [202] продемонстрували, що ізольовані мітохондрії проникні для сукцинату, який потім стимулює мітохондріальне дихання. Було виявлено, що швидкість дихання контролюється поглинанням сукцинату, особливо при низьких субмілімолярних концентраціях [203]. Пізніше було доведено, що цитозольний сукцинат переноситься в мітохондріальний матрикс дикарбоксилатним переносником, однак рівень

експресії цього переносника в м'язових мітохондріях дуже низький, тому вважається, що сукцинат транспортується в мітохондрії м'язів (включаючи серце) через α -кетоглутаратний переносник або інші мітохондріальні системи переносу аніонів, такі як аніонний канал внутрішньої мембрани. У тканинах, включаючи серце, рівні сукцинату досить низькі, але можуть зростати за патологічних станів, таких як гіпоксія або ішемія, у людей сукцинат накопичується в скелетних м'язах під час фізичних вправ, можливо, через гіпоксію тканин [204]. Перфузія гіпоксичних сердець щурів α -кетоглутаратом, малатом або фумаратом *in vitro* призводить до чотириразового підвищення рівня сукцинату в тканині міокарда. Дослідження групи науковців [205] показало, що попередньо існуючий α -кетоглутарат є основним попередником накопичення сукцинату під час ішемії серця.

Сучасні дослідження щодо ролі сукцинату у розвитку захворювань ССС є досить неоднозначними. З одного боку низка експериментів на тваринах підтвердила захисний ефект сукцинатів щодо токсичної дії важких металів на ССС. Наприклад, в експерименті на мишах показано, що екзогенна бурштинова кислота (сукцинат) сприяла виведенню кадмію з організму: при дослідженні впливу кадмію на стан травної системи та кишкової мікробіоти. У даному досліді вимірювався рівень кадмію в екскриментах. Встановлено, що при надходженні екзогенного сукцината в організм дослідних тварин, рівень кадмію у фекаліях мишей істотно зростає, а накопичення кадмію у печінці та кишечнику зменшувалося [206]. Також дослідження на вагітних щурах показали, що одночасне введення хлориду кадмію з сукцинатами міді або цинку значно зменшує накопичення кадмію в нирках ембріонів. Механізм цієї дії, ймовірно, пов'язаний із конкуренцією за транспортери та місця зв'язування. Цинк, зокрема, має схожі властивості з кадмієм і може ефективно конкурувати з ним за поглинання в кишечнику та транспорт через плацентарний бар'єр. Сукцинати, будучи комплексоутворювачами, можуть зв'язувати ці основні мінерали, сприяючи їхньому поглинанню, що, у свою

чергу, перешкоджає поглинанню кадмію. Ключовим моментом є спостереження, що хоча рівень кадмію в ембріонах знижувався, найвищий рівень накопичення кадмію був зафіксований у нирках матері в групі, яка отримувала сукцинат міді. Цей висновок не є простим протиріччям, а вказує на складну фармакокінетику. Це свідчить про те, що сукцинати не просто запобігають поглинанню кадмію, а, можливо, мобілізують його з материнських тканин та сприяють його транспорту до нирок для подальшого виведення. Таким чином, зменшується вплив на ембріон, але тимчасово може збільшуватися токсичне навантаження на нирки матері. Цей важливий нюанс підкреслює необхідність ретельного дозозалежного дослідження, щоб забезпечити терапевтичну користь без шкоди для здоров'я матері [186, 207].

Водночас, є низка досліджень, що розглядає підвищення рівня сукцинатів у крові як один з маркерів запальних процесів та розвитку гострих станів ССС. На сьогодні відомо, під час ішемії накопичується саме сукцинат [208], який після реперфузії швидко окислюється сукцинатдегідрогеназою, що призводить до сплеску утворення активних форм кисню мітохондріальним комплексом I. Цей імпульс активних форм кисню, разом з порушенням регуляції кальцію та виснаженням АТФ, ініціює каскад шкідливих реакцій, які завершуються загибеллю кардіоміоцитів, що називається реперфузійним пошкодженням [209]. У той час як загибель клітин від ішемії сприяє інфаркту, реперфузія призводить до додаткового пошкодження. Таким чином, можна припустити, що реперфузійне пошкодження забезпечує терапевтичне вікно для зменшення пошкодження органів [210]. Аномальні зміни концентрації сукцинату пов'язані не тільки ішемію та реперфузію, а ще і з різними запальними процесами та онкологічними захворюваннями. Нещодавні дослідження з'ясували ключову роль сукцинату та сукцинатдегідрогенази для маніпулювання функціями імунних клітин при захворюваннях, пов'язаних з гіпоксією [211, 212].

Сучасні дані про роль сукцинатів у модифікації токсичності кадмію ґрунтуються переважно на експериментах із лабораторними тваринами та

клітинними моделями. Попри наявні результати, що вказують на їхню здатність знижувати акумуляцію кадмію, послаблювати розвиток оксидативного стресу та запальної відповіді, достатньої кількості даних щодо антагоністичної дії сукцинатів металів на токсичну дію кадмію, особливо на хід ембріогенезу, вкрай мало. Наявні дослідження часто демонструють окремі ефекти: вплив та накопичення кадмію нирками та печінкою, варіативність біохімічних маркерів пошкодження печінки чи нормалізацію показників антиоксидантної системи, проте бракує цілісного розуміння взаємодії кадмію та сукцинатів металів, зокрема міді та цинку на хід органогенезу, розподіл елементів у тканинах і органах, а також ембріонах при одночасному надходженні в організм вагітних самиць дослідних тварин. Супутньою проблемою є невеликий обсяг даних щодо хронічних надходжень низьких доз елементів, що відображає реальні умови їхнього впливу в навколишньому середовищі. У більшості досліджень використовуються гострі моделі з відносно високими дозами токсиканта, що обмежує можливість екстраполяції отриманих результатів на хронічні сценарії. Крім того, відсутня чітка оцінка дозозалежності та потенційних побічних ефектів екзогенного введення сукцинатів при тривалому застосуванні, що створює невизначеність у питаннях безпеки. Недостатньо досліджено також можливі відмінності у відповідях різних тканин, зокрема серцевого м'яза, які можуть по-різному реагувати на комбінацію кадмію та сукцинатів.

Актуальність подальших досліджень зумовлена високою поширеністю кадмієвого забруднення, яке супроводжує промисловий розвиток та накопичується у ґрунтах і харчових продуктах. У цьому контексті пошук метаболічних засобів, здатних зменшувати негативний вплив від хронічного надходження кадмію, набуває особливого значення. Сукцинати, як проміжні метаболіти циклу Кребса, мають потенціал виступати не лише хелатуючими агентами, але й регуляторами енергетичного обміну та антиоксидантного захисту. Вивчення цих властивостей у контрольованих експериментальних

умовах на тваринах є необхідним кроком для розширення уявлень про можливі стратегії біологічного захисту від кадмієвої інтоксикації.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА РОЗДІЛОМ:

1. Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. «Вплив сполук кадмію на стан серцево-судинної системи (літературний огляд)». Вісник проблем біології і медицини. Полтава, 2022. Вип.2, том 1(164). С.84-88 [213].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика матеріалу дослідження

Експериментальні роботи проводились у віварії ДДМУ при температурі 20-25°C, вологості не менше 50%, у провітрюваних приміщеннях та світловому режимі день/ніч в стандартних пластикових клітках не більше 3-4 осіб в кожній, на стандартному раціоні харчування. Наукове дослідження виконувалось на сертифікованих молодих самицях щурів (2,5-3 місяці) лінії Wistar вагою 150-180 г., яких отримували з розплідника «Далі 2001» (м. Київ). Вибір об'єктом дослідження саме щурів зумовлений низьким рівнем у них спонтанних вад розвитку порівняно з мишами та кролями, що мало значення для виконання поставлених завдань ембріологічної частини дослідження. Всі експериментальні тварини пройшли 2-х тижневий карантин, зовнішньо мали здоровий вигляд і були активні, добре споживали їжу та воду. Впродовж карантину не виявлено хворих або малорухомих щурів, тому вважаємо що карантин та адаптацію тварини перенесли добре. Під час утримання, введення досліджуваних чинників та оперативного вилучення тварин з експерименту ми дотримувались усіх етичних норм поводження з лабораторними тваринами.

Дослідження були проведені з дотриманням міжнародних і національних етичних стандартів, зокрема відповідно до Декларації Гельсінкі Всесвітньої медичної асоціації (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2000) [214], Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (Oviedo Convention, 1997) [215], положень Всесвітньої організації охорони здоров'я та Міжнародної ради медичних наукових товариств (CIOMS) [216], Міжнародного кодексу медичної етики (International Code of Medical Ethics, 1983) [217]. Експерименти на тваринах здійснювалися з урахуванням Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001)

[2018], а також у відповідності до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986 р.) [219]. Всі дослідження узгоджені Комісією з питань біоетики ДДМУ (протокол засідання №17 від 30.09.2025 р.).

Для виконання поставленої мети та задач необхідно було отримання вагітних самиць з датованим терміном вагітності. Методика отримання датованого терміну вагітності складається з вивчення функціонального стану яєчників самиць. Дослідження естрального циклу методом піхвових мазків дозволило визначити у кожної самки наявність і тривалість циклу та окремих його фаз, а також ритмічність їх чергування. У самиці щура естральний цикл триває 4-5 днів, впродовж якого змінюється склад клітин піхвового мазка [220].

Період статевого спокою – дієструс – характеризується наявністю в мазках дрібних клітин – лейкоцитів, які по кількості переважають над іншими клітинами [221] (рис.2.1).

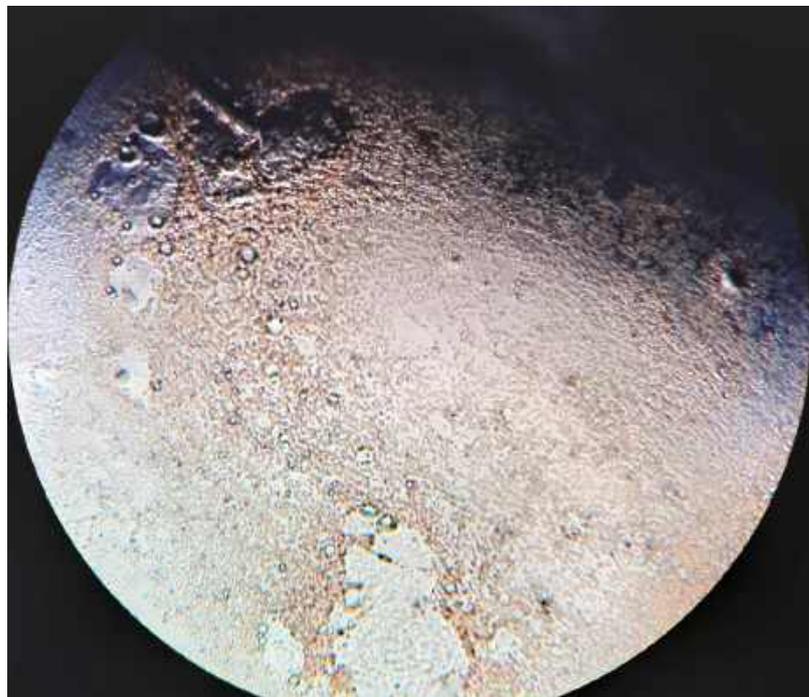


Рис. 2.1. Мікрофотографія нефіксованого забарвленого гематоксиліном вагінального мазка самиці щура на стадії дієструс. Зб. 7x8.

Фаза проєструс – підготовча фаза, коли під впливом гормонів гіпоталамуса щура фолікули яєчника вступають в стадію росту і починають виробляти естроген. У мазках з'являються крупні клітини з овальними ядрами, що швидко руйнуються і залишаються у вигляді ядерної тіні клітини. На наступній фазі естрального циклу – еструс в мазках визначаються великі зроговілі клітини, що схожі на «кукурудзяні пластівці», більшість цих клітин вже не містять ядра [220] (рис. 2.2).

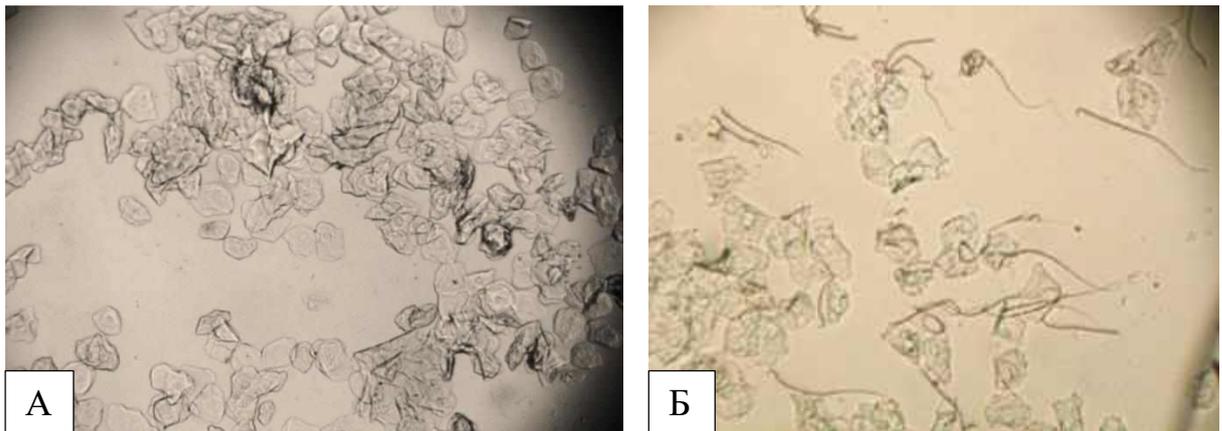


Рис. 2.2. Мікрофотографія нефіксованого нефарбованого вагінального мазка самиці щура на стадії еструс (А) та зі сперматозоїдами (Б). Естральні клітини в полі зору. Зб. 7x10.

Саме в цей період естрального циклу самиці щура, тобто впродовж стадій проєструс та еструс, самців підсаджували до самиць для спарювання. За наявності сперматозоїдів у вранішніх піхвових мазках починали відлік вагітності, тобто визначали цей день як перший день вагітності.

Згідно загальноприйнятих принципів організації та проведення ембріологічних експериментальних робіт [222], вагінальні мазки у самиць брали в один і той самий час, а саме – з 9.00 до 11.00 ранку і, при наявності в мазку сперматозоїдів, вважали це першим днем вагітності і відсаджували самиць в окремі клітки.

2.2. Методи дослідження

Дизайн експерименту. Моделювання впливу хлоридом кадмію (іонний розчин) та розчинами сукцинатів на організм самиці та опосередковано на хід ембріогенезу і розвиток серця у ембріонів щурів проводили відповідно до плану дослідження. З першого дня і впродовж всієї вагітності самицям щурів щоденно перорально через зонд вводили досліджувані розчини в нижчезазначених дозах. Базовою умовою експериментального введення була обмеженість об'єму речовини, що вводиться. Як при ізольованому впливі кадмію, так і при впливі кадмію в комбінації з сукцинатами міді або цинку, обсяг введення не перевищував 0,5 мл, бо саме такий об'єм не призводить до розтягування шлунку дослідного щура і не привносить побічного ефекту механічного впливу.

Всі вагітні самиці щурів були розділені на 4 групи:

Перша група – контроль;

Друга група – ізольоване введення розчину кадмію хлориду у дозі 2,0 мг/кг;

Третя група – комбіноване введення розчину кадмію хлориду у дозі 2,0 мг/кг та розчину сукцинату цинку в дозі 5 мг/кг;

Четверта група – комбіноване введення розчину кадмію хлориду у дозі 2,0 мг/кг та сукцинату міді 0,1 мг/кг.

По 16 самиць в кожній групі. Експеримент мав хронічний характер і тривав весь період вагітності самиць – 20 діб. Доза по кадмію 2,0 мг/кг обрана як адекватна хронічному експерименту і складає 1/20 від LD₅₀. Доза сукцинату цинку та сукцинату міді відповідають добовим дозам потреби організму.

Оперативний забій та забір ембріонального матеріалу відбувався на 13-ту та 20-ту добу ембріогенезу під тіопенталовим наркозом відповідно до етичних норм поводження з лабораторними тваринами. На 13-й добі ембріонального розвитку матку самиці щура вилучали неушкодженою і фіксували разом з ембріонами. В подальшому ембріони вилучались із матки,

оглядались з метою виявлення візуальних патоморфологічних змін (у разі виявлення аномалій дані вносились до протоколу), зважувались та підлягали заливці у парапласт для виготовлення гістологічних зразків (рис.2.3).

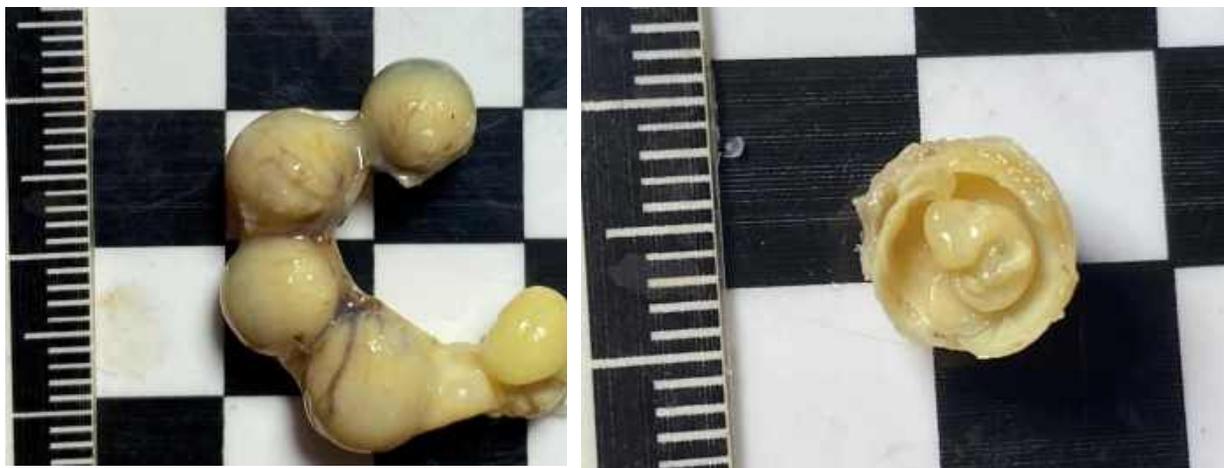


Рис. 2.3. Макрофотографія фіксованої матки самиці щура 13-ї доби вагітності та відпрепарований ембріон 13-тої доби контрольної групи. Фото зроблене на калібрувальній поверхні для співставлення розмірів. Довжина квадрату калібровки 10мм.

На 20-й добі ембріонального розвитку ембріони одразу вилучались із матки, зважували, протоколювали, фотографували та фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну для подальшого дослідження (Рис. 2.4) [223].



Рис. 2.4. Макрофотографія фіксованого ембріона щура 20-ї доби вагітності контрольної групи. Фото зроблене на калібрувальній поверхні для співставлення розмірів. Довжина квадрату калібровки 10мм.

Після фіксації ембріони препарувались, вилучався серцево-легеневий комплекс та відокремлювались серця. Ембріональне серце оглядалось, зважувалось та фотографувалось, опис та морфометричні показники протоколювались для обчислення кардіофетального індексу, після чого серця готувались до заливки у парафін для проведення гістологічних досліджень (рис. 2.4, рис. 2.5). Для визначення впливу досліджуваних речовин на стан серцево-судинної системи у самиць також вилучались серця, які підлягали фіксації та подальшому дослідженню (рис. 2.6).

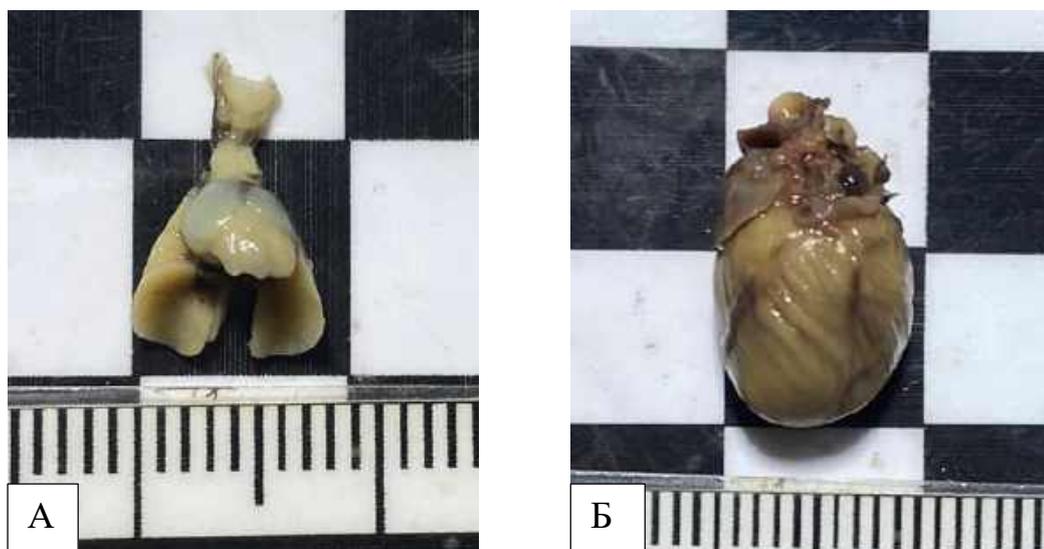


Рис. 2.5. Макрофотографія вилученого серцево-легеневого комплексу ембріона (А) самиці щура 20-ї доби вагітності та фіксоване серце вагітної самиці (Б) контрольної групи. Фото зроблене на калібрувальній поверхні для співставлення розмірів. Довжина квадрату калібровки 10мм

Загалом визначались 2 напрямки дослідження – ізольований вплив кадмію та комбінований вплив кадмію з сукцинатами міді та цинку.

Характеристика досліджуваних чинників. В експериментальних моделях використовували іонний розчин хлориду кадмію та розчини сукцинати міді та цинку, що були отримані за аквананотехнологією згідно договору про наукову співпрацю з Науково-дослідним інститутом нанобіотехнологій та ресурсозбереження України (м. Київ). Усі сукцинати були аквахелатами бурштинової кислоти, мали нанорозмір від 20 до 50 нм, отримані патентованою вітчизняною методикою «ерозійно-вибухова

нанотехнологія отримання аквахелатів нанометалів» (Патент України № 29856. 2008) [224]. Вказані наноаквахелати біометалів досить широко і продуктивно використовуються в сільському господарстві та ветеринарії [225], проте експериментальних медико-біологічних робіт з визначенням їх можливого біоантогонізму до ембріотоксичності та кардіотоксичності солей важких металів вкрай мало.

Для проведення хронічного ембріологічного дослідження нами обрано низькі дози металів і мікроелементів, які можуть бути співставленими з реальним їх співвідношенням в добових раціонах жінок, що проживають в кадмійнавантажених промислових регіонах. Доза по кадмію складає 2,0 мг/кг маси тіла, що в 20 разів вище добової допустимої дози (ДСД) та відповідає порогу для білих щурів в умовах хронічного експерименту при введенні водного розчину [226].

Морфологічні методи. Нами вимірювалась і протоколювалась маса тварин та ректальна температура протягом всього періоду вагітності самиць щурів кожні 4 дні. Як відомо, ректальна температура щурів є об'єктивним критерієм загального самопочуття тварини. В наших експериментальних групах ректальна температура (середні показники) коливалась в межах $37,5 \pm 0,17$ - $38,4 \pm 0,25$ °C. Впродовж всього періоду вагітності у самиць контрольної групи ми спостерігали поступове зниження температури тіла і наприкінці вагітності даний показник виявився на $0,61$ °C достовірно ($p < 0,05$) нижчим порівняно з початком вагітності, що доводить факт незначного зниження метаболічних процесів в організмі вагітної самиці або перерозподіл температури тіла для забезпечення максимально комфортних умов для розвитку плодів.

Результати впливу досліджуваних чинників оцінювали після евтаназії самиць під наркозом тіопенталу натрію на 13-й та 20-й день вагітності. Для можливості обрахування стандартних показників ембріотоксичності ми оперативно видаляли та відпрепарували від жирової тканини яєчники самиць, для підрахування кількості жовтих тіл вагітності і відповідності

кількості ембріонів в кожному розі дворогої матки кількості жовтих тіл правого або лівого яєчника самиці (рис. 2.6).

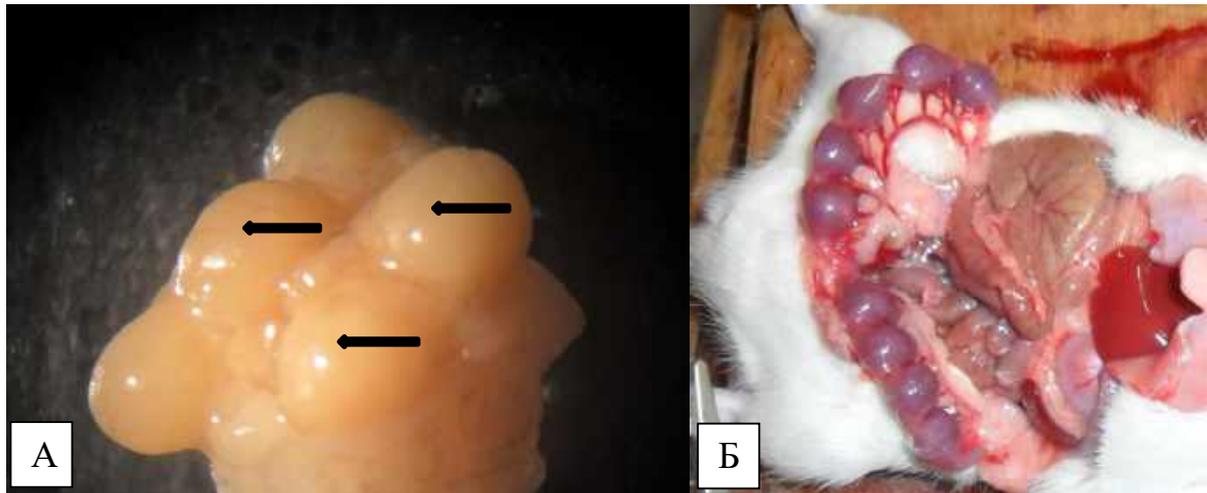


Рис. 2.6. Фото відпрепарованого нефіксованого яєчника самиці щура під бінокулярною лупою. Жовті тіла вказано стрілками (А) (зб.7х9). Фото матки самиці щура 13-ї доби вагітності з ембріонами контрольної групи (Б).

Відповідно до мети для виконання поставленого завдання визначення рівня ембріотоксичності досліджуваних речовин проводили наступні обрахунки:

$$1. \quad \text{Загальна ембріональна смертність} = \text{ЗСЕ} = \frac{B-A}{B}$$

де: А – кількість живих плодів

В – кількість жовтих тіл вагітності

$$2. \quad \text{Предімплантаційна смертність} = \text{ПІС} = \frac{B-(A+B)}{B}$$

де: А – кількість живих плодів

В – кількість загиблих (резорбованих) плодів

В – кількість жовтих тіл вагітності

$$3. \quad \text{Постімплантаційна смертність} = \text{ПостІС} = \frac{B}{A+B}$$

де: А – кількість живих плодів

В – кількість загиблих (резорбованих) плодів

4. Кількість плодів на 1 самку, середнє значення в групі ($M \pm m$);

5. Маса плоду ($M \pm m$).

Кількість плодів в кожному розі матки та кількість жовтих тіл в яєчнику з відповідного боку дозволили нам обрахувати доімплантаційну смертність ембріонів. Якщо кількість жовтих тіл вагітності в яєчниках самиці була вищою за кількість ембріонів у відповідному розі матки, це свідчить про ембріотоксичний вплив досліджуваного чинника на процес імплантації та наступну загибель ембріона щура, тобто наявність доімплантаційної смертності. Даний показник є одним з провідних показників ембріотоксичності досліджуваних сполук. Різниця кількості місць імплантації в рогах матки з кількістю ембріонів дозволила обрахувати постімплантаційну ембріональну смертність. На 13-ту та 20-ту добу в рогах матки визначались сліди різного ступеню резорбції, що протоколювалось для подальшого розрахунку післяімплантаційної ембріональної смертності [227].

Для 20-тиденних плодів щура проводилось також обрахування наступних морфометричних параметрів:

- вагові показники ембріона в цілому (волога вага) (мг), $M \pm m$;
- вагові показники ізольованого серця ембріона (волога вага) (мг), $M \pm m$;
- кардіофетальний індекс (%), $M \pm m$, який розраховувався нами – за формулою:

$$KFI = \frac{m}{M} \times 100\%$$

де КФІ – кардіофетальний індекс; m – маса серця ембріону (мг); M – маса ембріона щура (мг).

Гістологічні методи. Для виконання поставлених завдань, отримані зразки серця самиць та цілі ембріони 13-тої доби і серця ембріонів 20-тої доби підлягали фіксації нейтральним формаліном, після чого проводились по батареї спиртів, заливались у парапласт, виготовлялись гістотопографічні зрізи з забарвленням оглядовими барвниками для подальшого гістологічного дослідження. Для отримання цифрових зображень з подальшим обчисленням розмірів структур ембріонального серця та серця вагітної самиці

використовувалася камера для світлової мікроскопії ZEISS AxioCam ERc 5s з адаптером P95-C 1/2" 0,5x, приєднана до мікроскопу Primo Star компанії ZEISS. Використання таких цифрових технологій дозволило обрахувати: товщину стінки шлуночків, передсердь та міжшлуночкової перегородки, мкм ($M \pm m$).

Біохімічні методи. Для підтвердження негативного впливу хлориду кадмію на морфогенез серця нами також проводились біохімічні дослідження. Для визначення рівню активності аспартатамінотрансферази в крові дослідних тварин (вагітних самиць) нами забиралась кров з хвостової вени самиці на обох термінах дослідження і проводився аналіз біохімічних показників у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І.Пирогова згідно договору про науково-технічне співробітництво (2022 рік).

Метод атомної емісії з електродуговою атомізацією

Визначення особливостей накопичення кадмію, цинку та міді в серці вагітних самиць щурів і ембріонів 13-тої та 20-тої доби при ізольованому введенні хлориду кадмію та за умов корекції сукцинатами цинку та міді проводили за допомогою поліелементного аналізу біологічних матеріалів методом атомної емісії з електродуговою атомізацією. Вимірювання проводилися в Державному підприємстві «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України» (м. Одеса) згідно договору про науково-творче співробітництво. 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. При 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 проби.

Підготовка зразків і вимірювання вмісту металів в зразках сердець та ембріонів 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 (повірений 30.11.2019, свідоцтво про повірку 4706-ФГ). Атомно-емісійний спектрометр ЕМАС-200 CCD 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, цинку – 213,856 нм, міді – 324,754 нм.

Відповідно до поставлених завдань експерименту, для порівняння отриманих показників різних груп та відповідно до вимог пробопідготовки всі зразки для визначення мікроелементного статусу підлягали заморожуванню без фіксації. Під час оперативного вилучення органів та ембріонів частина сердець самиць та ембріонів розміщувалась в пластикові контейнери і зберігалась у морозильній камері до відправлення в лабораторію Українського науково-дослідного інституту медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України. Визначення з накопичення досліджуваних речовин (кадмій, мідь, цинк) проводилось у двох спрямуваннях. Перше: накопичення зазначених мікроелементів в ембріонах 20-ї доби розвитку; друге накопичення мікроелементів в серцях вагітних

самиць. Таким чином, ми могли мати результат накопичення кадмію самицею і ембріонами в хронічному експерименті наприкінці ембріонального розвитку.

Статистичні методи. Для визначення необхідного об'єму вибірки заздалегідь вивчали об'єм вибірки в аналогічних експериментах, враховували адекватну статистичну потужність вибірки при $\alpha = 0,05$ та етичні вимоги поводження з лабораторними тваринами. Після отримання результатів досліджень визначали розподілення даних у кожній групі за допомогою тестів Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смирнова та однорідність дисперсій за критерієм Фішера: якщо отримане статистичне розподілення відповідало нормальному розподіленню Гаусса, подальші порівняння середніх величин проводились за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA з постеріорними попарними порівняннями (t-критерій Ст'юдента); у разі відхилення розподілення від нормального, неоднорідності дисперсій та малих вибірках (показники, що визначались для вагітних самиць), подальший аналіз проводився за допомогою критерія Краскела-Уоліса, а попарні порівняння по окремим групам – з використанням критерію Манна-Уїтні.

Середні величини презентувались за допомогою наступних параметрів описової статистики: M – середнє арифметичне; SD , або s – стандартне відхилення; SE , або m – стандартна похибка середнього.

Статистичне опрацювання та аналіз результатів виконані за загальноприйнятими методиками з використанням ліцензійних програм статистичного аналізу Statistica v.6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA) та надбудови AtteStat для Microsoft Excel. Відмінності між групами вважались достовірними при значенні $p < 0,05$. Візуалізація отриманих результатів презентувалась у вигляді гістограм.

РОЗДІЛ 3

ДИНАМІКА ЗМІН МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО СТАТУСУ СЕРЦЯ САМИЦЬ ТА ЕМБРІОНІВ ЩУРІВ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО ВПЛИВУ ХЛОРИДОМ КАДМІЮ ПРИ ІЗОЛЬОВАНОМУ ВВЕДЕННІ ТА В КОМБІНАЦІЇ З СУКЦИНАТАМИ БІОГЕННИХ МЕТАЛІВ

Іони важких металів, які потрапляють в організм з навколишнього середовища зв'язуються з багатьма молекулами в тканинах організму, включаючи білки та полісахариди, тобто мають високий рівень накопичення. Крім того, багато цих металів є біологічно активними і беруть участь в різноманітних фізіологічних та патофізіологічних реакціях. У результаті поглинання організмом кадмію, він широко транспортується і розподіляється по тканинах і органах, викликаючи негативний вплив на організм. Навіть у низьких дозах кадмій має токсичний вплив на нервову систему, імунну, репродуктивну та серцево-судинну системи. Оскільки кадмій активно залучається у фізіологічні процеси і здатний долати плацентарний бар'єр, його накопичення призводить до зміни активності різних ферментів, зсуву основних морфологічних показників, а також суттєво порушує баланс мікроелементів дорослого організму щура та ембріонів. Кадмій здатний як підвищувати вміст певних мікроелементів, обумовлюючи їх затримання у тканинах і органах, так і навпаки – викликати значні втрати певних двовалентних катіонів, замінюючи їх собою. Рівень накопичення кадмію залежить від дози та тривалості інтоксикації, способу введення, хімічної формули сполуки, типу тканини або органу, віку та фізіологічного стану організму.

Визначення з накопичення досліджуваних речовин (кадмій, мідь, цинк) проводилось нами у двох спрямуваннях: накопичення зазначених мікроелементів в ембріонах 20-ї доби розвитку та накопичення

мікроелементів в серцях вагітних самиць на 13-ту та 20-ту добу експерименту всіх груп.

Аналіз та порівняння отриманих результатів показав наступне. На 13-ту добу експерименту найвищий рівень накопичення кадмію в серцях самиць визначався в групі комбінованого впливу кадмій хлорид+мідь і дорівнював $0,1234 \pm 0,0117$ мкг/г, що було у 2,3 рази вище за контрольні показники і в 1,2 рази перевищувало рівень накопичення в групі ізольованого введення кадмію ($0,104 \pm 0,0244$ мкг/г). В групі комбінації кадмію з сукцинатом цинку рівень кадмію на цьому терміні дослідження наближався до контрольного показника і становив $0,0858 \pm 0,0175$ мкг/г. Таким чином, вже на 13-ту добу щоденного хронічного введення дослідних речовин щурам визначався різний рівень накопичення кадмію в серці вагітних самиць (рис. 3.1).

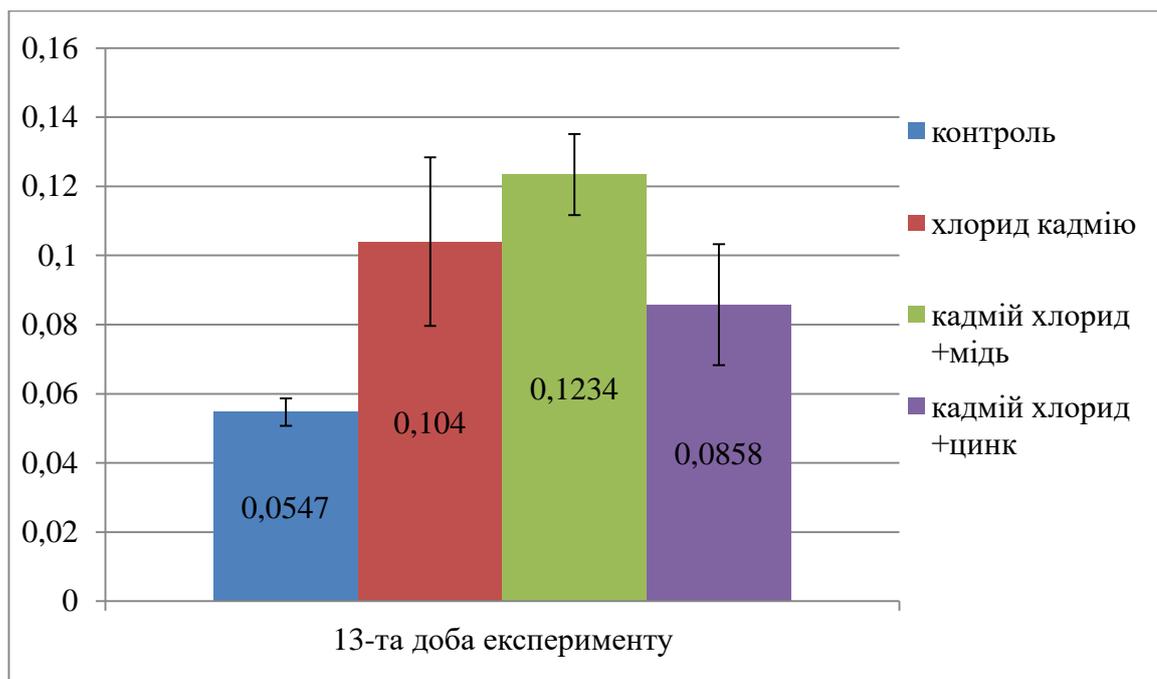


Рис. 3.1. Рівень накопичення кадмію (мкг/г) у серцях вагітних самиць щурів в піддослідних групах на 13-ту добу експерименту.

Як показали результати поліелементного аналізу, на 20-тій добі експерименту рівень накопичення кадмію недостовірно збільшувався навіть в контрольній групі і становив $0,0699 \pm 0,0033$ мкг/г. Ми пояснюємо таке підвищення тим фактом, що експеримент проводився в кадмійнавантаженому

регіоні України. При цьому очікувано виростав і показник накопичення в групі ізольованого введення кадмію – $0,1656 \pm 0,0045$ мкг/г. Досить неочікуваною була тенденція до збільшення рівню кадмію в групі комбінованого впливу з сукцинатом міді. На 20-ту добу рівень кадмію в цій групі був найвищим ($0,2121 \pm 0,0219$ мкг/г) і навіть перевищував у 1,3 рази показник в групі ізольованого впливу хлоридом кадмію, а контрольні показники перевищував у 3 рази (рис.3.2).

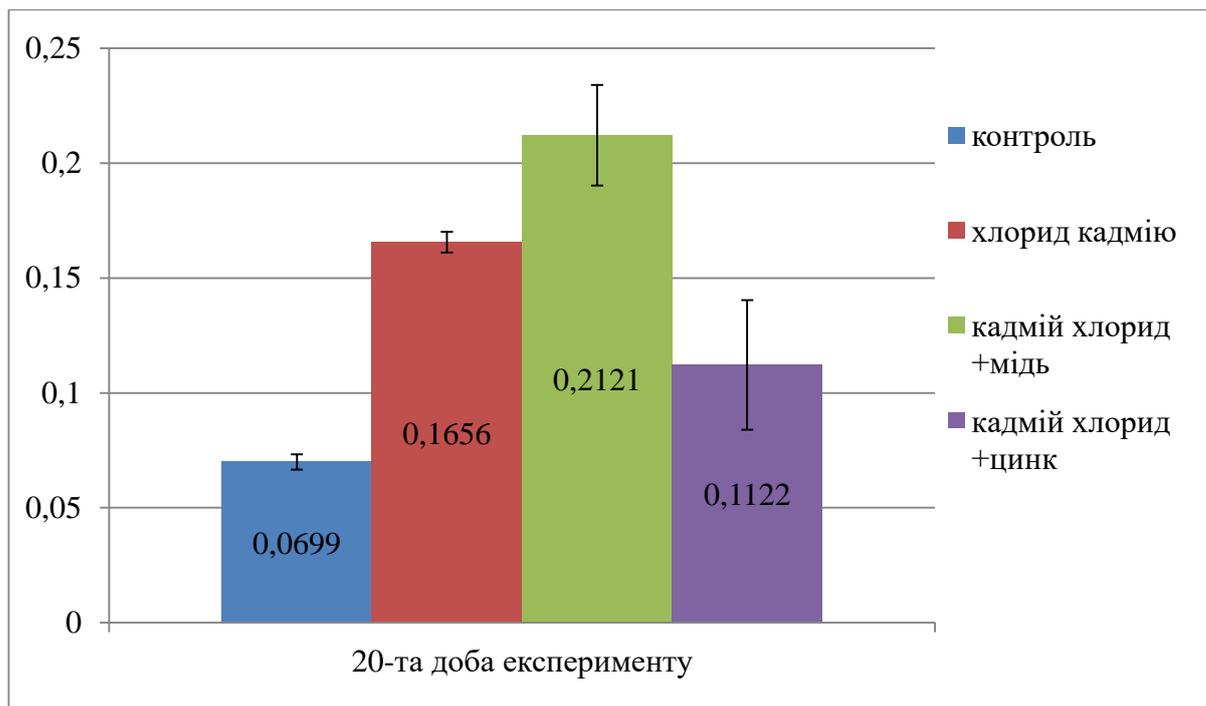


Рис. 3.2. Рівень накопичення кадмію (мкг/г) у серцях вагітних самиць щурів в піддослідних групах на 20-ту добу експерименту.

Таким чином, аналіз та порівняння накопичення рівню кадмію в серцях дорослих самиць показало, що комбіноване введення кадмію з сукцинатом міді підвищує рівень накопичення кадмію серцем щурів, а комбіноване введення кадмію з сукцинатом цинку знижує рівень накопичення кадмію

Наступний елемент, який визначався нами в тканинах серця вагітних самиць усіх груп був цинк. Цинк належить до найбільш важливих і незамінних для життєдіяльності організму мікроелементів. За поширенням в організмі даний елемент знаходиться на 2-му місці після заліза, він бере

активну участь у метаболізмі вуглеводів і ліпідів, функціонуванні репродуктивної, кардіоваскулярної та нервової систем, впливає практично на всі ланки імунної системи.

В усіх експериментальних групах рівень цинку був вищий за контроль. На 13-ту добу експерименту в серцях вагітних самок найвищий рівень цинку визначався в групі ізольованого введення кадмію і становив $87,90 \pm 7,36$ мкг/г, що у 2,2 рази перевищувало контрольні показники (рис.3.3).

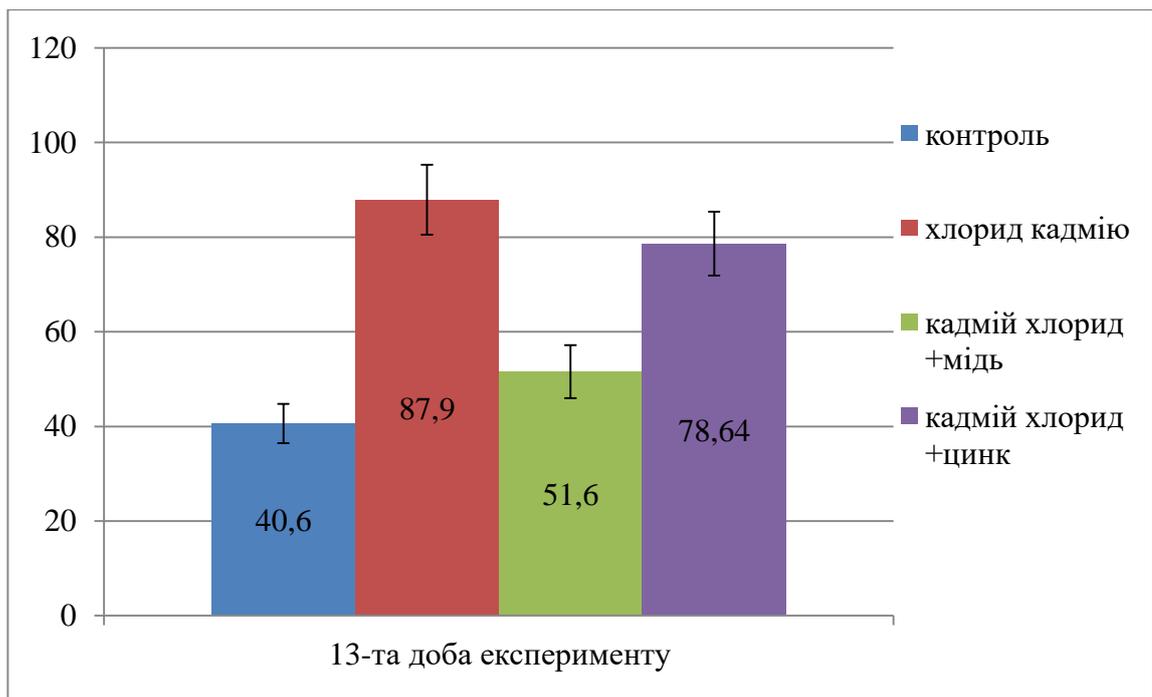


Рис. 3.3. Рівень накопичення цинку (мкг/г) у серцях вагітних самок щурів в піддослідних групах на 13-ту добу експерименту.

В групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом міді рівень цинку недостовірно перевищував контрольні показники, а високий рівень цинку ($78,64 \pm 6,76$ мкг/г) в групі комбінованого введення кадмію з цинком не є показовим, тому що ці тварини щоденно отримували досліджуваний елемент.

На 20-тій добі дослідження в групі ізольованого введення кадмію визначалось зниження рівню цинку в серцях вагітних самок щурів у порівнянні до попереднього терміну дослідження (рис.3.4). Навіть в контрольній групі рівень цинку недостовірно знижувався у порівнянні до 13-

тої доби експерименту. Ми пов'язуємо зниження рівню цього мікроелементу з фізіологічними потребами вагітної самиці та розвитком ембріонів. В групі ізольованого введення кадмію рівень цинку становив $59,85 \pm 7,80$ мкг/г, що було у 1,5 разів нижче за рівень на 13-ту добу експерименту. Недостовірне зниження в серцях вагітних самиць цинку ($48,76 \pm 4,13$ мкг/г) у порівнянні до попереднього терміну дослідження визначалось також і в групі комбінованого введення кадмію та сукцинату міді (рис.3.3 та 3.4).

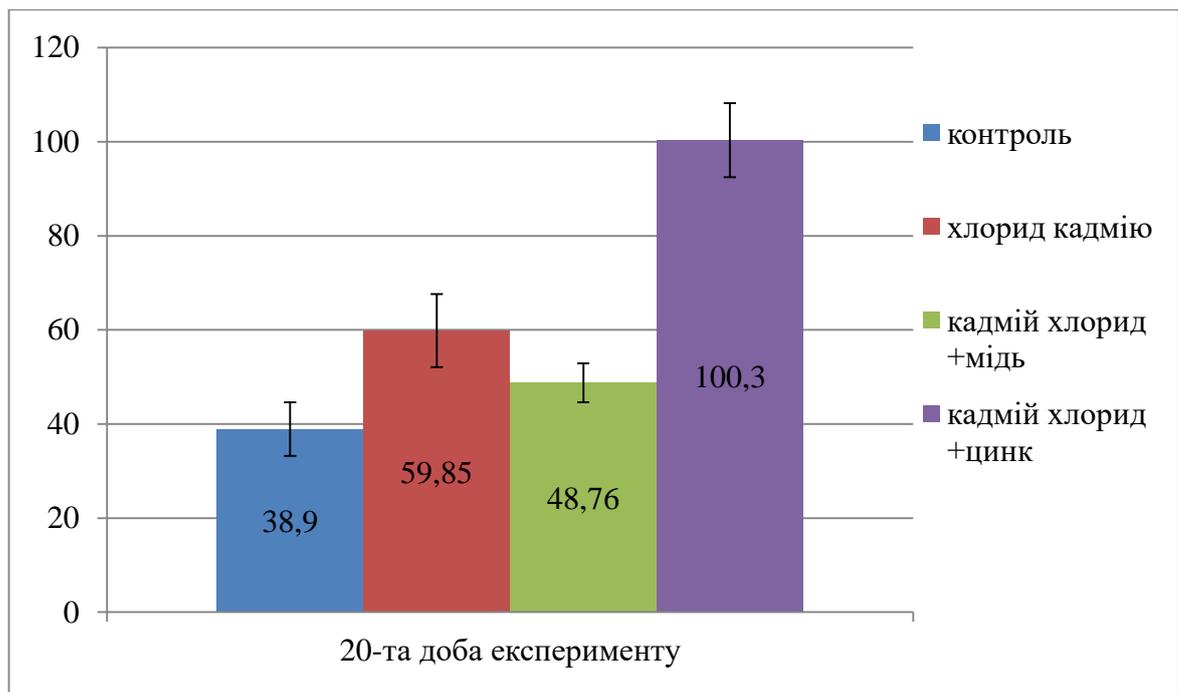


Рис.3.4. Рівень накопичення цинку (мкг/г) у серцях вагітних самиць щурів в піддослідних групах на 20-ту добу експерименту.

В групі комбінації кадмію з цинком продовжувалось збільшення накопичення цинку в серці самиці, але ці дані не підлягали порівнянню відповідно до умов проведення експерименту. Таким чином, введення хлориду кадмію як в ізольованому варіанті, так і в комбінації з сукцинатами металів призводить до змін рівню накопичення цинку в серцях вагітних самиць при хронічному експерименті.

Нами також визначався і порівнювався рівень міді в серцях вагітних самиць усіх експериментальних груп. Мідь – це елемент, який має суттєве

значення для правильного функціонування організму, він бере участь у багатьох процесах, таких як формування гемоглобіну, функціонування імунної системи, метаболізм, нейрологічна діяльність та багато інших. Мідь входить до складу багатьох ферментів, які є необхідними для ефективного метаболізму та є складовою частиною деяких ферментів-антиоксидантів, що допомагають боротися зі стресом оксидативного походження в організмі. Також мідь є необхідною для утримання нормальної структури білків.

Досить неочікуваним було підвищення рівню міді в серцях вагітних самиць усіх груп на 13-ту добу експериментального дослідження. В контролі рівень міді був $8,37 \pm 0,32$ мкг/г, а при ізольованому введенні кадмію рівень піднімався до $20,90 \pm 0,54$ мкг/г, тобто у 2,5 рази (рис. 3.5).

Тобто, ізольоване введення хлориду кадмію призводить до достовірного збільшення рівню міді в серцях вагітних самиць вже на 13-ту добу експерименту. Цікавим є той факт, що в групі комбінованого введення кадмію з цинком рівень міді також зростав у 2рази – $17,70 \pm 1,29$ мкг/г (рис.3.5). Рівень накопичення міді в групі комбінації кадмію з міддю не є показовим, бо тварини отримували мідь щоденно.

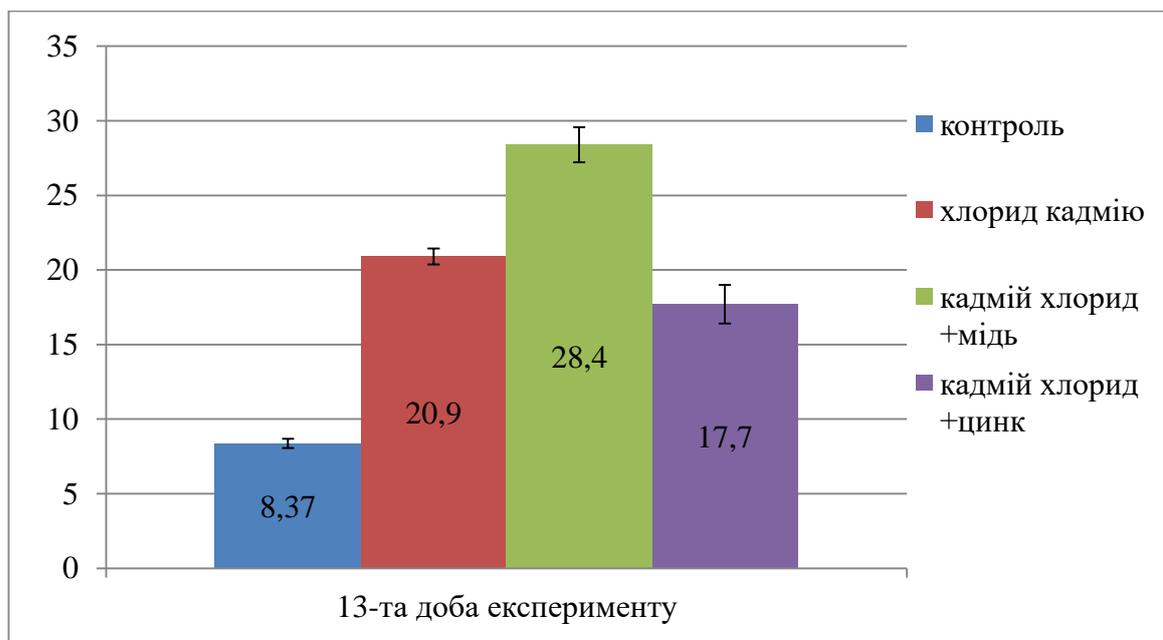


Рис. 3.5. Рівень накопичення міді (мкг/г) у серцях вагітних самиць шурів в піддослідних групах на 13-ту добу експерименту.

На наступному терміні дослідження, тобто наприкінці вагітності щурів (20-та доба), рівень міді в серцях дорослих самиць продовжував зростати (рис. 3.6).

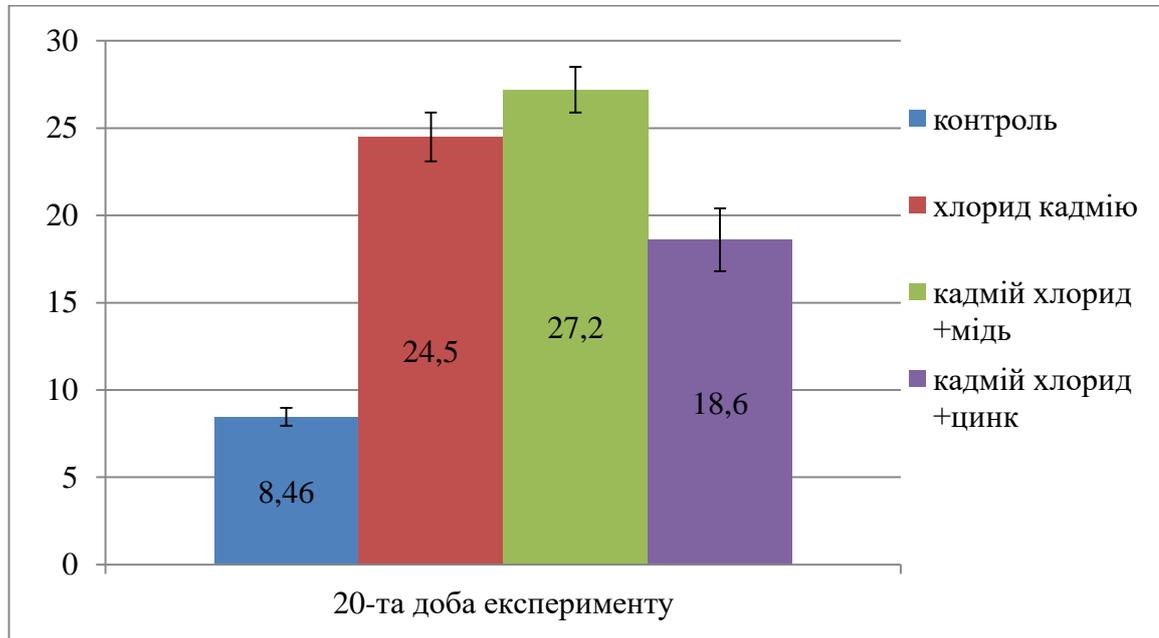


Рис. 3.6. Рівень накопичення міді (мкг/г) у серцях вагітних самиць щурів в піддослідних групах на 20-ту добу експерименту.

В контрольній групі показник не мав різниці з таким на 13-ту добу, а в групі ізолюваного введення кадмію перевищував контроль у 2,9 разів і становив $24,50 \pm 1,40$ мкг/г. Продовжувалось підвищення досліджуємого мікроелементу і в групі комбінованого введення кадмію з цинком – $18,60 \pm 1,80$ мкг/г. У групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом міді високий рівень накопичення цього мікроелементу був прогнозованим і у порівнянні не мав вагомого значення. Таким чином, щоденне хронічне введення кадмію як при ізолюваному так і при комбінованому варіанті, призводить до зміни рівню міді в тканинах серця вагітних самиць на обох досліджуваних термінах експерименту.

Використання поілементного аналізу сердець вагітних самиць щура дозволило зробити висновок, що введення хлориду кадмію призводить до змін рівню не лише кадмію, а і викликає диселементоз по цинку і міді.

Обрахування та порівняння отриманих результатів експерименту довело модифікуючий вплив сукцинатів цинку та міді на ступінь накопичення мікроелементів в серцях дорослих самиць при їх одночасному введенні з кадмієм в експерименті на щурах.

Нами проводився також аналіз впливу накопичених мікроелементів в серцях вагітних самиць на морфометричні показники серця. Для цього під час оперативного виведення дослідних тварин з експерименту проводилось вилучення серця з визначенням його маси. Отримані результати довели, що хронічне введення хлориду кадмію призводить до зниження середніх показників маси серця, а комбіноване введення кадмію з сукцинатом цинку відновлює досліджуваний параметр. Отримані дані свідчать, що сукцинат цинку може розглядатись як потенційний біоантагоніст кадмію при їх комбінованому одночасному введенні щодо впливу на серце у щурів в хронічному експерименті. Більш показовими даними результатів впливу хлориду кадмію на вагові показники серця є саме індекс маси серця, тобто урахування ваги самої дослідної тварини та ваги її серця.

Вплив досліджуваних чинників на морфогенез серця підтверджувався в розрахуванні індексу маси серця (ІМС) щурів в усіх експериментальних групах (рис.3.7). Індекс маси органу в морфологічних та токсикологічних дослідженнях є вагомим критерієм визначення рівню потерпання (ступеню ураження) органу від токсичних речовин. Співвідношення вагових показників серця та маси дослідних тварини демонструє масометричні зміни не лише окремого органу (серця), але і враховує зміни вагових показників самої тварини під час хронічного експерименту.

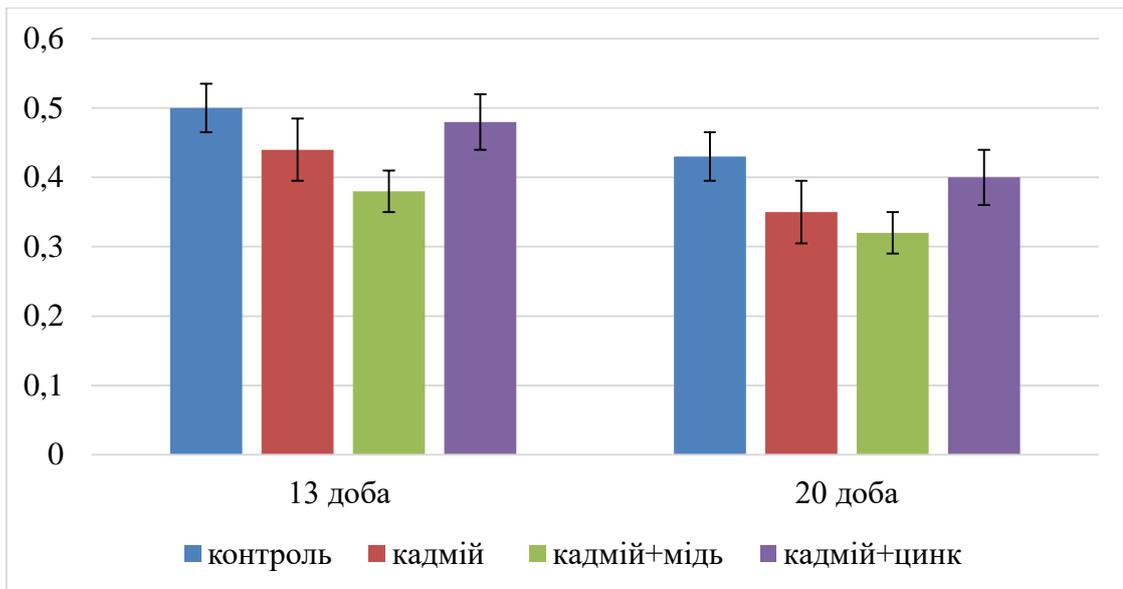


Рис. 3.7. Показники індексу маси серця вагітних самиць щура усіх груп на обох досліджуваних термінах експерименту

Отримані результати корелюють з представленими даними щодо накопичення мікроелементів тканинами серця дорослих самиць в хронічному експерименті. В порівнянні до контрольних показників ІМС найнижчий показник визначався в групі комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді на обох термінах дослідження. В першій половині нашого експерименту, тобто на 13-тій добі дослідження ІМС при комбінованому введенні кадмію з сукцинатом цинку не мав достовірної різниці з контрольними показниками. ІМС в групі ізольованого впливу хлоридом кадмію мав виражену тенденцію до зниження впродовж всього експерименту.

Наступне спрямування наших досліджень – аналіз можливих змін мікроелементного статусу самих ембріонів при хронічній інтоксикації вагітних самиць хлоридом кадмію ізольовано та в комбінації з сукцинатами цинку або міді. Ембріони отримували опосередкований вплив досліджуваних речовин через інтоксикацію самиць. Сучасними дослідженнями доведено здатність важких металів долати плацентарний бар'єр. Проте даних про рівень накопичення важких металів самими ембріонами вкрай мало, вони відрізняються залежно від дози, способу та терміну введення, при цьому не

досліджувались зміни рівню накопичення інших важливих біогенних металів, які можуть виникати під час хронічного впливу кадмієм.

Нами досліджувались ембріони 13-тої та 20-тої доби, які вилучались оперативним і підлягали заморожці без фіксації. Результати поліелементного аналізу продемонстрували, що вже на 13-ту добу експерименту рівень кадмію в ембріонах порівняно до контролю достовірно збільшувався (рис.3.9). В групі ізолюваного введення рівень кадмію зростав у 10 разів ($0,1206 \pm 0,0045$ мкг/г) в порівнянні до контролю ($0,0119 \pm 0,0013$ мкг/г). Незважаючи на продовження надходження кадмію в групах комбінованого введення, рівень кадмію в ембріонах цих груп був нижчим за показник групи ізолюваного введення (рис.3.8).

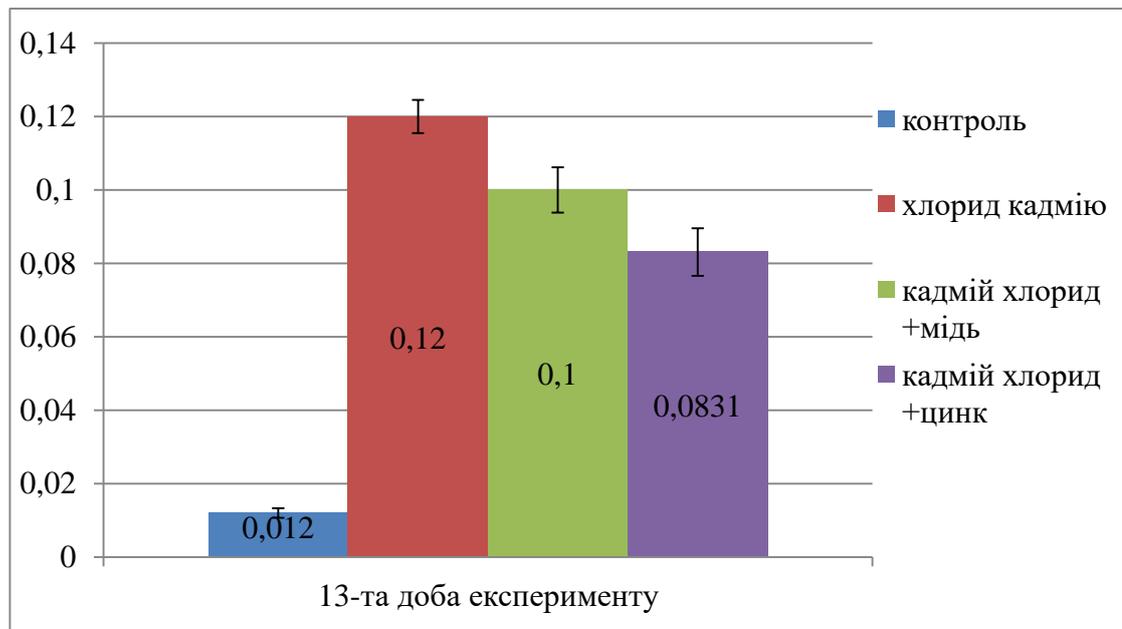


Рис. 3.8. Накопичення кадмію (мкг/г) в ембріонах щурів в піддослідних групах на 13-ту добу експерименту.

При комбінованому впливі кадмію з сукцинатом міді показник становив $0,1002 \pm 0,0062$ мкг/г, що було достовірно вище за контроль, але нижче за групу ізолюваного впливу кадмієм. В експериментальних групах найнижчий рівень кадмію на 13-ту добу експерименту визначався в групі комбінації кадмію з сукцинатом цинку ($0,0831 \pm 0,0065$ мкг/г). Отже, комбіноване одночасне введення сукцинату цинку з хлоридом кадмію

вагітним самицям, знижує рівень накопичення кадмію ембріонами, що свідчить про біоантагоністичні характеристики цинку по відношенні до кадмію в експерименті на щурах.

Визначена на 13-ту добу тенденція до накопичення кадмію ембріонами проявлялась і на 20-тій добі експерименту. Так, в групі ізолюваного впливу хлориду кадмію ми спостерігали зростання рівня накопичення кадмію до $0,1680 \pm 0,0026$ мкг/г, що у 9,1 рази більше за цей показник у групі контролю ($0,0184 \pm 0,0045$ мкг/г). У групах комбінованого введення рівень кадмію складав $0,1220 \pm 0,0134$ мкг/г у групі поєднання хлориду кадмію з сукцинатом міді та $0,1068 \pm 0,0191$ мкг/г – поєднання хлориду кадмію з сукцинатом цинку відповідно (рис. 3.9). Ці показники перевищують такі групи контролю у 6,6 та 5,8 разів, що зумовлено надходженням тих самих доз кадмію, що і в групі ізолюваного впливу. Водночас достовірно нижчий рівень накопичення кадмію ембріонами у групах комбінованого впливу у порівнянні з ізолюваним введенням хлориду кадмію свідчить про біоантагоністичний характер взаємодії іонів міді та цинку з іонами кадмію в організмі дослідних тварин в хронічному експерименті на щурах при введенні зазначених доз внутрішньошлунковим способом.

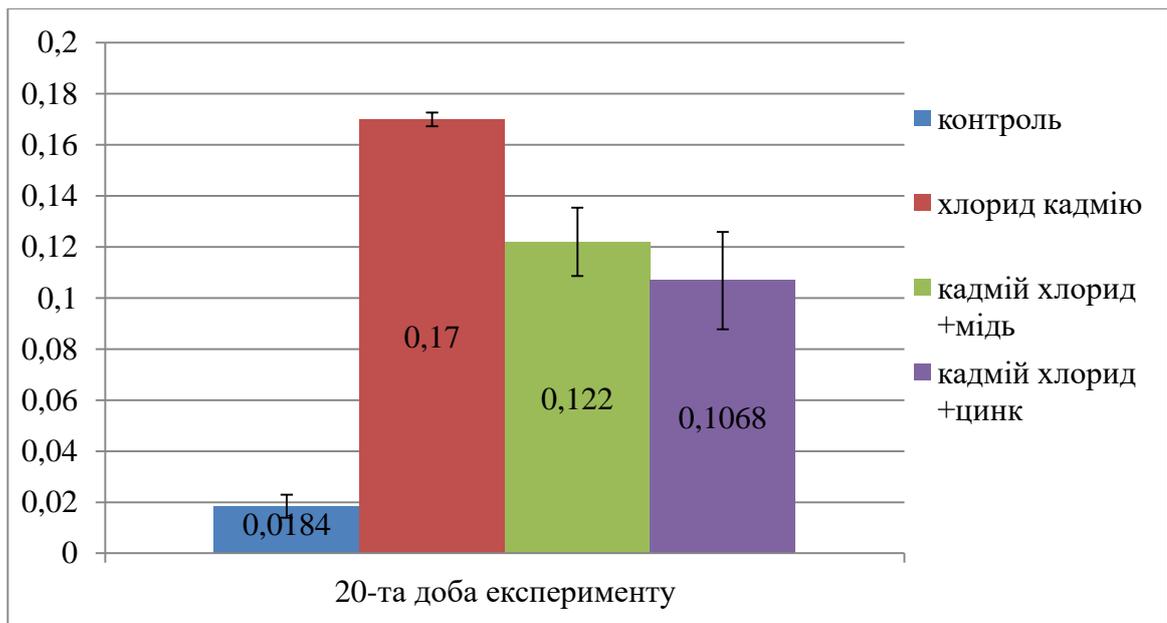


Рис.3.9. Накопичення кадмію (мкг/г) в ембріонах щурів в піддослідних групах на 20-ту добу експерименту.

Під час дослідження накопичення цинку ембріонами на 13-ту та 20-ту добу експерименту ми спостерігали достовірну різницю між показниками навіть у контрольній групі: на 13-ту добу цей показник складав $15,30 \pm 1,90$ мкг/г, тоді як на 20-ту добу його значення вже сягнуло $27,00 \pm 2,10$ мкг/г.

При дослідженні рівня накопичення цинку на 13-ту добу експерименту звертає на себе увагу зростання вмісту цинку в ембріонах у групі ізольованого впливу хлориду кадмію ($29,58 \pm 12,20$ мкг/г) у порівнянні з групою контролю ($15,30 \pm 1,90$ мкг/г), а також у групі комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді ($25,70 \pm 2,40$ мкг/г) у порівнянні з контрольною групою. Водночас, достовірної різниці між середнім вмістом цинку у групі ізольованого впливу кадмію та у групі комбінованого введення з сукцинатом міді не спостерігається ($p > 0,05$). Група комбінованого впливу хлориду кадмію з сукцинатом цинку не є показовою (рис. 3.10).

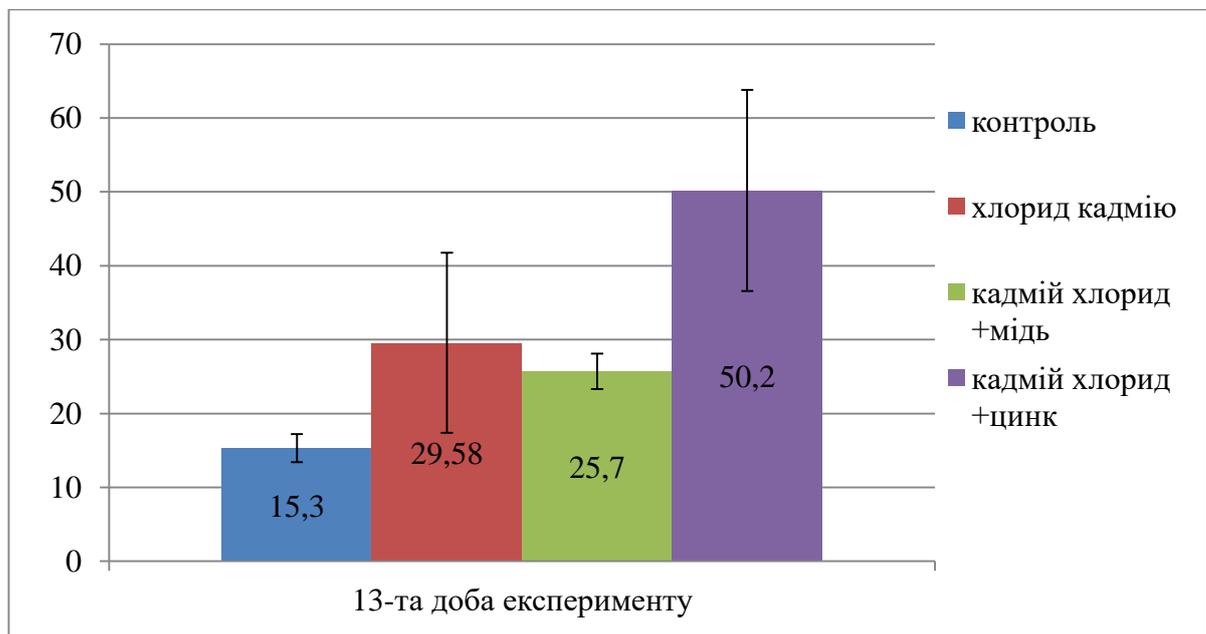


Рис. 3.10. Накопичення цинку (мкг/г) в ембріонах щурів в піддослідних групах на 13-ту добу експерименту.

Разом з тим, на 20-ту добу експерименту відзначається достовірна різниця між середніми показниками вмісту цинку у всіх групах. Так, рівень

накопичення цинку у групі ізольованого введення хлориду кадмію складав $34,00 \pm 3,30$ мкг/г, тоді як у групі контролю він зазначався на рівні $27,00 \pm 2,10$ мкг/г. Група комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді відзначилась зниженням рівню накопичення цинку в ембріонах ($22,00 \pm 2,30$ мкг/г), що має достовірну відмітність як з групою контролю ($p < 0,05$), так і з групою ізольованого введення ($p < 0,05$) і є найнижчим показником серед усіх груп (рис. 3.11). Це може свідчити про суттєве порушення балансу обміну цинку у ембріонів при одночасному введенні кадмію та міді. Група комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом цинку знову ж таки не є показовою, адже суттєве зростання вмісту цинку пов'язане з тривалим введенням цього елемента.

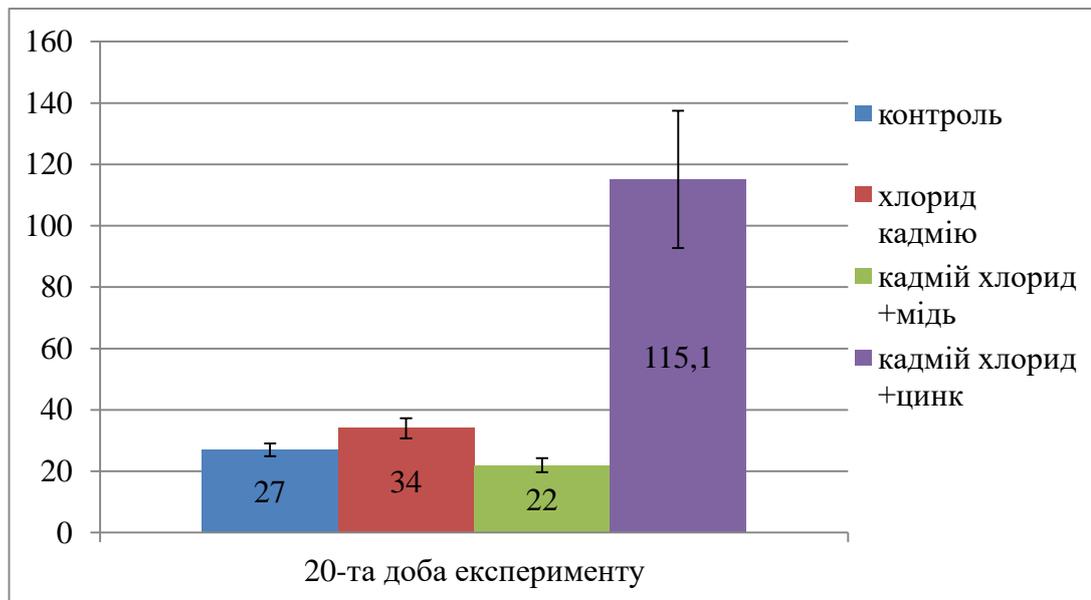


Рис. 3.11. Накопичення цинку (мкг/г) в ембріонах щурів в піддослідних групах на 20-ту добу експерименту.

Результати дослідження вмісту міді в ембріонах різних експериментальних груп показали наступне. На 13-ту добу експерименту рівень міді в ембріонах групи ізольованого впливу кадмієм складав $1,325 \pm 0,14$ мкг/г, що достовірно вище цього показника у групі контролю ($p < 0,05$), але нижче за групу комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом цинку, в якій вміст міді складав $1,837 \pm 0,0422$ мкг/г (рис. 3.12).

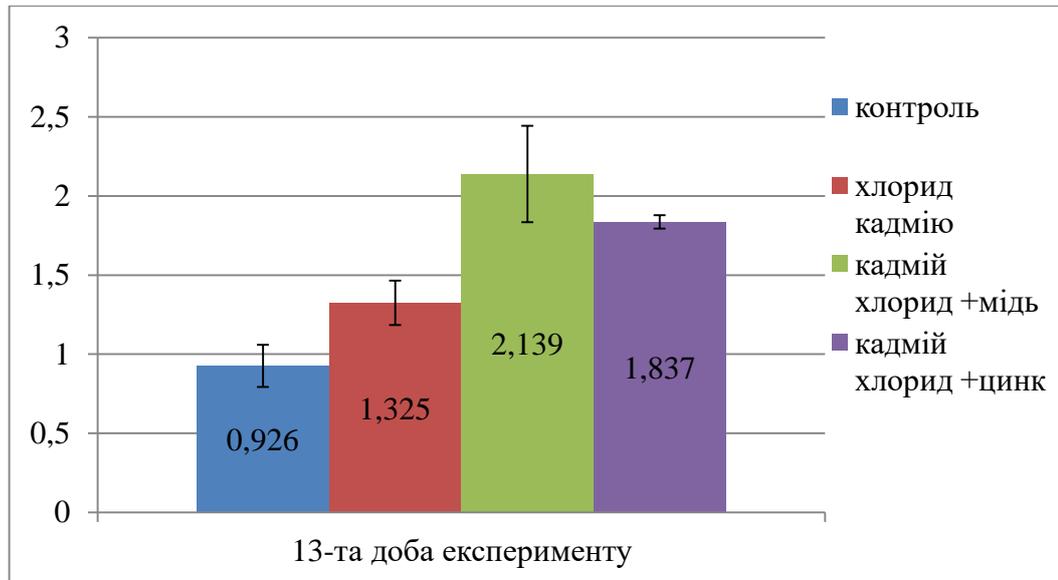


Рис. 3.12. Накопичення міді (мкг/г) в ембріонах щурів в піддослідних групах на 13-ту добу експерименту

Накопичення міді в усіх групах впливу (виключаючи групу комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді, оскільки вона не є репрезентативною) у порівнянні з контрольною групою свідчить про суттєве порушення метаболізму і засвоєння міді вже на 13-ту добу гестації, особливо при комбінованому введенні кадмію та цинку.

На 20-ту добу експерименту ми спостерігали значне зниження рівню міді в групі ізольованого впливу хлоридом кадмію. Цей показник складав $0,832 \pm 0,138$ мкг/г, що достовірно нижче групи контролю на 20-ту добу експерименту ($1,38 \pm 0,056$ мкг/г), а також нижче рівню міді у групі ізольованого впливу хлоридом кадмію на 13-ту добу, що може свідчити про значний антагоністичний вплив кадмію на процеси обміну міді в ембріонах щурів при хронічному введенні. Водночас, у групі комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом цинку ми спостерігали відновлення кількості міді в ембріонах щурів майже до контрольних показників ($1,661 \pm 0,190$ мкг/г), що може підтверджувати антагоністичну дію іонів цинку відносно кадмію та диселементозів, що він спричиняє (рис. 3.13).

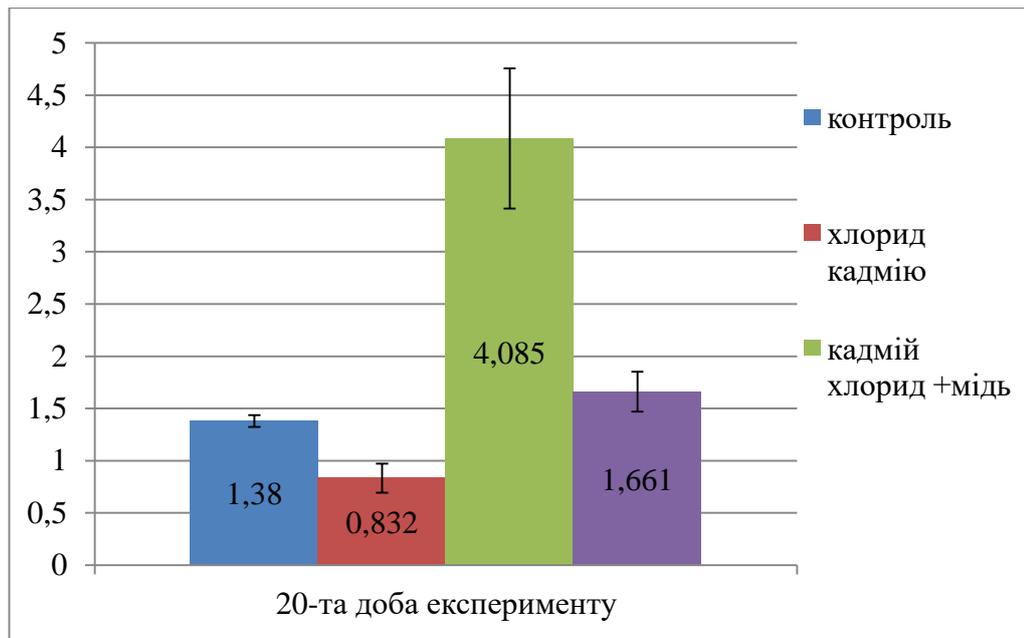


Рис. 3.13. Накопичення міді (мкг/г) в ембріонах щурів в піддослідних групах на 20-ту добу експерименту

Аналіз отриманих результатів підтверджує ембріотоксичний вплив хлориду кадмію як на 13-ту, так і на 20-ту добу ембріогенезу, що є цілком логічним, адже кадмій здатний долати плацентарний бар'єр і спричиняти диселементози основних двовалентних катіонів в ембріонах щурів при хронічному введенні. Водночас, ми спостерігали виражену біоантагоністичну дію міді та цинку по відношенню до кадмію, оскільки у групах комбінованого введення рівні накопичення кадмію достовірно знижувалися, хоча і не до контрольних показників.

ВИСНОВКИ ЗА РОЗДІЛОМ

1. Ізольоване введення хлориду кадмію в зазначеній дозі та способі введення призводить до підвищення рівню накопичення кадмію тканинами серця дорослих самиць як на 13-тій, так і на 20-тій добі експерименту. Комбіноване введення кадмію з сукцинатом міді підвищує рівень накопичення кадмію серцем щурів, а комбіноване введення з сукцинатом цинку знижує рівень накопичення кадмію в серцях дорослих самиць.

2. Ізольоване введення кадмію призводить до підвищення рівню цинку в серцях вагітних самиць на 13-тій добі експерименту до $87,90 \pm 7,36$ мкг/г, а в групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом міді рівень накопичення цинку до зниження майже рівню до показника групи контролю. Високий рівень цинку в групі комбінованого введення кадмію з цинком не є показовим. На 20-тій добі дослідження ізольоване введення хлориду кадмію знижує рівень цинку до $59,85 \pm 7,80$ мкг/г. При комбінованому введенні кадмію з сукцинатом міді рівень накопичення цинку не мав достовірної різниці з 13-тою добою експерименту.

3. Ізольоване введення хлориду кадмію призводить до достовірного збільшення у 2,2 рази рівню міді в серцях вагітних самиць на обох термінах дослідження. Комбіноване введення кадмію з сукцинатом цинку також підвищує рівень міді у 2рази – $17,70 \pm 1,29$ мкг/г.

4. Ізольований вплив хлоридом кадмію призводив до підвищення рівня накопичення кадмію ембріонами у 9,1 рази за контрольні показники на обох термінах дослідження. Комбіноване введення хлориду кадмію з сукцинатом міді та сукцинатом цинку знижувало рівень накопичення кадмію ембріонами у порівнянні з ізольованим введенням хлориду кадмію, що свідчить про біоантагоністичний характер взаємодії іонів міді та цинку з іонами кадмію в організмі дослідних тварин в хронічному експерименті на щурах.

5. Ізольований вплив хлориду кадмію, а також комбіноване введення кадмію у поєднанні з сукцинатом міді зумовило достовірне зростання рівню накопичення цинку в ембріонах на 13-тій добі експерименту у порівнянні з групою контролю, тоді як на 20-ту добу дослідження у групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом міді спостерігався найнижчий показник рівню накопичення цинку в ембріонах серед усіх груп, що може свідчити про суттєве порушення балансу обміну цинку у ембріонів при одночасному введенні кадмію та міді.

6. Ізольоване введення хлориду кадмію достовірно збільшував рівень накопичення міді в ембріонах у порівнянні з контрольною групою на 13-ту

добу експерименту, тоді як комбіноване введення кадмію у поєднанні з сукцинатом цинку призводило до достовірно вищого рівня накопичення міді навіть у порівнянні з групою ізольованого введення. На 20-ту добу експерименту спостерігався суттєвий диселементоз міді у групі ізольованого введення і навпаки – зниження рівню накопичення міді у порівнянні з контрольною групою. Водночас, при комбінації хлориду кадмію з сукцинатом цинку тенденція до зростання накопичення міді в експериментальній групі зберігалась.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА РОЗДІЛОМ

1. Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. Аналіз змін мікроелементного статусу серця щурів при хронічній інтоксикації кадмієм. Вісник проблем біології і медицини. 2023;4(171):107-116. [228]

2. Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. Накопичення кадмію в ембріонах і серцях вагітних самиць щурів при ізольованому введенні та в комбінації з сукцинатами цинку або міді в хронічному експерименті. Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні тенденції та перспективи розвитку науки, освіти, технологій і суспільства». 18 листопада 2023р. – Кременчук, С.51-52 [229]

3. Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. «Аналіз рівню накопичення кадмію та міді у серці щурів при ізольованому введенні хлориду кадмію та в комбінації з сукцинатом міді». Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії». 25-27 квітня 2024 р. – Запоріжжя, стор. 77-78. [230]

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ ІЗОЛЬОВАНОГО ВВЕДЕННЯ ХЛОРИДУ КАДМІЮ ТА КОМБІНОВАНОГО З СУКЦИНАТАМИ ЦИНКУ АБО МІДІ НА ПОКАЗНИКИ ЕМБРІОТОКСИЧНОСТІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Кадмій потрапляє в організм людини з навколишнього середовища різними шляхами та здійснює токсичний вплив на печінку, нирки, нервову систему, долає плацентарний бар'єр та має ембріотоксичну дію. Загальноприйнятими показниками ембріотоксичності досліджуваних речовин є показник середньої кількості ембріонів в посліді, їх вагові дані та ряд показників різних видів ембріональної смертності. Для визначення загальної, доімплантаційної та післяімплантаційної ембріональної смертностей нами обраховувались кількість жовтих тіл вагітності в яєчниках самиць відповідно до кількості живих та резорбованих ембріонів в рогах матки згідно формул (Розділ 2). Вагомим і доказовим аргументом у визначенні рівню ембріотоксичності є також середні вагові показники ембріонів.

Відповідно до поставлених завдань експерименту, нами проводився пошук потенційних біоантагоністів токсичності кадмію, його негативного впливу на організм самиці та ембріон, впродовж розвитку, що є актуальним завданням для сучасних морфологічних досліджень. За результатами проведеного наукового пошуку, одними з таких біоантагоністів можуть бути солі бурштинової кислоти – універсальний проміжний продукт обміну, що утворюється в циклі трикарбонових кислот. За останні роки встановлено ефективність застосування солей бурштинової кислоти – сукцинатів для профілактики та лікування захворювань різних органів та систем людини. В основі лікувально-профілактичної дії бурштинової кислоти лежить посилення клітинного дихання та транспорту іонів через клітинну мембрану, стабілізація білкового обміну. Перевагою солей бурштинової кислоти як

природного метаболіту є те, що їхня дія найбільш виражена при патологічних станах, в яких вони здатні швидко оптимізувати обмінні процеси організму.

Усі самиці в експерименті вижили, були активні, добре споживали їжу. Забір ембріонального матеріалу, підрахування кількості жовтих тіл вагітності в яєчниках самиць проводився на 13-ту та 20-ту добу ембріогенезу (рис.4.1).



Рис. 4.1. Вилучення матки з ембріонами під час операції та фіксований ембріон на 13-ту добу дослідження контрольної групи. Фото ембріона зроблено на калібрувальній квадратній поверхні для співставлення розмірів. Стінка квадрата дорівнює 10мм.

Вже на 13-ту добу експерименту в групі ізольованого впливу хлоридом кадмію у 6,3% самиць визначалось порушення розташування ембріонів в рогах матки, що виглядало як асиметрична імплантація. У нормі ембріони у поліестральних багатоплідних ссавців розташовані рівномірно в обох рогах дворогої матки. Проміжками між місцями імплантацій позначаються лише нечисленні резорбції ембріонів та плаценти, що в незначній частині зустрічається і в контролі. У групі ізольованого впливу хлоридом кадмію варіантів повної або часткової асиметрії розташування ембріонів в рогах матки зустрічалось значно більше (рис.4.2).

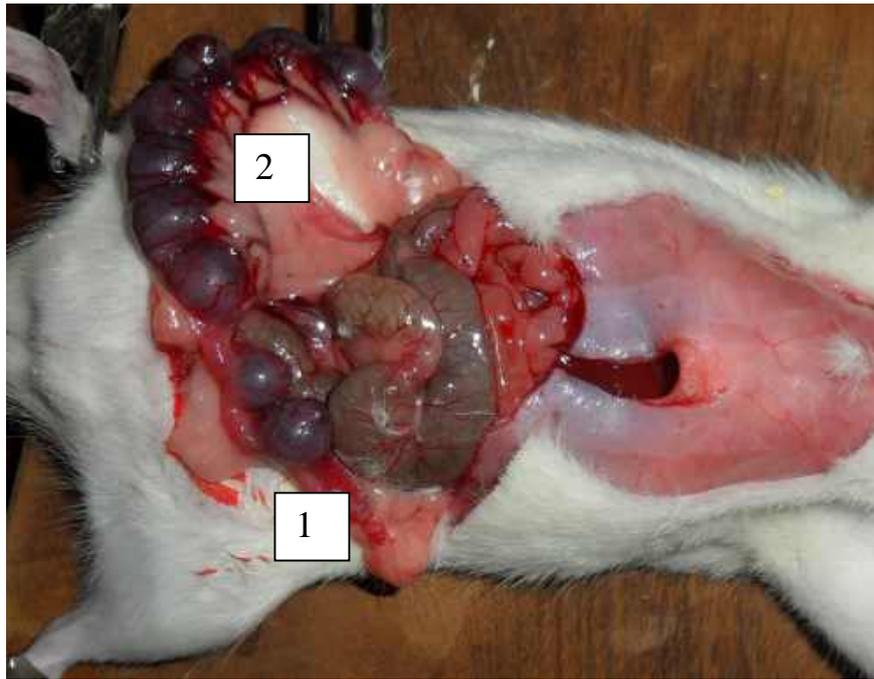


Рис. 4.2. Асиметричне (часткове) розташування ембріонів в рогах матки самиці щура групи ізольованого впливу хлоридом кадмію на 13-ту добу дослідження. Позначення: 1. Лівий ріг матки з двома ембріонами. 2. Правий ріг матки з нормально розташованими ембріонами.

Наступним етапом було дослідження самих ембріонів. На 13-й добі ембріонального розвитку матку самиці щура вилучали неушкодженою і фіксували разом з ембріонами, після фіксації відбувалась препаровка матки для вивчення самих ембріонів. На 13-ту добу ембріогенезу щура стандартними критеріями порушення загального ходу ембріонального розвитку є: набряк мозкових пухирів головного відділу ембріону, порушення торсії та/або флексії, недорозвинення бруньок кінцівок. Вилучені ембріони разом з плацентою, візуально оглядали з метою визначення відповідності терміну вагітності до стадії розвитку ембріона згідно таблиць Гамбургера і Гамільтона (НН), виявлення візуальних патоморфологічних змін таких як набряк переднього мозкового міхура (рис.4.3).

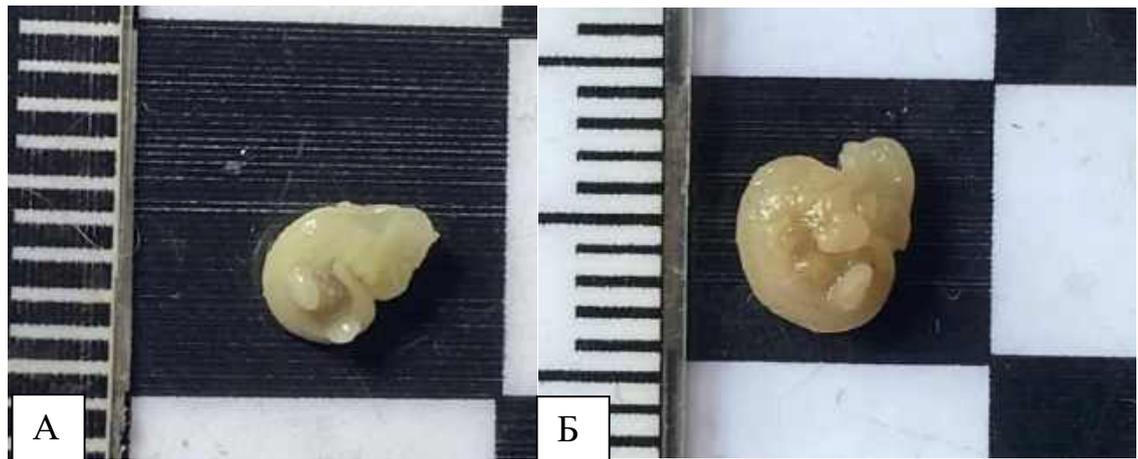


Рис. 4.3. Фіксовані ембріони 13-тої доби пренатального розвитку: А – група контролю, Б – група ізольованого впливу хлориду кадмію. Набряк переднього мозкового пухиря. Фото зроблено на калібрувальній поверхні для співставлення розмірів (довжина стінки квадрату – 10мм).

У нормі в ембріона на даному терміні ембріогенезу флексія проявляється великим кутом (до 90°) згинання у шийному відділі, добре сформованими мозковими пухирями, відокремленими бруньками кінцівок у вигляді ласт. Торсія проявляється у скручуванні самого ембріону навколо поздовжньої осі таким чином, що хвостовий кінець торкається головного відділу лише з одного боку. Як показав аналіз зовнішнього морфогенезу вилучених ембріонів, при хронічному впливі хлоридом кадмію на вагітних самиць, у ембріонів збільшується кут згинання (флексії) та торсії (11,4%). В групах комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді або цинку нами не відзначались такі порушення ембріонів у будові ембріонів та їх розташування у рогах матки.

Як показало обчислення кількісних показників, середня кількість живих ембріонів у контрольній групі на 13-ту добу складала $13,00 \pm 0,46$, тоді як у групі ізольованого впливу хлоридом кадмію цей показник знизився до $9,63 \pm 0,32$ з достовірним зниженням при середній кількості жовтих тіл в обох групах $13,03 \pm 0,46$ (рис.4.4).

При порівнянні груп впливу кадмію у поєднанні з сукцинатами цинку або міді із групою ізольованого впливу, можна побачити статистично значущі відмінності за основними показниками ембріонального розвитку. Так, на 13-

ту добу експерименту спостерігається збільшення кількості живих ембріонів у групі комбінованого впливу хлориду кадмію у поєднанні із сукцинатом цинку до середнього значення у $11,25 \pm 0,62$, при введенні хлориду кадмію з сукцинатом міді середня кількість ембріонів на 1 самицю складала $10,50 \pm 0,33$ (рис.4.4).

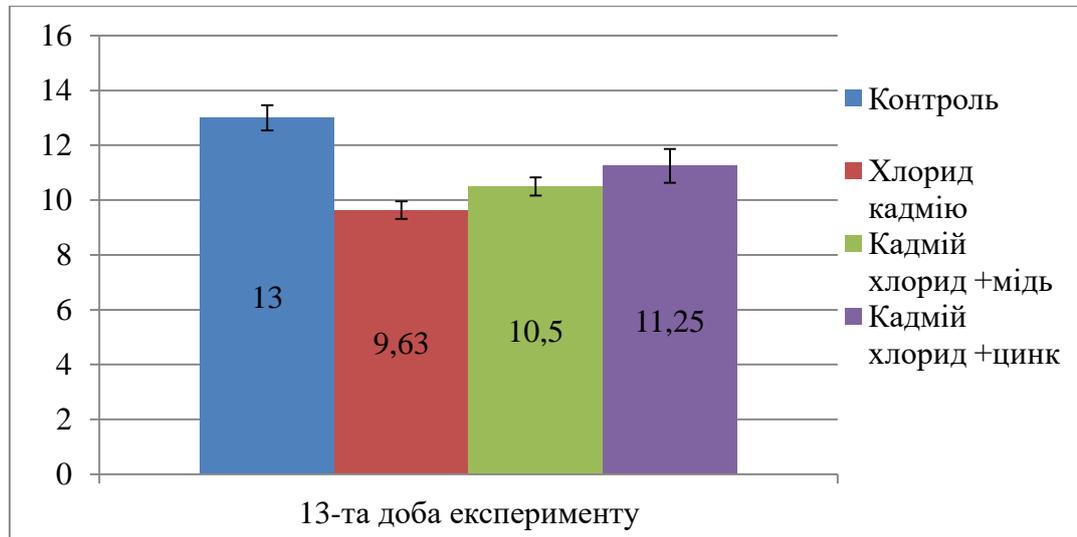


Рис. 4.4. Середні показники кількості живих ембріонів на 1 самицю на 13-ту добу ембріогенезу в усіх експериментальних групах ($M \pm m$).

Аналіз динаміки змін вагових показників ембріонів в експериментальних групах показав наступне. В контрольній групі на цей термін ембріогенезу вага ембріонів становила $0,066 \pm 0,003$ г. Вплив хлоридом кадмію призводив не лише до зниження кількісного показника ембріонів, але і провокував зниження середніх значень вагових даних – $0,052 \pm 0,003$ г. Ми розцінювали даний показник як один з критеріїв, що доводить високий рівень ембріотоксичності хлориду кадмію при хронічному ізольованому введенні в експерименті на щурах. Середні вагові показники ембріонів в групах комбінованого введення продемонстрували компенсаторний ефект сукцинатів на ембріотоксичну дію хлориду кадмію при одночасному надходженні в організм вагітної самиці, які визначались у відновленні досліджуваного параметру у бік до контрольних даних (рис.4.5). Найбільший рівень відновлення визначався в групі одночасного введення кадмію з сукцинатом цинку: $0,064 \pm 0,003$ г.

Таким чином, аналіз отриманих результатів кількісних та вагових показників ембріонів на 13-ту добу експерименту доводить компенсаторний вплив сукцинатів міді та цинку на ембріотоксичність хлориду кадмію в хронічному експерименті (рис 4.4 та 4.5).

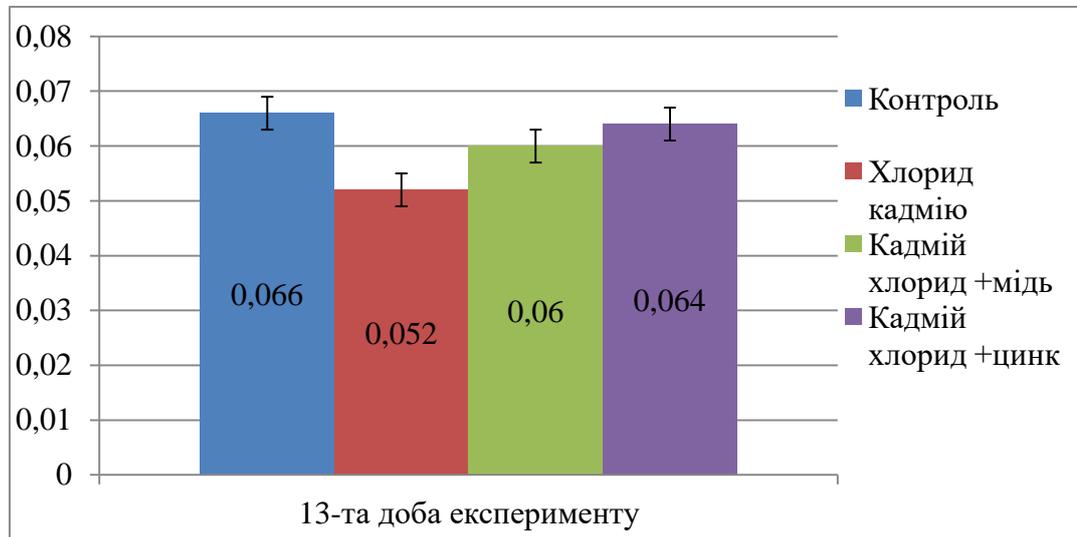


Рис. 4.5. Середні вагові показники живих ембріонів (г) на 13-ту добу ембріогенезу в усіх експериментальних групах ($M \pm m$).

На 20-ту добу ембріогенезу плоди вилучались з матки під час оперативного втручання і також оглядалися на відповідність стадії розвитку за НН. Основними критеріями є наявність шкірних складок, сформовані та розділені пальці на кінцівках, повністю сформовані вушні раковини, що закривають порожнину вуха, наявність зачатків вібрис, тощо, а також вагові показники. У подальших дослідженнях враховувались тільки живі ембріони, артефакти експерименту, що реєструвались у групі ізолюваного введення хлориду кадмію, реєструвались як резорбції.

Навіть у ембріонів, що вижили, які опосередковано через материнський організм отримували вплив хлориду кадмію на 20-ту добу експерименту визначались ознаки затримки ембріонального розвитку у вигляді незавершеного формування вушних раковин, розділення пальців, формування шкірних складок (рис. 4.6). Такі показники свідчать про високий рівень ембріотоксичності хлориду кадмію при хронічному впливі в зазначеній дозі.



Рис. 4.6. Макрофотографія плодів щурів 20-ї доби ембріогенезу. А – контрольна група: 1 – сформована закрита вушна раковина, 2 складки шкіри, Б – група ізольованого введення хлориду кадмію: 3 – недорозвинена вушна раковина, 4 – не до кінця розділені пальці кінцівок.

На 20-ту добу гестації середня кількість живих ембріонів у групі ізольованого введення хлориду кадмію була найнижчою серед усіх експериментальних груп – $9,13 \pm 0,30$, тоді як у контрольній групі цей показник складав $12,63 \pm 0,26$. У групах комбінованого введення середня кількість живих ембріонів була вищою за групу ізольованого введення хлориду кадмію, але не мала достовірної різниці при їх порівнянні між собою ($10,63 \pm 0,32$ у групі комбінації хлориду кадмію із сукцинатом міді та $10,25 \pm 0,25$ у групі одночасного введення хлориду кадмію та сукцинату цинку). Тобто, при комбінованому введенні кадмію з сукцинатами цинку або міді спостерігається підвищення показників середніх значень кількості ембріонів, що свідчить про анатагоністичний характер дії сукцинатів на кадмієву інтоксикацію в хронічному експерименті на щурах (рис. 4.7).

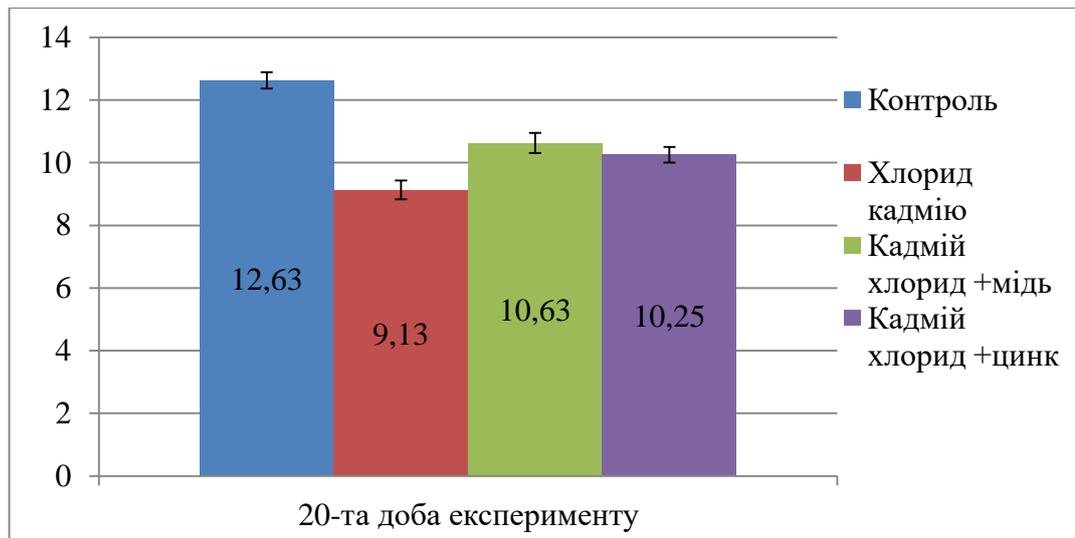


Рис. 4.7. Кількість живих ембріонів на 1 самицю на 20-ту добу експерименту в усіх експериментальних групах.

Отримані нами результати демонструють достовірне збільшення всіх показників ембріональної смертності у групі впливу хлориду кадмію у порівнянні з контрольною групою як на 13-ту, так і на 20-ту добу експерименту. Водночас, нами спостерігалася тенденція до збільшення кількості живих ембріонів у групах комбінованого введення хлориду кадмію із сукцинатами міді або цинку на обох досліджуваних термінах вагітності. Також у контрольній групі та у групах комбінованого введення хлориду кадмію у поєднанні з сукцинатами міді та цинку не спостерігалось критичних вад розвитку ембріонів на обох термінах вагітності, тоді як у групі ізолюваного введення виникали поодинокі артефакти експерименту, що обчислювались у якості резорбцій.

Одним з важливих критеріїв ембріотоксичності є вагові показники ембріонів. В нашому дослідженні в контрольній групі середня вага ембріону становила $2,99 \pm 0,07$ г. Ізольований вплив кадмію призводив до зниження маси ембріону в порівнянні до контрольних значень, хоча статистично значущої різниці не відзначалось. В групах комбінованого введення середнє значення вагових показників ембріонів неочікувано були різноспрямовані. В групі комбінації кадмію з сукцинатом міді середня вага ембріону була найнижчою серед усіх експериментальних груп і становила $2,86 \pm 0,05$ г, що

статистично достовірно відрізнялось від контрольної групи та групи комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом цинку і не мало достовірної різниці з показником у групі ізольованого введення хлориду кадмію. Показник у групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом цинку дорівнював контрольній групі (рис.4.8).

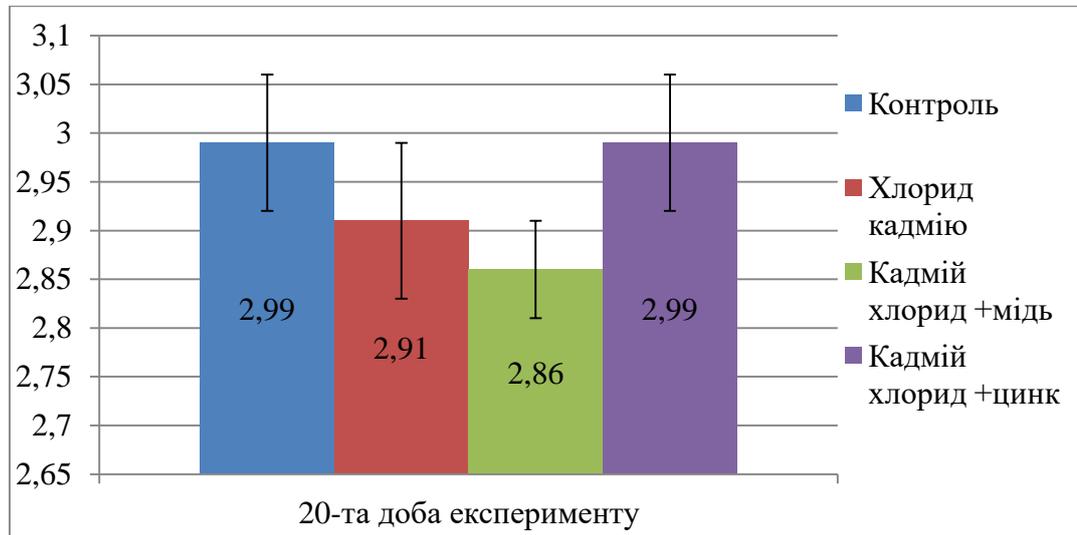


Рис. 4.8. Середні значення вагових показників (г) ембріонів на 20-ту добу експерименту в усіх експериментальних групах.

Аналіз та порівняння отриманих даних по вагових показниках в усіх експериментальних групах продемонстрували, що найвищий рівень зниження ембріотоксичності кадмію відбувається при його комбінованому надходженні в організм експериментальних тварин з сукцинатом цинку, що свідчить про високий біоантагоністичний потенціал сукцинату цинку.

Окрім кількісних та вагових показників ембріонів, нами обчислювались відносні показники ембріональної смертності, які дозволяють оцінити ступінь ембріотоксичності речовин, що вводились, та співставити результати між собою.

Найбільш значущим показником ембріотоксичності речовини є показник загальної ембріональної смертності. Обрахування цього показника на 13-ту добу ембріогенезу продемонструвало, що зниження кількості ембріонів у групі ізольованого введення хлориду кадмію відбувалось за рахунок високої ембріональної смертності – $0,25 \pm 0,024$, тобто, показник

збільшувався у 8,3 рази, в той час як в групах комбінованого введення показники були достовірно нижчі. У групі впливу кадмію разом із сукцинатом міді цей показник становив $0,18 \pm 0,014$, що було у 1,3 рази нижче за групу ізольованого впливу, а при комбінації з цинком – $0,10 \pm 0,026$, що в 2,5 рази нижче ніж в групі впливу хлоридом кадмію (Рис. 4.9).

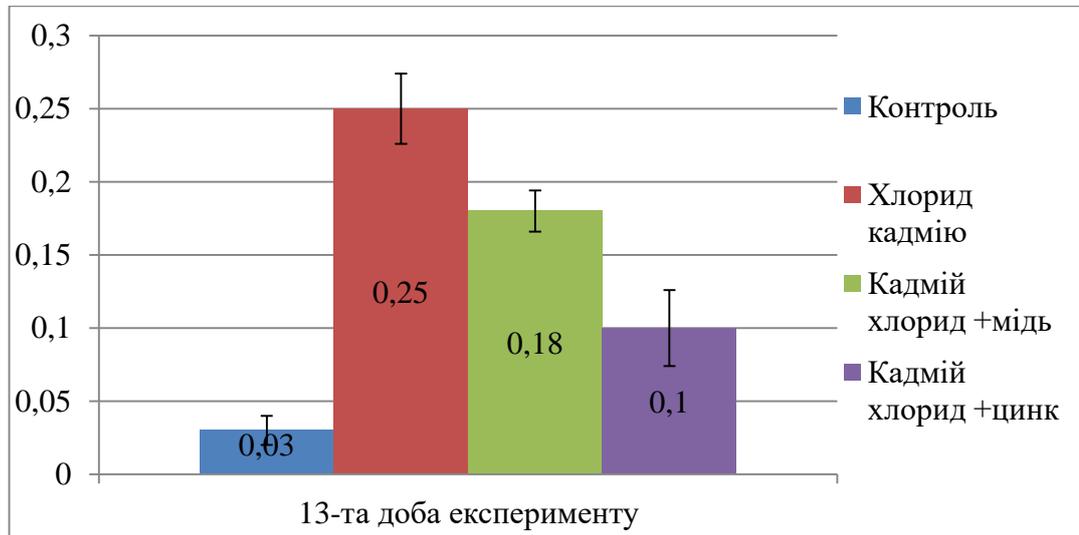


Рис. 4.9. Показник загальної ембріональної смертності на 13-ту добу експерименту в усіх експериментальних групах.

На 20-й добі експерименту показник загальної ембріональної смертності збільшувався при ізольованому впливі кадмієм до $0,29 \pm 0,02$, що знову ж таки було максимальним результатом, тоді як в групах комбінованого введення з сукцинатом цинку складав $0,17 \pm 0,01$, а з сукцинатом міді $0,17 \pm 0,02$, що були достовірно нижчими за групу ізольованого впливу.

Звертала на себе увагу статистично значуща відмінність між показниками загальної ембріональної смертності у групах комбінованого введення хлориду кадмію у поєднанні з сукцинатом міді та хлориду кадмію у поєднанні з сукцинатом цинку на 13-ту добу експерименту, водночас на 20-ту добу експерименту різниця між середніми показниками загальної ембріональної смертності зникає. Аналіз таких даних вказує, що на ранніх стадіях ембріогенезу цинк має більш значущий антагоністичний ефект по відношенню до кадмію у порівнянні з міддю, в той час як на 20-ту добу

експерименту цинк та мідь мають приблизно однакову ефективність (рис.4.10).

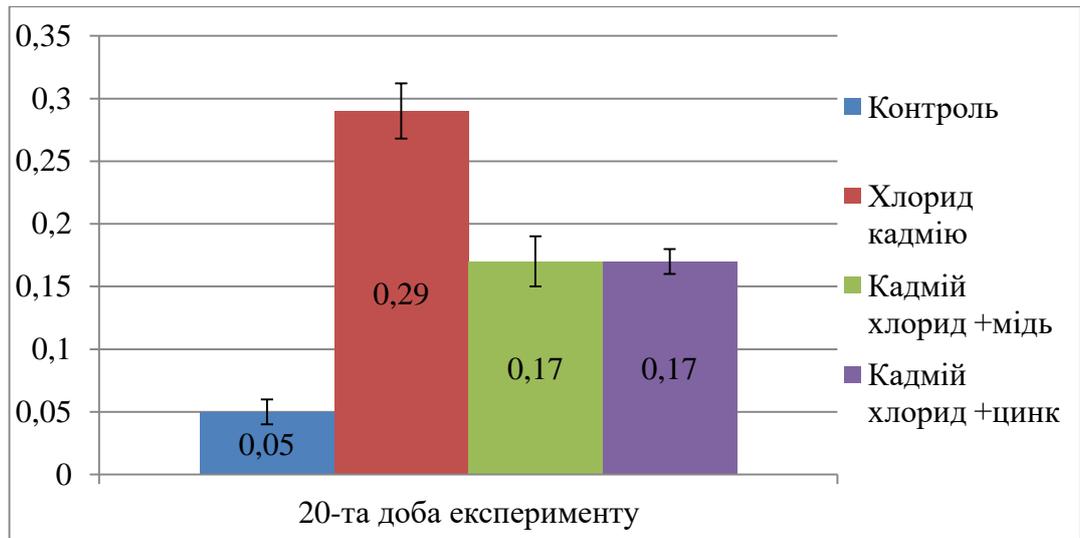


Рис. 4.10. Показник загальної ембріональної смертності на 20-ту добу експерименту в усіх експериментальних групах.

Показник загальної ембріональної смертності розраховується в кореляції з залежними показниками доімплантаційної та післяімплантаційної смертностей. Для їх обчислення ми також провели аналіз частоти резорбцій у рогах матки самиць щурів на 13-ту та 20-ту добу експерименту.

Частота резорбцій є одним з головних показників ембріотоксичності та дозволяє оцінити ступінь впливу фактору на імплантацію ембріонів, а також хід ембріогенезу після імплантації. Частота резорбцій може обчислюватись як на одну самицю, що дозволяє оцінити ступінь впливу якогось чинника на окремих самиць у групі, так і на кількість жовтих тіл вагітності, що дозволяє узагальнити показники ембріональної смертності по групі в цілому.

Аналізуючи отримані дані, ми побачили значно більшу частоту резорбцій у групах ізольованого та комбінованого впливу хлориду кадмію у порівнянні до групи контролю, що ще раз підтверджує ембріотоксичність важких металів впродовж усього періоду вагітності, адже резорбовані плоди елімінуються з 5 до 20 доби гестації. Так, на 13-ту добу експерименту частота резорбцій по відношенню до кількості жовтих тіл у групі ізольованого впливу хлориду кадмію спостерігалася на рівні 8,74, що у 9,4 рази більше, ніж у групі

контролю – 0,93. У групах комбінованого введення хлориду кадмію у поєднанні з сукцинатами міді або цинку ці показники склали 5,88 (кадмій+мідь) та 6,00 (кадмій+цинк), що свідчить про зниження негативного впливу кадмію при одночасному введенні його у поєднанні з сукцинатами міді або цинку (рис. 4.11).

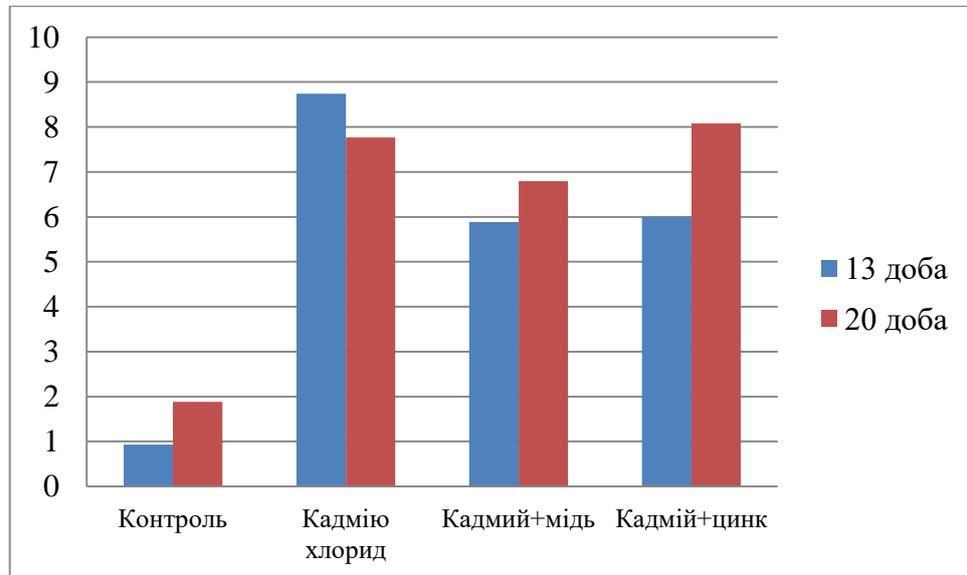


Рис. 4.11. Частота резорбцій у групах по відношенню до кількості жовтих тіл на 13-ту та 20-ту добу експерименту.

Крім того, нами проведено обчислення частоти резорбцій на 1 самицю, для оцінки рівномірності впливу важких металів і підтвердження чи спростування тенденції зростання кількості резорбованих плодів у групі ізолюваного впливу та у групах комбінованого введення у порівнянні до групи контролю (рис. 4.12). При цьому звертало на себе увагу, що частота резорбцій у групі ізолюваного впливу хлориду кадмію на 13-ту добу була більше, ніж на 20-ту, і водночас, фіксувалося зниження частоти резорбцій у групах комбінованого введення. Так, у групі комбінації хлориду кадмію з сукцинатом цинку частота резорбцій на 1 самицю складала 1,00, а у групі поєднання хлориду кадмію з сукцинатом міді 0,875.

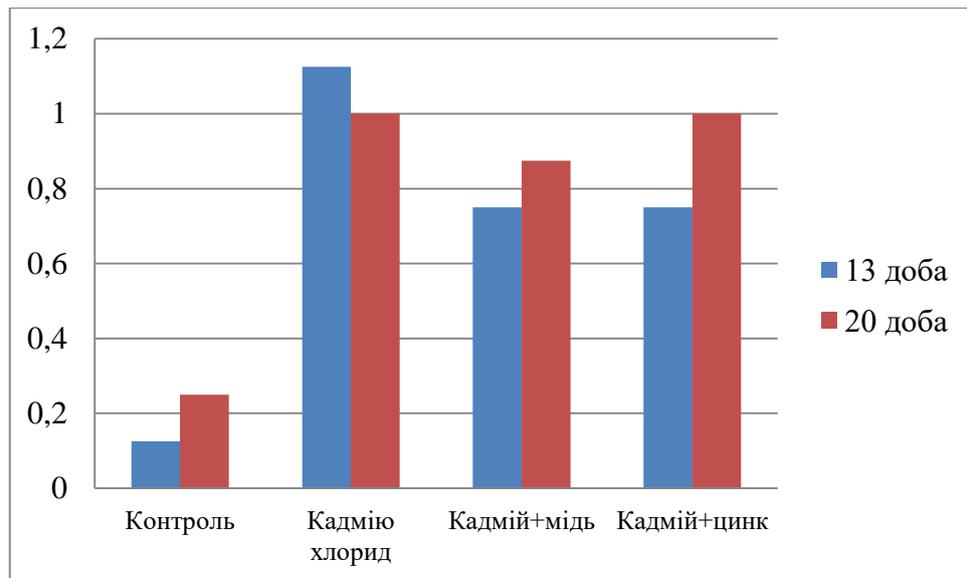


Рис. 4.12. Частота резорбцій на 1 самицю на 13-ту та 20-ту добу експерименту.

Обрахування середніх показників доімплантаційної ембріональної смертності показало статистично значущі відмінності по всіх групах. Так, у групі ізольованого введення хлориду кадмію доімплантаційна смертність була найвищою і складала $0,19 \pm 0,02$ у порівнянні до групи контролю, в якій вона була найнижчою – $0,023 \pm 0,009$. У групах комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатами металів цей показник був на рівні $0,11 \pm 0,01$ у групі міді та $0,07 \pm 0,01$ у групі цинку (рис. 4.13).

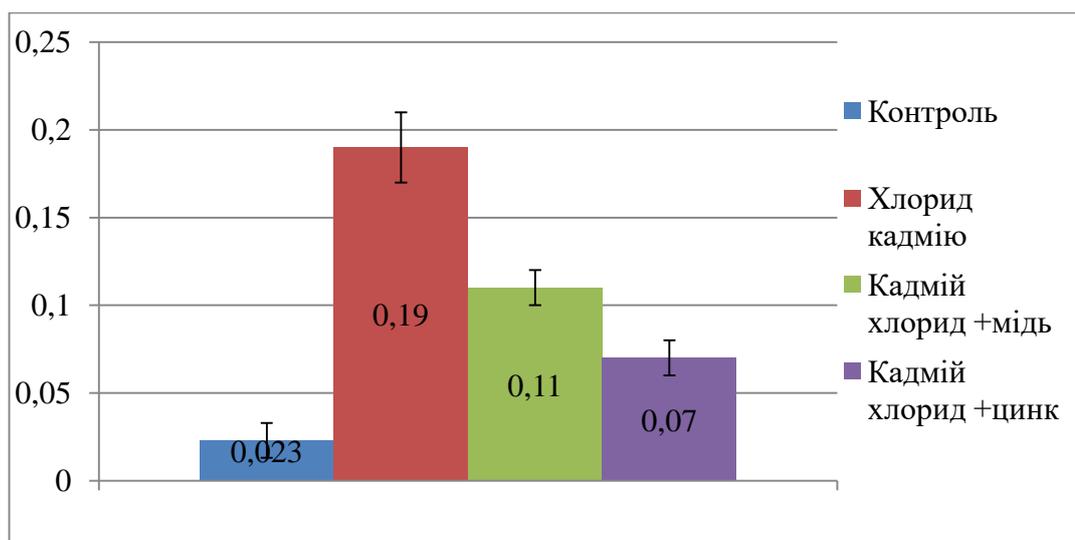


Рис. 4.13. Середні показники доімплантаційної ембріональної смертності в експериментальних групах.

Порівняння доімплантаційної смертності у групах комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатами металів із групою ізольованого впливу також показало статистично достовірну різницю між середніми величинами.

Показники післяімплантаційної смертності також найвищими визначалися в групі ізольованого введення хлориду кадмію і складали $0,10 \pm 0,02$ на 13-ту добу та $0,09 \pm 0,02$ на 20-ту добу експерименту відповідно. У групах комбінованого впливу показники післяімплантаційної смертності були достовірно нижчими у порівнянні з групою ізольованого впливу хлоридом кадмію. Так, у групі введення хлориду кадмію з сукцинатом цинку на 13-ту добу експерименту цей показник складав $0,06 \pm 0,01$ та $0,08 \pm 0,02$ на 20-ту добу експерименту, а в групі з сукцинатом міді – $0,07 \pm 0,01$ на 13-ту добу та $0,08 \pm 0,02$ на 20-ту добу експерименту відповідно (рис. 4.14, 4.15).

Водночас, ми спостерігали достовірну різницю середніх показників післяімплантаційної ембріональної смертності у групах ізольованого введення хлориду кадмію, комбінованого ведення у поєднанні з сукцинатом міді або цинку у порівнянні з контрольною групою як на 13-ту, так і на 20-ту добу експерименту, що свідчить про значний токсичний вплив кадмію на хід ембріогенезу і пов'язано з хронічним характером експерименту.

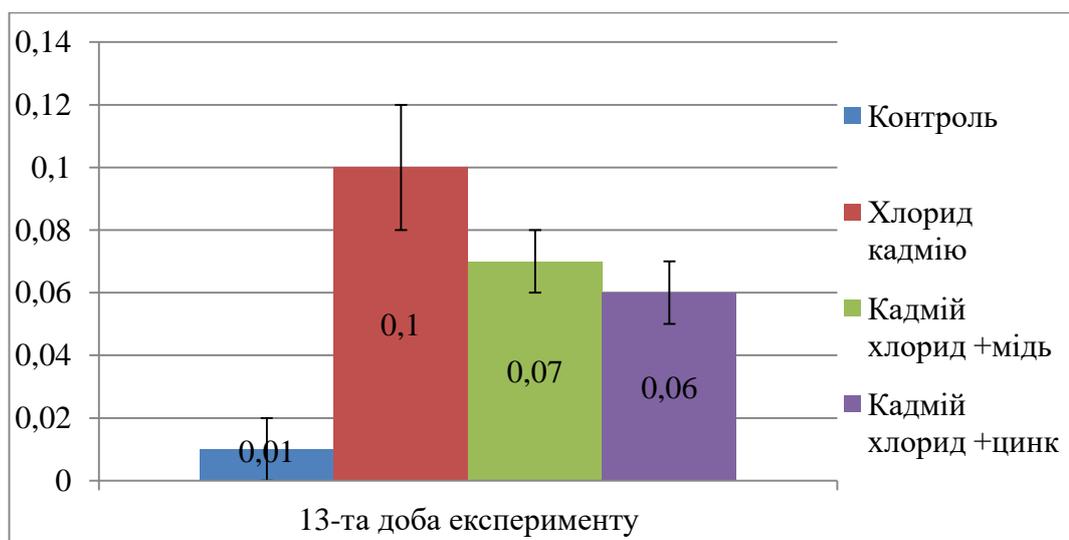


Рис. 4.14. Середні показники післяімплантаційної ембріональної смертності в усіх групах на 13-ту добу експерименту.

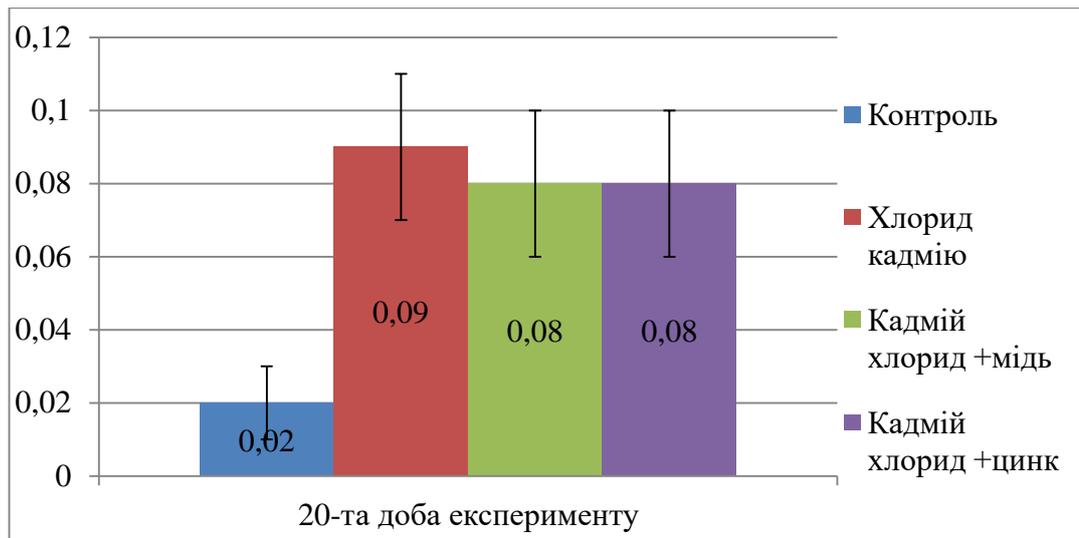


Рис. 4.15. Середні показники післяімплантаційної ембріональної смертності в усіх групах на 20-ту добу експерименту.

Порівняння середніх показників доімплантаційної та післяімплантаційної ембріональної смертності по групах на 13-ту та 20-ту добу статистично значущої різниці не показало в жодній з груп, окрім групи ізолюваного введення хлориду кадмію на 20-ту добу. Це пов'язане з високим показником доімплантаційної смертності у даній групі. Відсутність різниці у середніх величинах доімплантаційної та післяімплантаційної ембріональної смертності в інших групах підтверджує біоантагоністичні властивості іонів міді та цинку по відношенню до іонів кадмію на ранніх етапах ембріогенезу в експерименті на щурах.

ВИСНОВКИ ЗА РОЗДІЛОМ

1. Ізольований вплив хлоридом кадмію призводить до достовірного зниження показників середньої кількості живих ембріонів на обох термінах експерименту. На 13-ту добу середній показник кількості ембріонів на 1 самицю знижувався до $9,63 \pm 0,32$ (контрольна група $13,00 \pm 0,46$) при середній кількості жовтих тіл в обох групах $13,03 \pm 0,46$. На 20-ту добу гестації середня кількість живих ембріонів у групі ізолюваного введення хлориду кадмію була найнижчою серед усіх експериментальних груп – $9,13 \pm 0,30$ (контроль – $12,63 \pm 0,26$) та визначалось зниження вагових показників ембріонів.

2. Ізольоване хронічне введення вагітним самицям щурів хлориду кадмію у дозі 2,0мг/кг призводить до зростання показників всіх видів ембріональної смертності, що свідчить про високий рівень ембріотоксичності кадмію в зазначеній дозі та при інтрагастральному способі введення.

3. Комбіноване введення хлориду кадмію у тій самій дозі з сукцинатами міді або цинку збільшує кількість живих ембріонів у посліді на обох термінах вагітності щурів. При аналізі середньої кількості живих ембріонів на 1 самицю у групі комбінованого введення хлориду кадмію із сукцинатом міді цей показник складав $10,50 \pm 0,33$, у групі одночасного введення кадмію із сукцинатом цинку – $11,25 \pm 0,62$, що статистично значуще перевищувало середній показник у групі ізольованого впливу кадмію, показник якої складав в середньому $9,63 \pm 0,32$ ембріонів на 1 самицю.

4. Одночасне введення хлориду кадмію із сукцинатом цинку у 2,7 рази знижує показник доімплантаційної ембріональної смертності у порівнянні з групою ізольованого введення, поєднання кадмію із сукцинатом міді – у 1,7 разів. Середні показники післяімплантаційної ембріональної смертності на 13-ту добу експерименту у групах комбінованого введення також статистично достовірно знижувались по відношенню до групи ізольованого введення, однак на 20-ту добу експерименту рівень післяімплантаційної смертності у групах комбінованого введення хоча і мав тенденцію до зниження у порівнянні із групою ізольованого впливу кадмієм, однак статистично значущої різниці між середніми показниками у даних групах не спостерігалось. Найбільш значущим показником ембріотоксичної дії речовини є показник загальної ембріональної смертності, який також продемонстрував виражений токсичний вплив на хід ембріогенезу у щурів та потенційні антагоністичні властивості цинку та міді відносно кадмію.

5. Отримані результати дають змогу зробити попередній висновок щодо виражених біоанатагоністичних властивостей сукцинату цинку впродовж всієї вагітності щурів, особливо на ранніх термінах ембріогенезу, що є цілком логічним, враховуючи роль цинку в ембріогенезі, тоді як

сукцинат міді проявляє біоантагоністичні властивості на рівні з сукцинатом цинку на більш пізніх термінах вагітності щурів.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА РОЗДІЛОМ

1. Shatorna V.F, Lomyha L.L. Changes in embryotoxicity indicators of cadmium chloride in a chronic experiment in rats. Вісник проблем біології і медицини. Полтава, 2023. №2(169). С.397-401. [231]

2. Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. Зміни показників ембріотоксичності хлориду кадмію при комбінованому введенні з сукцинатами цинку та міді в хронічному експерименті на щурах. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023 том. 23, випуск 4(84). С. 247-252. [232]

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ІЗОЛЬОВАНОГО ВПЛИВУ ХЛОРИДУ КАДМІЮ ТА КОМБІНОВАНОГО ВВЕДЕННЯ З СУКЦИНАТАМИ ЦИНКУ ТА МІДІ НА МОРФОГЕНЕЗ СЕРЦЯ ЩУРА В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Впродовж десятиліть клінічні, біологічні, морфологічні та статистичні дослідження визначили серед причин, що викликають серцево-судинні захворювання, вікову складову, спадковість, стать, шкідливі звички, стрес, харчування, гіподинамія та забруднення навколишнього середовища. Сучасними дослідженнями встановлено, що підвищена кількість важких металів в навколишньому середовищі є потенційно небезпечними для серцево-судинної системи [6, 18, 19].

Вплив негативних чинників або токсикантів на організм призводить до змін у вагових показниках окремих органів, тому нами визначалась та порівнювались маса серця самиць в досліджувані періоди експерименту: на 13-ту та 20-ту добу. Серця самиць та ембріони оперативно вилучались, уважно оглядались, зважувались та фіксувались для подальшого гістологічного дослідження. У ембріонів визначалась відповідність стадії розвитку до терміну вагітності за класичними міжнародними критеріями Hamburger and Hamilton (HH): 13-ти денні ембріони підлягали фіксації з подальшою заливкою в парапласт для гістологічного дослідження раннього ембріонального серця; ембріонів 20-ї доби вилучались серця, зважувались, підлягали фіксації та заливались у парапласт для подальшого гістологічного дослідження.

5.1. Результати ізольованого впливу хлориду кадмію та комбінованого введення з сукцинатами цинку та міді на морфогенез серця самиць щурів

При дослідженні морфологічних показників сердець вагітних самиць на 13-ту та 20-ту добу експерименту видимих вад серця ззовні не виявлено, серця мали класичну будову, характерну для щурів: вирізнялись камери серця, задня та передня поверхні шлуночків, передсердя та крупні судини серця (рис.5.1).



Рис. 5.1. Фото серця самиці щура на 13-ту добу експерименту контрольної групи. А – передня поверхня. Б – задня поверхня серця. Фото зроблено на калібрувальній поверхні для співставлення розмірів. Довжина стінки квадрату – 10мм.

Нами розраховувались та порівнювались середні показники маси серця вагітних самиць в усіх експериментальних групах. Аналіз динаміки цих показників у контрольній групі показав наступне: на 13-ту добу експерименту середня маса серця становила $1,18 \pm 0,15$ г, а на 20-ту добу – $1,12 \pm 0,02$ г, що не мало статистично значущої різниці. Хронічний вплив хлоридом кадмію призводив до достовірного зниження ваги серця у групі ізольованого впливу у порівнянні до контролю як на 13-ту, так і на 20-ту добу експерименту і маса

серця в середньому складала $1,01 \pm 0,09$ г та $0,88 \pm 0,09$ г відповідно. Тобто ізольований вплив хлоридом кадмію в зазначеній дозі та терміні впливу провокує зниження маси серця самиць щурів на обох термінах впродовж всієї вагітності. Такі результати ми розцінювали як ознаку кардіотоксичного впливу хлориду кадмію.

У групах комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатами металів неочікувано спостерігались різноспрямовані результати. При комбінації кадмію з сукцинатом міді середні показники маси серця були найнижчими серед усіх експериментальних груп і знижувались впродовж всього терміну дослідження. Як на 13-ту добу, так і на 20-ту добу експерименту вагові показники серця самиць були достовірно нижчими за контрольні та не мали достовірної різниці з показниками групи ізольованого введення кадмію. У групі комбінованого впливу хлориду кадмію та сукцинату цинку відзначалось збереження середнього показника маси серця самиць на 13-ту добу, який не мав достовірної різниці з контролем та був достовірно вищим за показник групи комбінації кадмію з міддю (рис. 5.2).

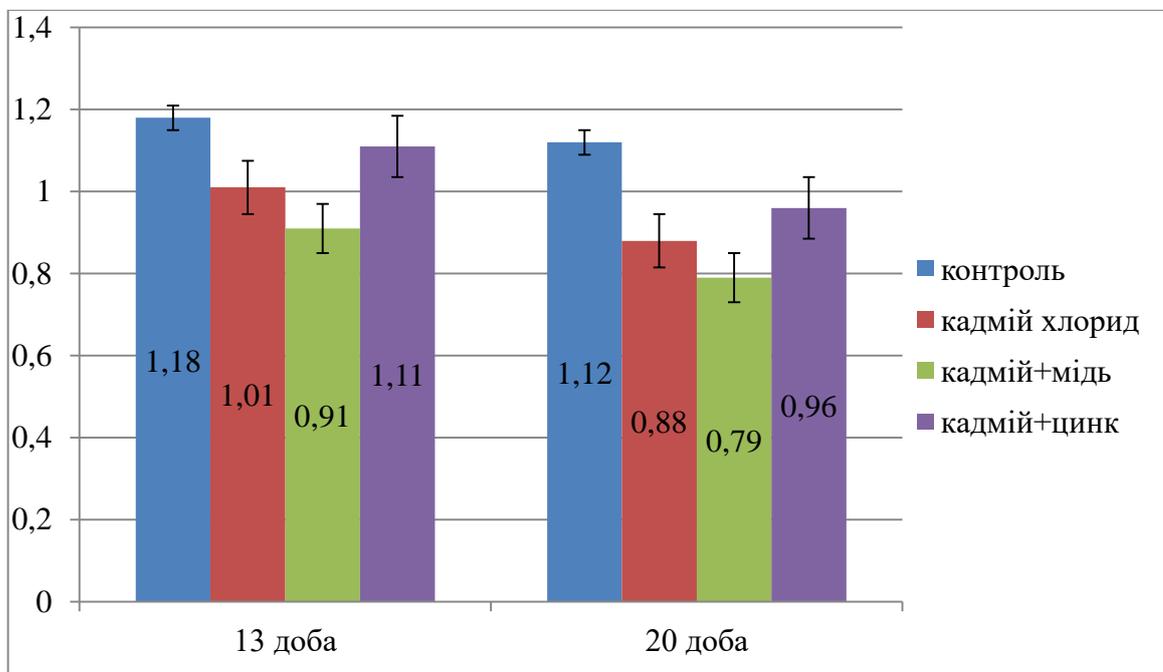


Рис. 5.2 Середній показник маси серця (г) вагітних самиць щурів усіх експериментальних груп на обох досліджуваних термінах.

На 20-ту добу експерименту, тобто наприкінці вагітності, описана тенденція зберігалась, хоча між групою комбінованого введення хлориду кадмію у поєднанні з сукцинатом цинку та контрольною групою вже спостерігалась статистично достовірна різниця ($p < 0,05$) у середніх вагових показниках. Таким чином, експериментально доведено, що сукцинат цинку має модифікуючий вплив на кардіотоксичність хлориду кадмію в зазначеній дозі та способі введення, тоді як комбінація хлориду кадмію з сукцинатом міді підвищує негативний вплив розчинів досліджуваних металів на вагові показники серця вагітних самиць.

Таке припущення підтверджується і результатами біохімічних показників крові, а саме рівнем активності аспартатамінотрансферази (АСТ). Аспартатамінотрансфераза розташовується переважно у клітинах печінки, серця, м'язах та нирках та є ферментом, що грає ключову роль в обміні амінокислот та енергетичних процесах клітин. Аспартатамінотрансфераза сприяє переносу аміногруп між різними молекулами, що забезпечує ефективне функціонування тканин, зокрема серцевого м'яза. Високий рівень АСТ у крові може свідчити про пошкодження клітин серця, тому своєчасна діагностика його концентрації є критично важливою для виявлення та запобігання серйозних захворювань. Таким чином, рівень АСТ в крові може слугувати важливим діагностичним маркером для визначення ушкодження міокарду. Підвищені показники АСТ можуть свідчити про гострий інфаркт міокарда, хвороби печінки чи м'язові травми. Зниження рівню АСТ може свідчити про дефіцит вітаміну В6, що необхідний для правильного функціонування цього ферменту та може бути пов'язаний із захворюваннями печінки, такими як цироз або інші хронічні ураження, де запас ферменту істотно вичерпується.

Обрахування середніх показників рівня активності АСТ на 13-ту добу експерименту показало, що в контролі рівень АСТ зростав впродовж терміну експерименту, а саме на 13-ту добу становив $62,53 \pm 5,23$ (од/л), а наприкінці вагітності – $78,10 \pm 4,87$ (од/л). Ізольоване введення хлориду кадмію

достовірно підвищувало активність АСТ у 1,2 рази на 13-ту та 20-ту добу. В групах комбінованого введення кадмію з сукцинатами міді або цинку динаміка змін рівню активності АСТ була різноспрямованою. При комбінації кадмію з сукцинатом міді рівень активності АСТ був найвищий на обох термінах дослідження. На 13-ту добу Рівень АСТ перевищував контрольні дані у 1,5 разів, а у порівнянні до групи ізольованого впливу у 1,2 рази. У групах комбінованого введення кадмію з сукцинатом цинку отримані дані на 13-ту добу були співставними з групою ізольованого впливу, проте на 20-ту добу наближались у бік до контрольних (рис. 5.3).

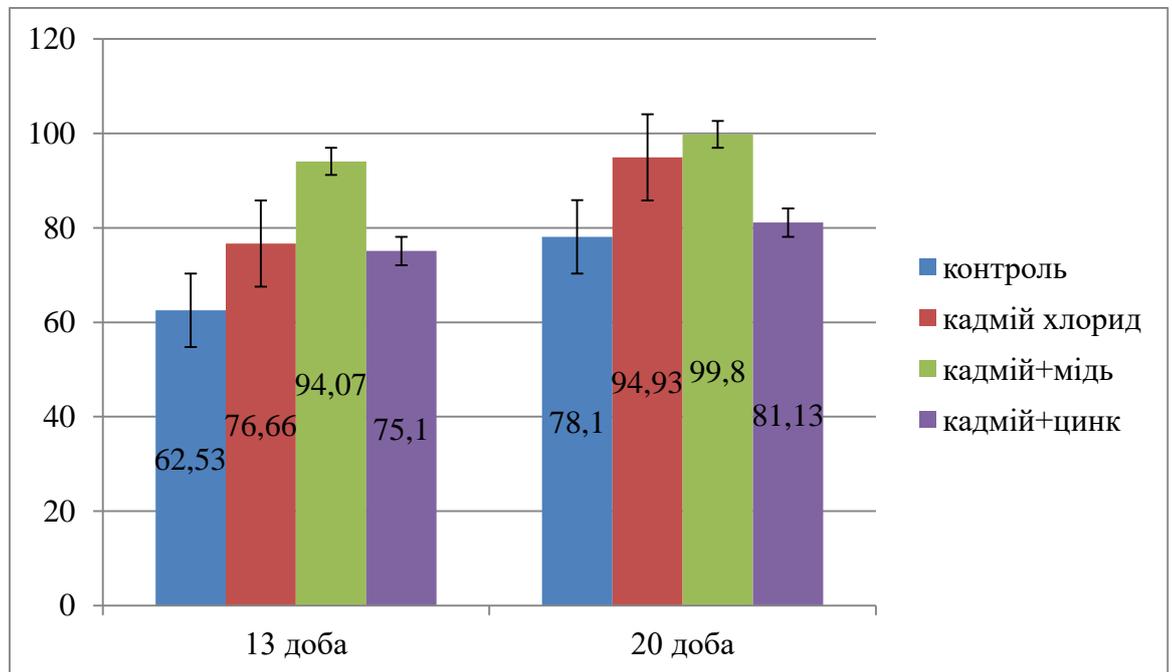


Рис. 5.3. Середні показники рівня активності аспартатамінотрансферази (АСТ) (од/л) у сироватці крові вагітних самиць щурів усіх груп на 13-ту та 20-ту добу експерименту.

Отримані результати вагових показників серця вагітних самиць і рівню активності аспартатамінотрансферази та їх співставлення дозволяють розглядати сукцинат цинку як потенційний біоантагоніст кардіотоксичності хлориду кадмію в зазначених дозах при хронічному введенні в експерименті на щурах.

Точна інтерпретація результатів аналізу завжди має проводитися у контексті загального стану і супутніх лабораторних показників. Для оцінки

стану міокарду, нами виготовлялись гістологічні препарати серцець вагітних самиць та їх ембріонів. На гістологічних зразках вимірювались товщина стінок камер серця. Дослідження товщини компактного міокарда серця вагітних самиць щурів проводилось по окремим камерам та міжшлуночкової перегородці і передсердь.

Порівняння середніх показників товщини компактного міокарда правого шлуночка вагітних самиць на 13-ту добу експерименту відображало ту ж тенденцію до зниження показників у експериментальних групах ізольованого введення хлориду кадмію та у комбінації з сукцинатом міді. Так, при ізольованому введенні хлориду кадмію середня товщина міокарду правого шлуночка складала $668,82 \pm 12,70$ мкм, тоді як у групі контролю цей показник складав $784,73 \pm 38,18$ мкм.

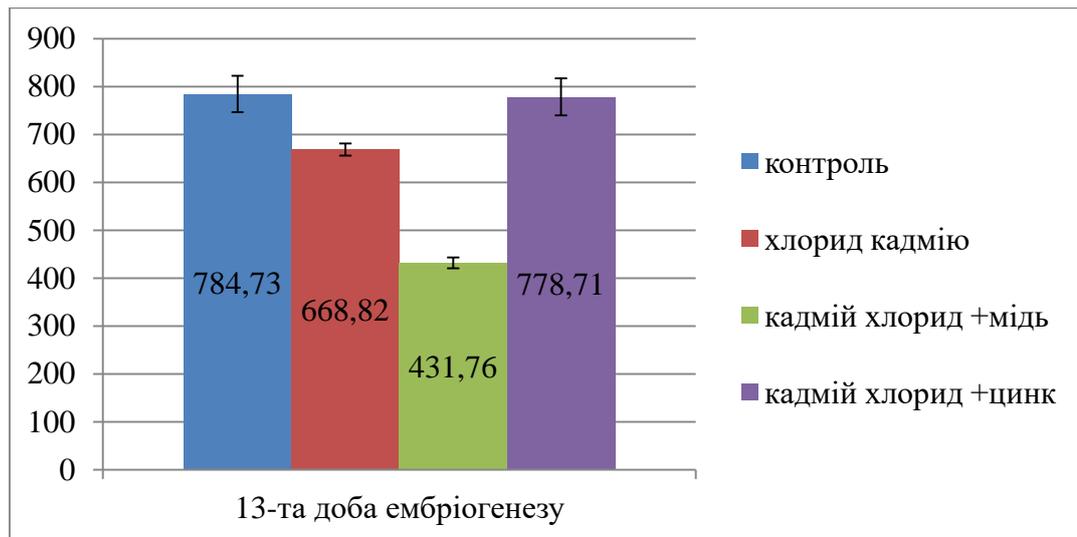


Рис. 5.4. Середня товщина (мкм) компактного міокарда правого шлуночка вагітних самиць усіх експериментальних груп на 13-ту добу експерименту ($M \pm m$).

Найнижчий показник спостерігався у групі комбінованого введення хлориду кадмію у поєднанні з сукцинатом міді – $431,76 \pm 11,21$ мкм. Водночас, результати обчислення товщини міокарда правого шлуночка у групі комбінованого введення хлориду кадмію у поєднанні з сукцинатом цинку не мали статистично значущої різниці з показниками контрольної групи і складала у середньому $778,71 \pm 38,85$ мкм (рис. 5.4).

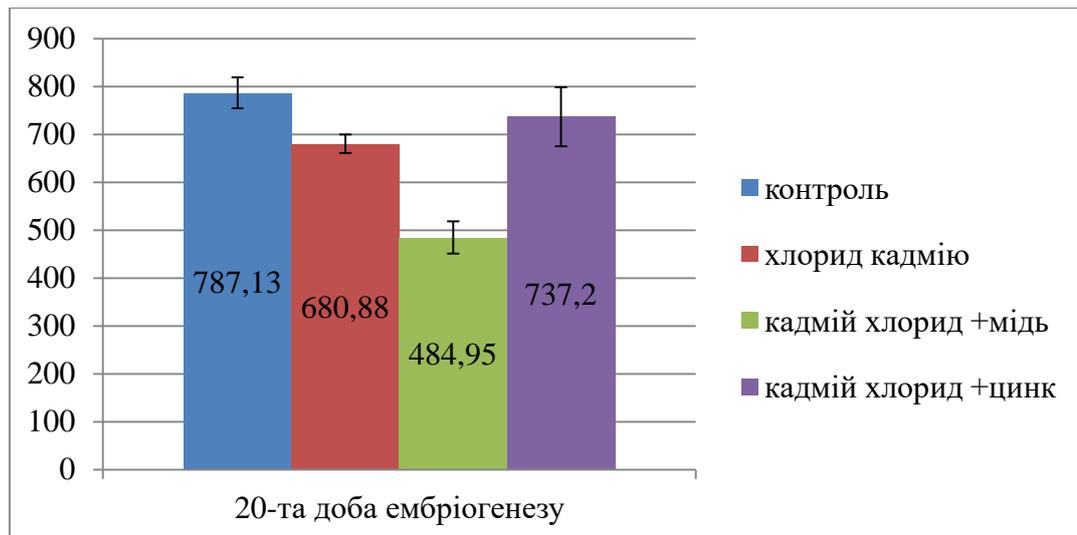


Рис. 5.5. Середня товщина (мкм) компактного міокарда правого шлуночка вагітних самиць усіх експериментальних груп на 20-ту добу експерименту ($M \pm m$).

Відповідна тенденція зберігалась і на 20-ту добу експерименту: середня товщина міокарда правого шлуночка вагітних самиць у контрольній групі складала $787,13 \pm 32,09$ мкм, у групі ізольованого введення – $680,88 \pm 19,35$ мкм, у групі комбінованого введення з сукцинатом міді – $484,95 \pm 33,8$ мкм (найнижчий показник) та у групі комбінованого введення з сукцинатом цинку – $737,20 \pm 61,58$ мкм (рис. 5.5).

Обчислення товщини міокарда лівого шлуночка також вказували на модифікуючий вплив досліджуваних розчинів, хоча і спостерігались деякі відмінності у впливі на різних строках експерименту. На 13-тій добі середня товщина міокарда лівого шлуночка у групі ізольованого впливу хлориду кадмію складала $1306,70 \pm 24,01$ мкм, що було статистично значуще нижче за групу контролю, у якій цей показник складав $1420,34 \pm 51,96$ мкм. У групі комбінованого введення хлориду кадмію у поєднанні з сукцинатом міді ми спостерігали найнижчий показник товщини міокарда середньої частини лівого шлуночка серед усіх експериментальних груп, який складав $1145,90 \pm 21,87$ мкм. У групі комбінованого введення хлориду кадмію у поєднанні з сукцинатом цинку середня товщина компактного міокарду лівого

шлуночка у вагітних самиць складала $1535,57 \pm 20,41$ мкм, що було найвищим показником серед усіх експериментальних груп (рис. 5.6).

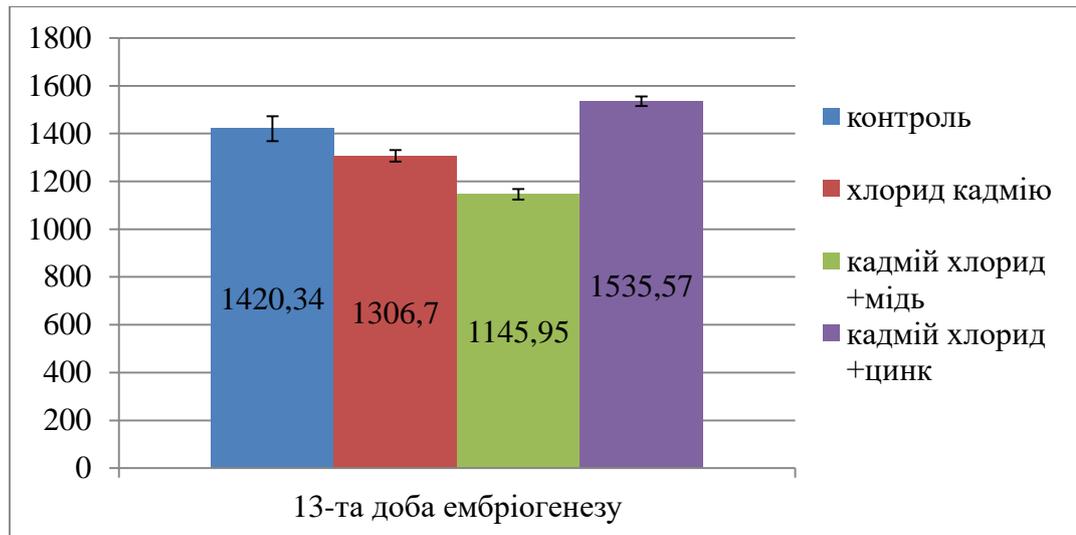


Рис. 5.6. Середня товщина (мкм) компактного міокарда лівого шлуночка вагітних самиць усіх експериментальних груп на 13-ту добу експерименту ($M \pm m$).

На 20-ту добу експерименту відзначалась зміна тенденції у середніх показниках товщини міокарду лівого шлуночка вагітних самиць: найнижчий показник реєструвався у групі ізольованого введення хлориду кадмію і складав $1169,10 \pm 56,45$ мкм. У групі комбінованого введення хлориду кадмію у поєднанні з сукцинатом міді середня товщина компактного міокарду складала $1206,44 \pm 34,70$ мкм, що не мало статистично значущої різниці із групою ізольованого введення хлориду кадмію, та була суттєво нижче групи контролю, у якій цей показник складав $1406,84 \pm 47,83$ мкм. У групі комбінованого введення хлориду кадмію у поєднанні з сукцинатом цинку середня товщина компактного міокарду складала $1354,87 \pm 35,98$ мкм, що мало статистично значущу різницю ($p=0,016$) із групою ізольованого введення хлориду кадмію та не мало статистично значущої різниці із групою контролю (рис. 5.7).

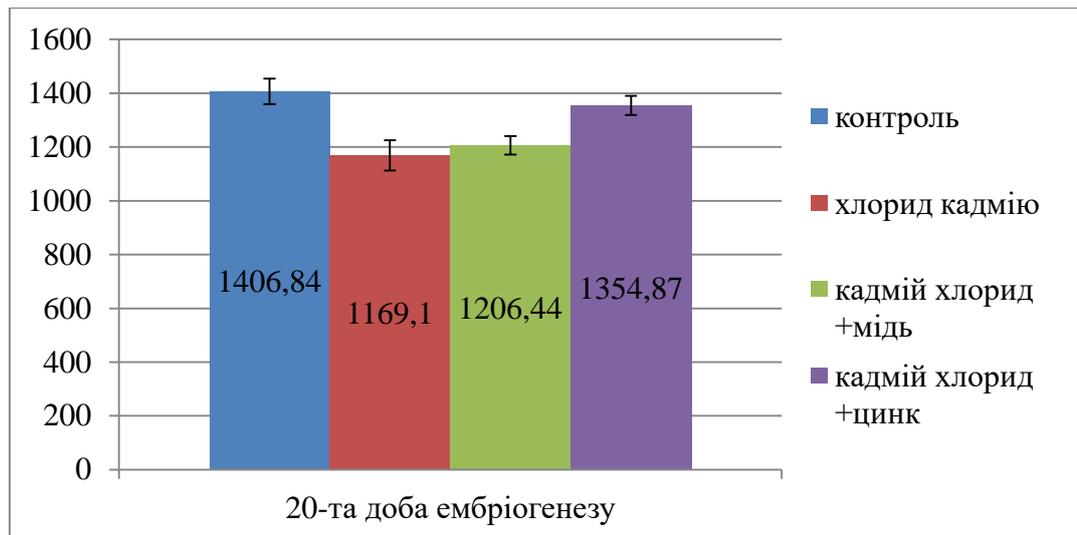


Рис. 5.7. Середня товщина (мкм) компактного міокарда лівого шлуночка вагітних самиць усіх експериментальних груп на 20-ту добу експерименту ($M \pm m$).

Окрім обчислення товщини компактного міокарду шлуночків, ми також вимірювали товщину міжшлуночкової перегородки, оскільки її морфометричні характеристики також можуть вказувати на наявність процесів ремоделювання серця під впливом досліджуваних речовин. Так, на 13-ту добу експерименту найбільший середній показник товщини міжшлуночкової перегородки реєструвався у контрольній групі і складав $1653,49 \pm 52,20$ мкм. У експериментальних групах найнижчим даний показник знову спостерігався у групі комбінованого введення хлориду кадмію у поєднанні з сукцинатом міді і складав $1129,72 \pm 33,41$ мкм. У групі ізольованого введення хлориду кадмію та комбінованого введення у поєднанні з сукцинатом цинку середня товщина міжшлуночкової перегородки вагітних самиць щурів на 13-ту добу експерименту складала $1506,93 \pm 11,89$ мкм та $1456,32 \pm 72,77$ мкм відповідно і не мали між собою статистично значущої різниці (рис. 5.8).

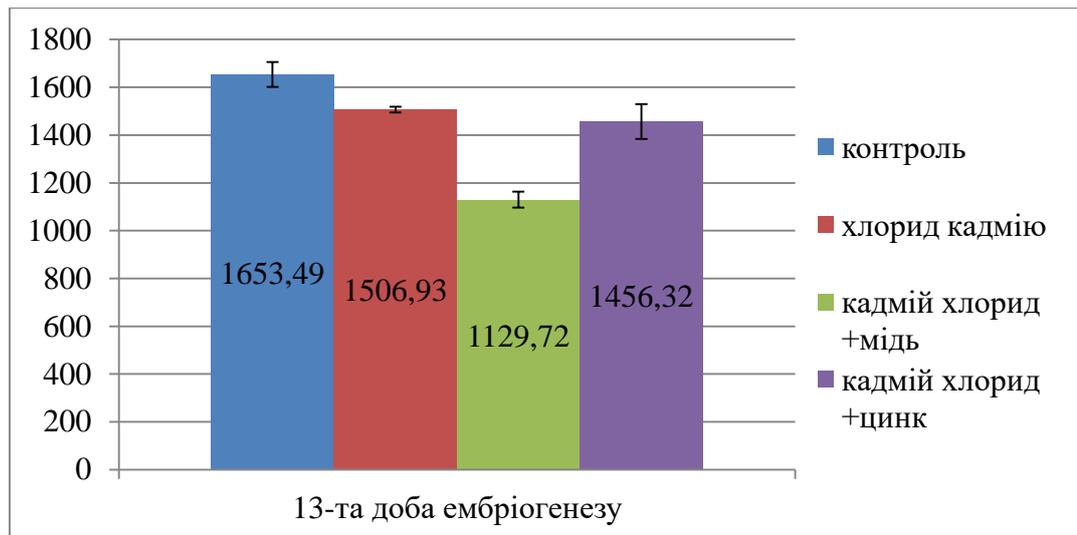


Рис. 5.8. Середня товщина (мкм) міжшлуночкової перегородки вагітних самоць усіх експериментальних груп на 13-ту добу експерименту ($M \pm m$).

На 20-ту добу експерименту зберігалась тенденція до зниження товщини міжшлуночкової перегородки у групі комбінованого введення хлориду кадмію у поєднанні з сукцинатом міді і середнє значення цього показника складало $915,80 \pm 15,96$ мкм. Водночас, ми спостерігали збільшення середнього показника товщини міжшлуночкової перегородки у групі ізолюваного введення хлориду кадмію до $1653,95 \pm 35,66$ мкм, який хоча і був найвищим серед усіх груп, однак не був статистично значуще вищим за групу контролю, у якій цей показник складав $1579,30 \pm 78,96$ мкм. У групі комбінованого введення хлориду кадмію у поєднанні з сукцинатом цинку на даному терміні вагітності у середньому товщина міжшлуночкової перегородки складала $1403,23 \pm 43,91$ мкм, що є нижчим за групу контролю та ізолюваного введення хлориду кадмію та значно вище за групу комбінованого введення хлориду кадмію у поєднанні з сукцинатом міді (рис. 5.9).

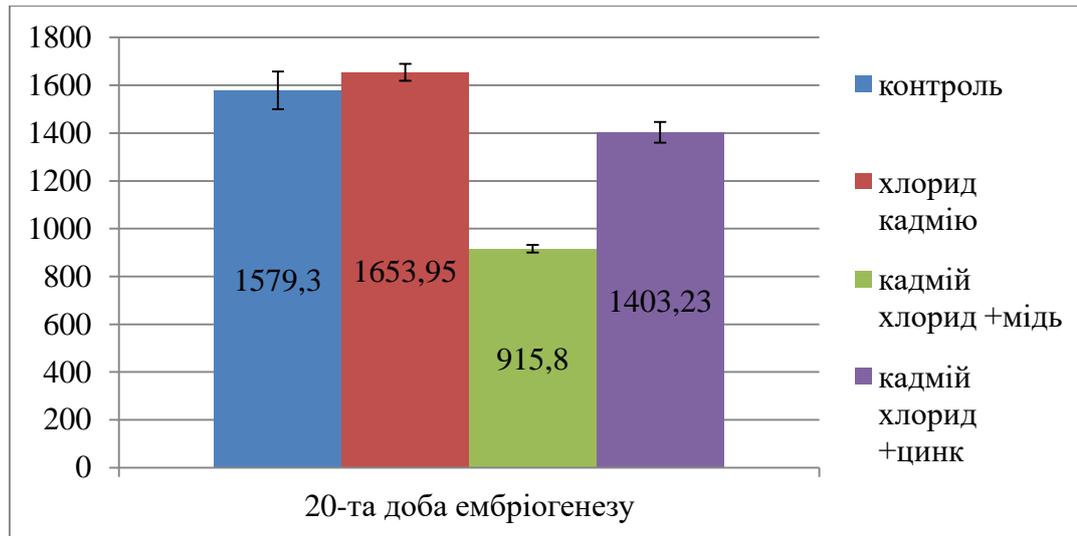


Рис. 5.9. Середня товщина (мкм) міжшлуночкової перегородки вагітних самиць усіх експериментальних груп на 20-ту добу експерименту ($M \pm m$).

Дослідження морфометричних показників передсердь вагітних самиць на 13-ту та 20-ту добу експерименту показали досить різнонаправлені тенденції. Так, на 13-ту добу експерименту найнижчий показник середньої товщини міокарду передсердь відзначався у групі ізольованого введення, який складав $157,66 \pm 5,68$ мкм, у групі контролю – $160,13 \pm 2,60$ мкм. У групах комбінованого введення ми спостерігали зростання середнього показника товщини міокарду передсердь у групі ведення хлориду кадмію із сукцинатом міді – $181,54 \pm 8,87$ мкм та із сукцинатом цинку – $206,57 \pm 11,41$ мкм (рис. 5.10).

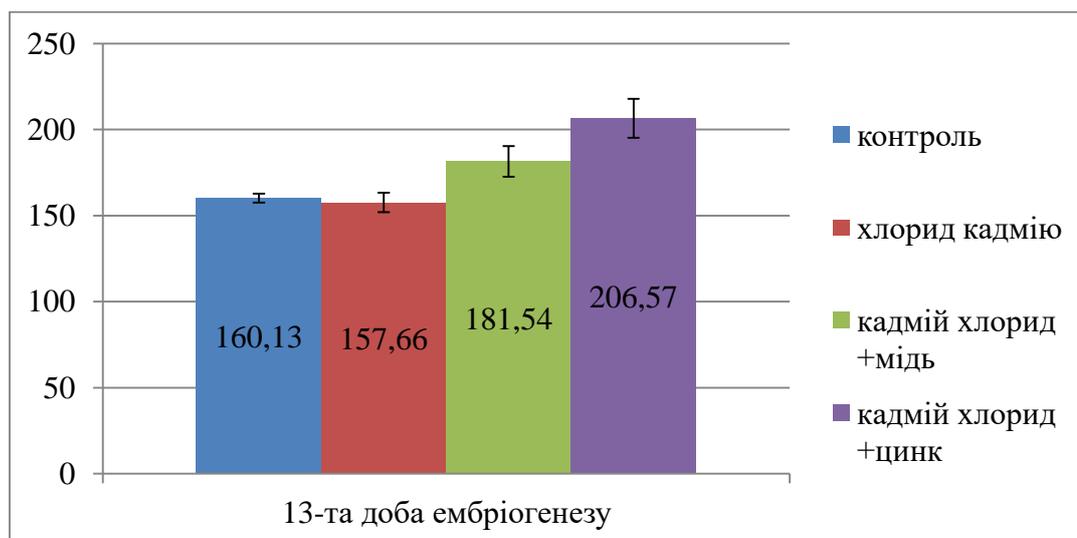


Рис. 5.10. Середня товщина (мкм) передсердь вагітних самиць усіх експериментальних груп на 13-ту добу експерименту ($M \pm m$).

На 20-ту добу експерименту ми відзначали зростання середнього показника товщини міокарду передсердь у групах ізольованого введення хлориду кадмію – $170,78 \pm 6,08$ мкм – та у групі комбінованого введення хлориду кадмію у поєднанні з сукцинатом міді – $216,27 \pm 7,21$ мкм у порівнянні з контрольним показником у $159,94 \pm 3,85$ мкм. Водночас, у групі комбінованого введення хлориду кадмію у поєднанні з сукцинатом цинку відмічалось значне зниження середньої товщини міокарду передсердь у порівнянні з 13-тою добою до $158,42 \pm 6,66$ мкм (рис. 5.11).

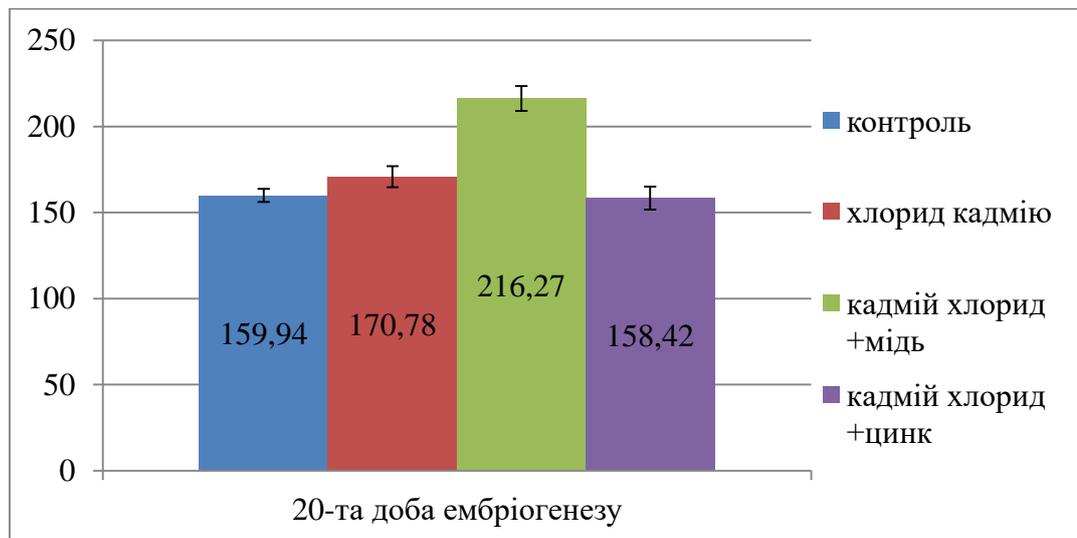


Рис. 5.11. Середня товщина (мкм) передсердь вагітних самиць усіх експериментальних груп на 20-ту добу експерименту ($M \pm m$).

Окрім середніх показників товщини міокарду, нами досліджувались морфологічні особливості архітекτονіки камер серця для комплексної оцінки стану серця вагітних самиць за умов хронічного впливу досліджуваних розчинів. В гістологічних зразках досліджуваних груп добре візуалізувались усі три оболонки серця: епікард, міокард та ендокард.

Під час аналізу гістологічних зрізів передсердь вагітних самиць щурів звертало на себе увагу, що у групі ізольованого введення хлориду кадмію та у комбінації з сукцинатами міді та цинку на мікрофотографіях гістологічних зрізів передсердь вагітних самиць щурів чітко відзначалось відшарування ендокарду (рис. 5.12, Б, В, Г) вже на 13-ту добу, тоді як контрольній групі це

явище спостерігалось лише в обмежених ділянках або було повністю відсутнє.

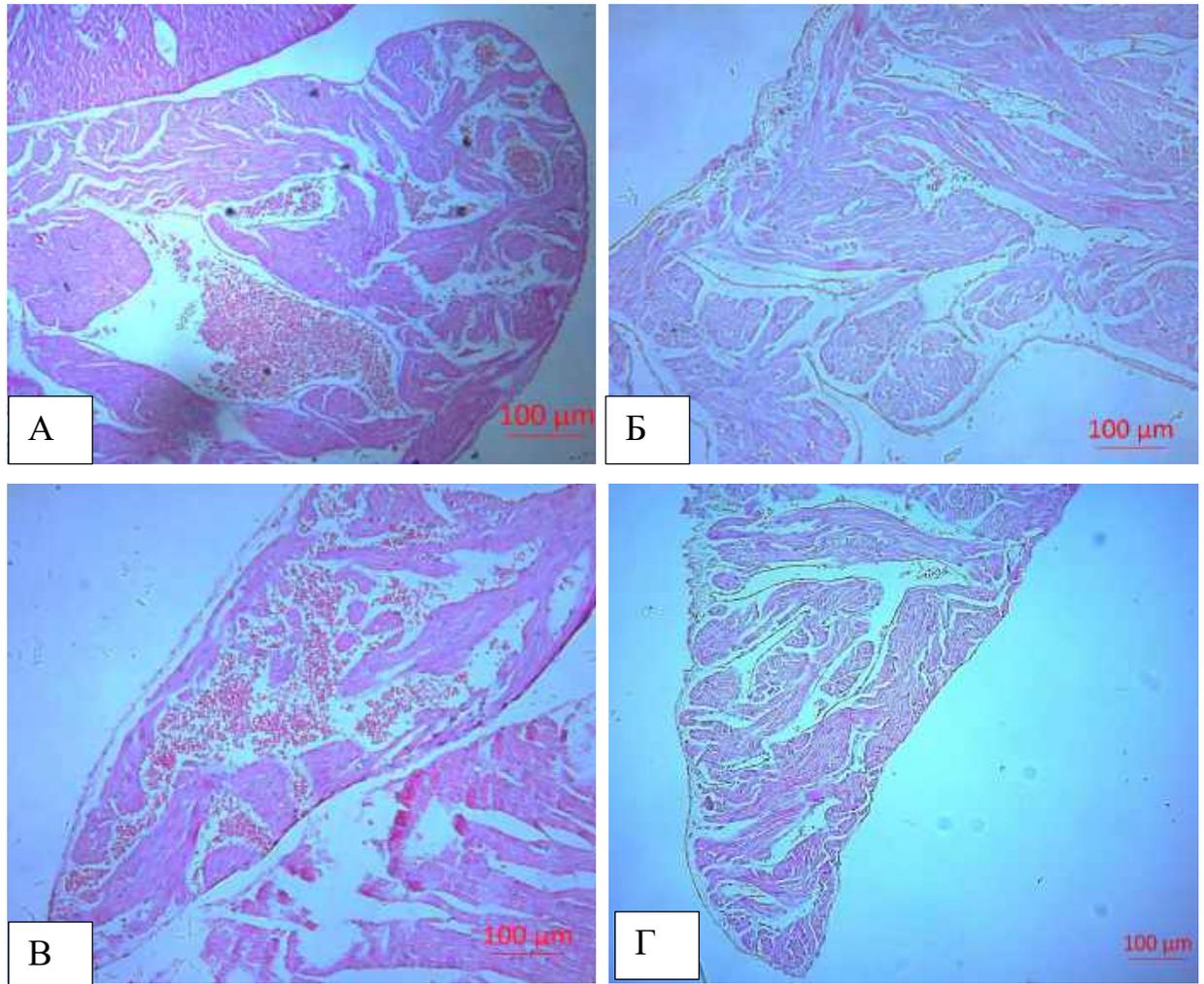


Рис. 5.12. Мікрофотографії гістологічних зрізів передсердь вагітних самиць щурів усіх експериментальних груп на 13-ту добу гестації. Зб. 10x10. А – контрольна група, Б – група ізольованого введення хлориду кадмію, В – шрупа комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді, Г – група комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом цинку.

Співставлення мікрофотографій гістологічних зрізів правого та лівого шлуночків сердець вагітних самиць, а також аналіз архітектоніки компактного міокарду показав відмінності у контрольній групі та групі ізольованого введення хлориду кадмію. На мікрофотографії зрізу правого шлуночка групи ізольованого введення у ділянці компактного міокарду спостерігаються відносно регулярні проміжки між м'язовими волокнами, що може свідчити про наявність інтерстиційного набряку, тоді як у контрольній

групі волокна кардіоміоцитів щільно прилягають один до одного і проміжки спостерігаються лише у зоні трабекулярного міокарду (рис.5.13; 5.14).

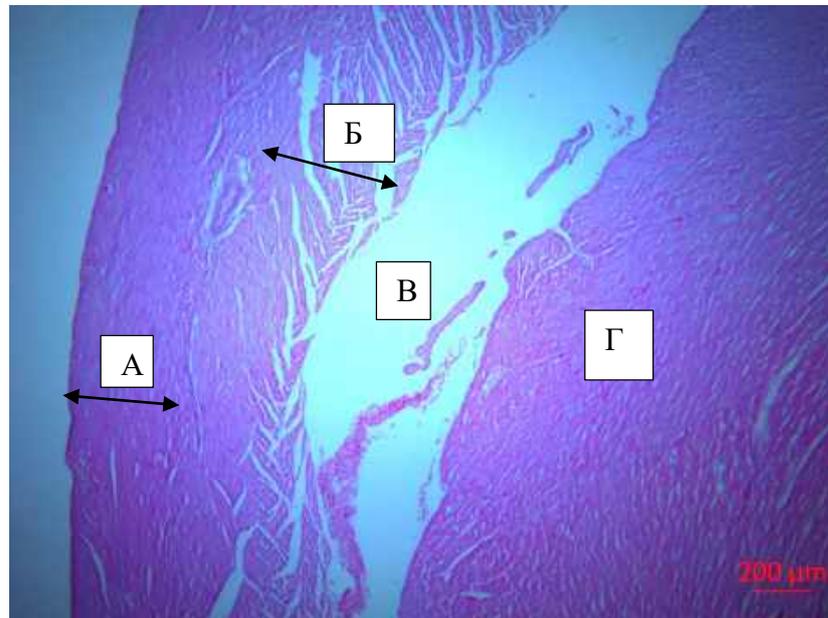


Рис. 5.13. Мікрофотографія поперечного зрізу правої шлуночкової камери серця вагітної самиці щура контрольної групи на 13-ту добу експерименту. Зб. 4x10 мкм. А – компактний міокард, Б – трабекулярний міокард, В – порожнина правого шлуночка, Г – міжшлуночкова перегородка.

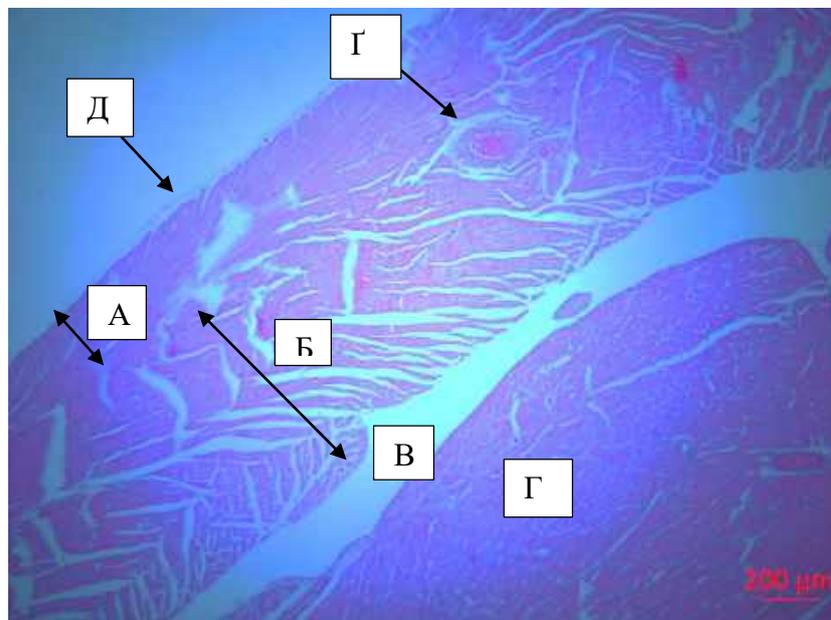


Рис. 5. 14. Мікрофотографія поперечного зрізу правої шлуночкової камери серця вагітної самиці щура групи ізольованого введення хлориду кадмію на 13-ту добу експерименту. Зб. 4x10 мкм. А – компактний міокард, Б – трабекулярний міокард, В – порожнина правого шлуночка, Г – міжшлуночкова перегородка, Г – судина, Д – епікард.

Аналіз архітекτονіки міокарда у групах комбінованого введення хлориду кадмію у поєднанні з сукцинатами міді та цинку вказує на різноспрямовані процеси впливу поєднання кадмію з міддю та кадмію з цинком. Так, на гістологічному зрізі лівого шлуночка вагітної самиці щура на 13-ту добу експерименту у групі комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді спостерігається дезорганізація волокон (рис. 5.15). Проміжки між волокнами достатньо розширені, що може свідчити про інтерстиційний набряк. У судинах, розташованих між волокнами, наявне скупчення еритроцитів, що також може свідчити про порушення мікроциркуляції та стаз еритроцитів в судинах міокарда.

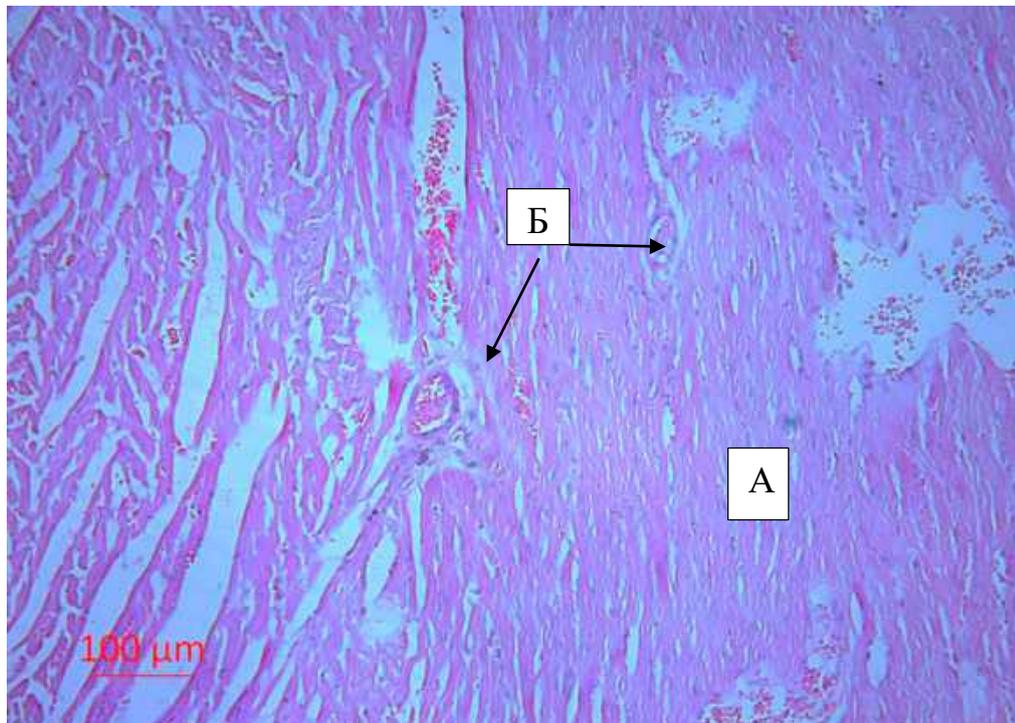


Рис. 5.15. Мікрофотографія поперечного зрізу лівої шлуночкової камери серця вагітної самиці щура групи комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді на 13-ту добу експерименту. Зб. 10x10 мкм. А – міокард, Б – судини.

При дослідженні будови міокарда серцець вагітних самиць щурів у групі комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом цинку звертало на себе увагу, що структура міокарда значно краще збережена, ніж у групі ізолюваного введення та комбінованого введення кадмію з міддю.

Міокардіальні волокна розташовані відносно компактно та впорядковано, хоча частково проміжки між волокнами наявні і даному зразку. Між волокнами майже не видно ознак набряку, що може бути пов'язано з біоантагоністичною дією цинку щодо хлориду кадмію (рис.5.16).

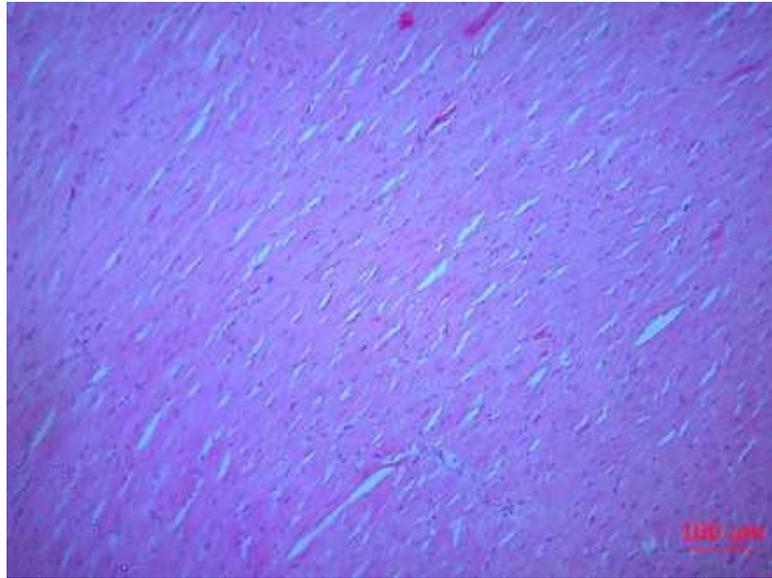


Рис. 5.16. Мікрофотографія поперечного зрізу лівої шлуночкової камери серця вагітної самиці щура групи комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом цинку на 13-ту добу експерименту. Зб. 10x10 мкм.

Дослідження гістологічної будови міжшлуночкової перегородки відображає тенденцію, що спостерігалась при дослідженні компактного міокарду зовнішніх стінок шлуночків (рис. 5.17).

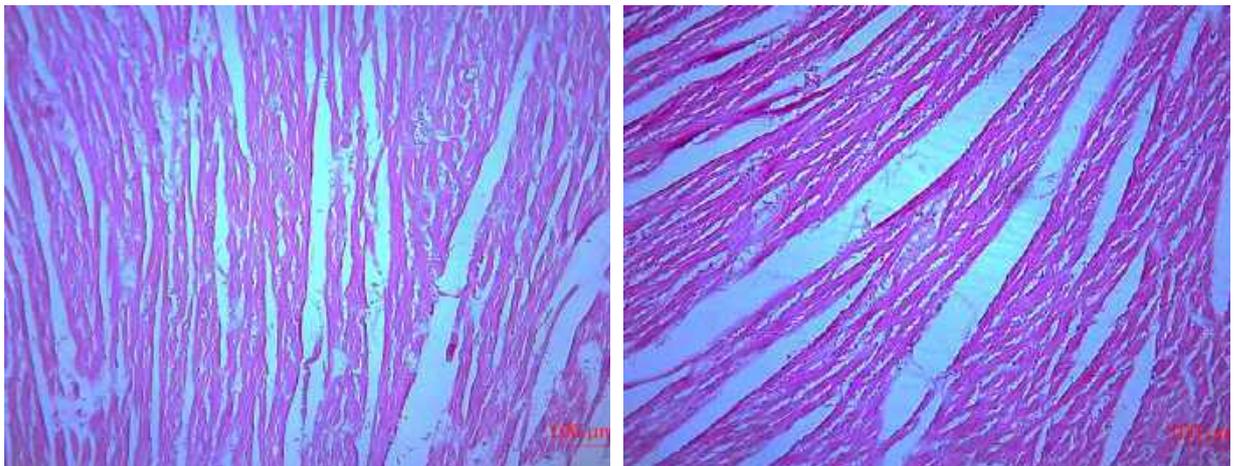


Рис. 5.17. Мікрофотографія міокарду міжшлуночкової перегородки серця вагітної самиці щура групи ізольованого введення хлориду кадмію (А) та комбінованого введення у поєднанні з сукцинатом міді (Б) на 13-ту добу експерименту. Зб. 10x10.

Звертали на себе увагу суттєві проміжки між волокнами та яскраво виражені розшарування міокардіальних волокон у групах ізольованого введення хлориду кадмію та у комбінації з сукцинатом міді, а також значний периваскулярний набряк у цих групах (рис. 5.18, 5.19).

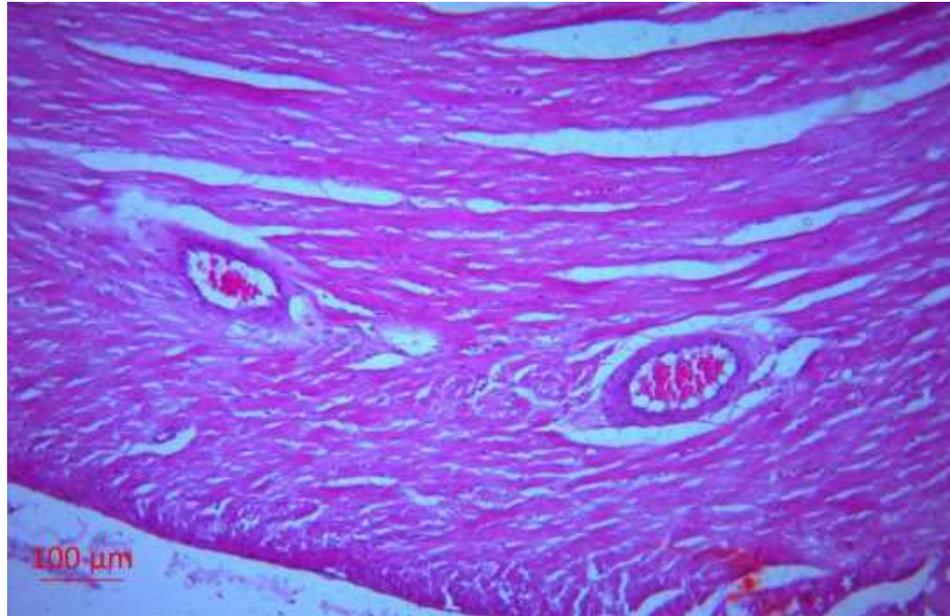


Рис. 5.18 Мікрофотографія поперечного зрізу міокарду лівого шлуночка серця вагітної самиці щура групи ізольованого введення хлориду кадмію на 13-ту добу експерименту. Зб. 10x10.

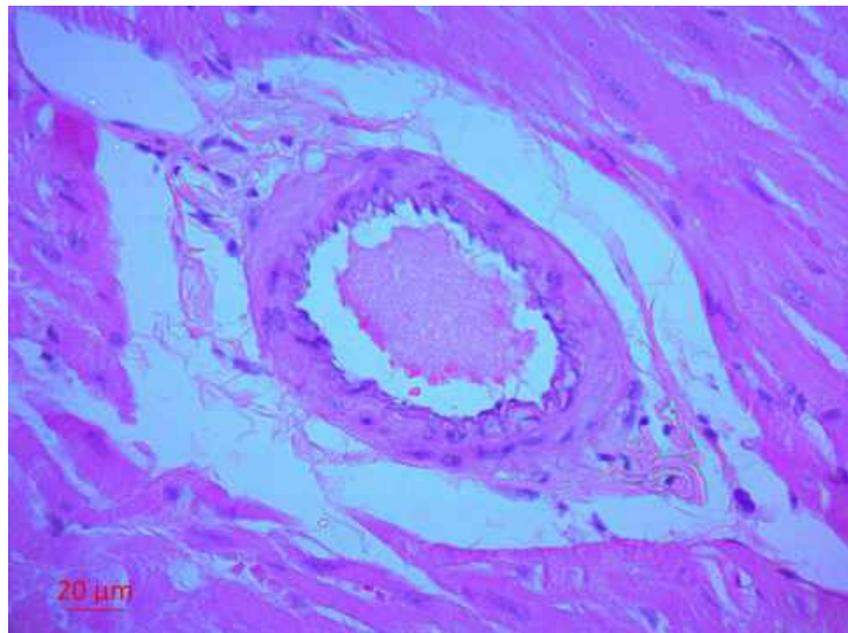


Рис. 5.19. Мікрофотографія поперечного зрізу периваскулярного набряку судини лівого шлуночка серця вагітної самиці щура групи комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді на 13-ту добу експерименту. Зб. 40x10.

5.2. Результати ізолюваного впливу хлориду кадмію та комбінованого введення з сукцинатами цинку та міді на морфогенез серця ембріонів щура

Важкі метали, такі як свинець, кадмій і ртуть, визнані одними з найнебезпечніших забруднювачів довкілля, що здатні впливати на ембріогенез. Зростаюче техногенне навантаження та його несприятливий вплив на здоров'я людини зумовили підвищену увагу фахівців медико-біологічних дисциплін до питань адаптаційних можливостей пренатального та постнатального онтогенезу. Особливий інтерес викликає формування вад розвитку та набутих захворювань, а також пошук біоантагоністів важких металів, здатних знижувати токсичний вплив на стан серцево-судинної системи їхніх сполук в цілому, та кадмію зокрема, оскільки його негативний вплив на ССС є науково доведеним. Водночас, достатньої кількості даних щодо впливу кадмію на розвиток серця в пренатальному онтогенезі є мало висвітленими, що і поставило перед нами завдання дослідити хронічний вплив хлориду кадмію на ранній гісто- та морфогенез серця ембріонів щурів при ізолюваному введенні та в поєднанні з сукцинатом міді або цинку.

Серце є одним із перших органів, що закладається впродовж раннього ембріогенезу, тому вплив екологічних факторів на фізіологічний стан материнського організму є вкрай важливим для нормального розвитку серцево-судинної системи впродовж ембріогенезу та постнатального розвитку. Досить складні локаційні та гістологічні перетворення ембріональної серцевої трубки обумовлюють високий рівень вразливості та афективності кардіогенезу до впливу негативних факторів довкілля, особливо у регіонах зі значним промисловим навантаженням. Дослідження останніх десятиліть довели, що важкі метали, навіть у невеликих концентраціях, здатні долати плацентарний бар'єр, накопичуватись у тканинах та органах матері і плода, спричиняти гіпоксію та мати віддалений вплив на постнатальний розвиток.

Уже на ранніх етапах ембріогенезу серце та печінка утворюють добре помітний ззовні у ембріона серцево-печінковий бугор і на 16-й стадії розвитку, що відповідає 13-й добі ембріогенезу щура, в нормі спостерігається сформоване чотирикамерне серце (рис. 5.20).

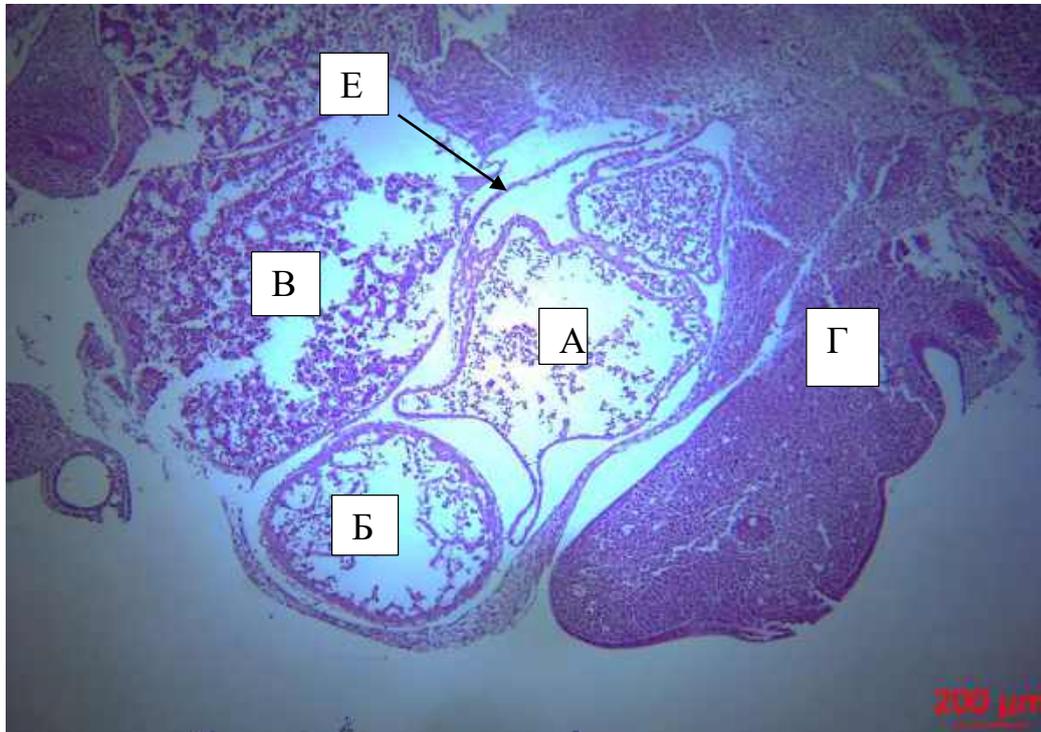


Рис.5.20. Мікрофотографія фіксованого препарату серцево-печінкового бугора ембріона щура на 13-ту добу експерименту. Зб. 4x10. А – ембріональне передсердя, Б – ембріональний шлуночок, В – печінка, Г – закладка язика, Е – закладка діафрагми.

Аналіз гістологічних зрізів ембріонів щура на 13-ту добу розвитку дозволив виявити відмінності показників розвитку ембріонального серця у різних групах.

Так, середнє значення товщини міокарду шлуночків у групі ізольованого введення хлориду кадмію складало $13,46 \pm 0,40$ мкм, що статистично значуще відрізнялось від цього ж показника у групі контролю, середня товщина міокарду в якій складала $21,49 \pm 1,03$ мкм, тобто спостерігалось достовірне зменшення товщини міокарду шлуночків ембріонального серця. Водночас, у групах комбінованого введення хлориду кадмію у поєднанні з сукцинатом цинку або міді відзначалось формування

шару міокарду шлуночків середньою товщиною $22,10 \pm 1,09$ мкм у групі хлориду кадмію в поєднанні з сукцинатом цинку та $24,13 \pm 1,16$ мкм у групі хлориду кадмію в поєднанні з сукцинатом міді. Ці показники мали статистично значущі відмінності у порівнянні з групою ізольованого введення хлориду кадмію.

Порівняння цих показників з контрольною групою показало наступне: середнє значення товщини міокарду шлуночка у групі комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді статистично значуще вище, ніж у контрольній групі, а середні значення товщини міокарду шлуночків у групі комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом цинку у порівнянні до контролю такої відмінності не мали. Таким чином, на 13-тій добі експерименту опосередкований ізольований вплив хлориду кадмію призводив до витончення товщини міокарду шлуночків серця ембріонів, затримку кардіогенезу, що свідчить про токсичний вплив кадмію. А комбіноване введення сукцинатів міді та цинку з кадмієм відновлювало досліджувані параметри серця (рис. 5.21).

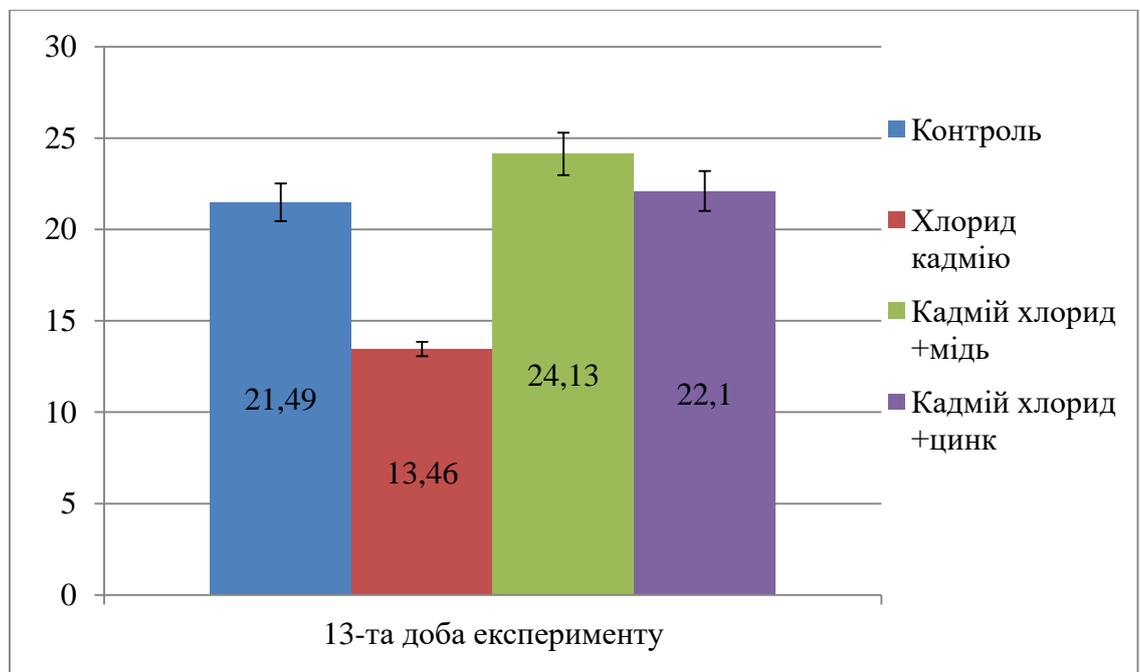


Рис. 5.21. Середнє значення товщини (мкм) міокарду шлуночків серця ембріонів щурів на 13-ту добу ембріогенезу в усіх експериментальних групах ($M \pm m$).

Тобто, сукцинат цинку та сукцинат міді мають модифікуючий вплив на кардіотоксичність хлориду кадмію в зазначених дозах та способі введення в експерименті на щурах.

Також на 13-ту добу кардіогенезу ми визначали різний ступінь утворення та розвитку трабекул у шлуночках серця ембріонів щурів і майже відсутнє їхнє формування у передсердях. Різна кількість шарів кардіоміоцитів у структурі трабекул та щільність їх розміщення призвели до достатньої варіативності показників їхньої товщини та довжини (рис. 5.22).

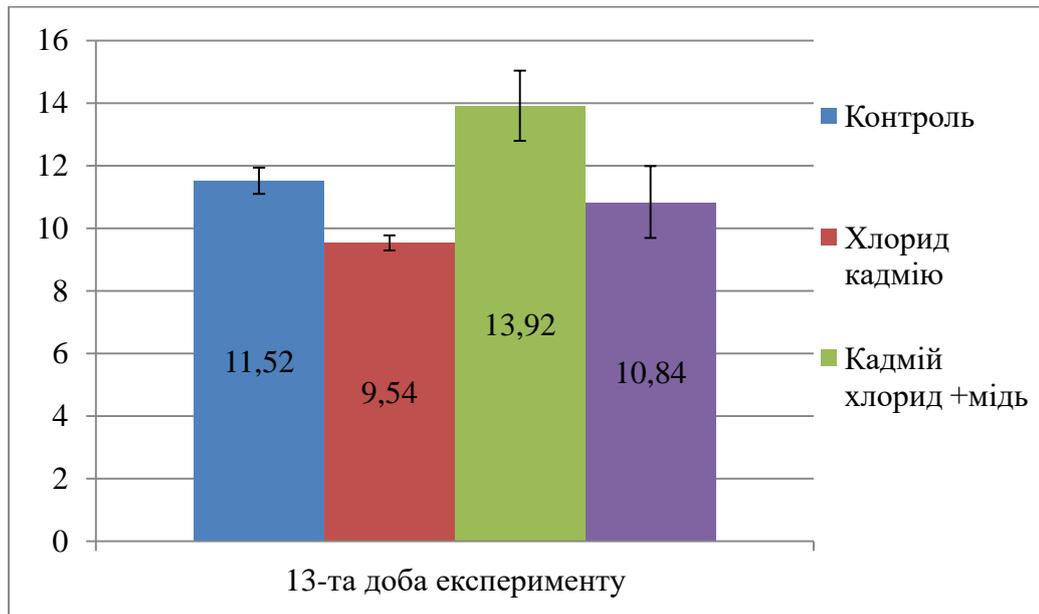


Рис. 5.22. Середнє значення товщини (мкм) трабекулярного міокарду серця ембріонів щурів на 13-ту добу ембріогенезу в усіх експериментальних групах ($M \pm m$).

Середнє значення товщини трабекул у групі ізольованого впливу кадмію хлоридом складало $9,54 \pm 0,24$ мкм, що має достовірно нижче за середнє значення товщини трабекули у групі контролю – $11,52 \pm 0,42$ мкм ($p < 0,001$). У групах комбінованого введення товщина трабекул складала $10,84 \pm 1,15$ мкм при поєднанні кадмію з сукцинатом цинку, що не має статистично значущої різниці у порівнянні з групою ізольованого введення хлориду кадмію та відрізняється від групи контролю; та $13,92 \pm 1,12$ мкм у групі комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді, що навпаки

– має статистично значущу різницю у порівнянні з групою ізольованого впливу хлориду кадмію та не має такої різниці з контрольною групою.

Таким чином, аналіз отриманих результатів дозволяє зробити висновок, що сукцинат міді та сукцинат цинку мають виражені біоантагоністичні властивості щодо негативного впливу хлориду кадмію на формування трабекулярного міокарду серця ембріонів щура в експерименті. Проте комбіноване введення кадмію з сукцинатом міді призводить до потовщення стінки та товщини трабекул ембріонального серця на 13-ту добу експерименту.

Порівняння середніх значень товщини міокарду передсердь вказує на статистично значущі відмінності у групах і, водночас, не має такого великого розмаху показників, як у міокарді шлуночків, що є цілком логічним. Так, у контрольній групі середня товщина міокарду передсердь складала $9,14 \pm 0,20$ мкм, тоді як у групі ізольованого впливу хлориду кадмію цей показник був статистично значуще нижче і складав $8,00 \pm 0,27$ мкм ($p=0,0044$). Також спостерігалась достовірна різниця між показниками товщини міокарду передсердь у групі контролю та групі комбінованого введення хлориду кадмію у поєднанні з сукцинатом цинку, оскільки у групі комбінованого введення товщина міокарду передсердь зростала до $12,66 \pm 0,45$ мкм. Водночас, при співставленні показників даного параметру контрольної групи та групи комбінованого введення кадмію з сукцинатом міді статистично значущих відмінностей не спостерігалось, оскільки середнє значення товщини міокарду передсердь складало $8,87 \pm 0,46$ мкм (рис. 5.23).

Таким чином, вплив сукцинату міді та сукцинату цинку в комбінації з хлоридом кадмію мав досить виражену різноспрямовану дію на розвиток різних камер серця ембріонів щура в експерименті. Якщо в шлуночках ембріонального серця в групі комбінованого впливу з цинком досліджувані показники (товщина шлуночків та товщина трабекул) відновлювались у бік до контрольних, то в передсердях визначалось значне потовщення міокарду.

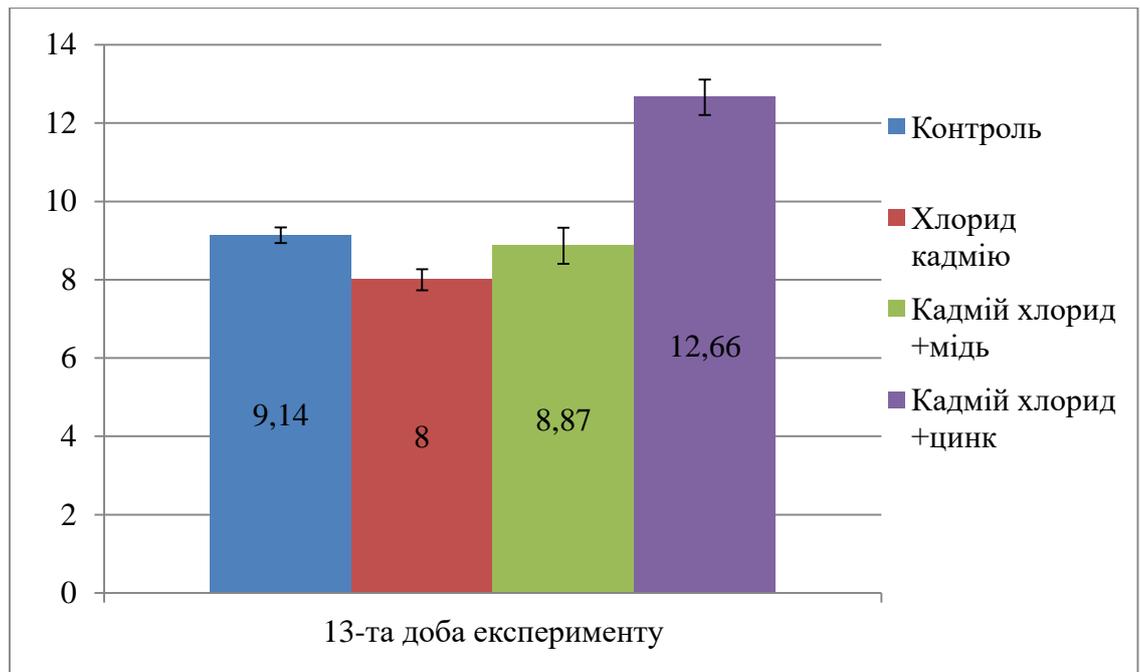


Рис. 5.23. Середнє значення товщини (мкм) міокарду передсердь ембріонального серця щурів на 13-ту добу ембріогенезу в усіх експериментальних групах ($M \pm m$).

У групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом міді навпаки відновлювались показники товщини стінки передсердь ембріонального серця, а товщина шлуночків та товщина трабекул була найвищою серед усіх експериментальних груп на 13-ту добу експериментального дослідження.

Окрім кількісних показників звертала на себе увагу і різниця у щільності міокарду та рівню залишків кардіогелю. Кардіогель – це вкрай значуща речовина в ембріональному розвитку серця птахів та ссавців. Кардіогель містить глікозаміноглікани, які забезпечують транспорт клітин, що утворюються шляхом епітеліально-мезенхімних перетворень та є субстратом для розвитку тканин раннього ембріонального серця і його клапанного апарату. На більш пізніх стадіях кардіогенезу кардіогель редукується і ступінь його редукції є одним з параметрів нормального розвитку серця. Так, на 13-ту добу експерименту у групі ізольованого впливу хлориду кадмію, ми спостерігали більш пухку структуру міокарду шлуночків із значними залишками кардіогелю (рис. 5.24).

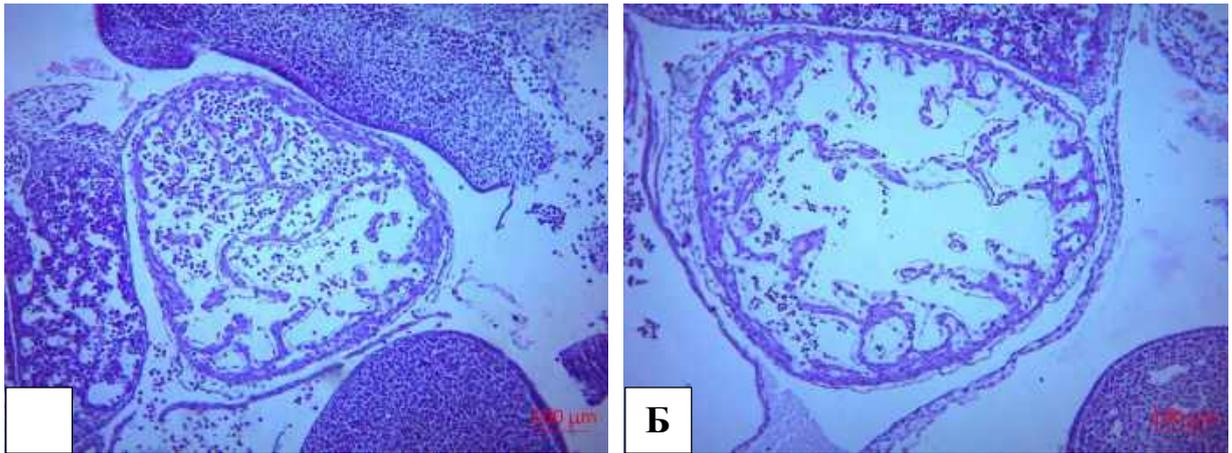


Рис. 5.24. Мікрофотографія міокарду шлуночків ембріонального серця щура на 13-ту добу кардіогенезу. Зб. 10x10. А – контрольна група, Б – група ізольованого впливу хлориду кадмію.

Також значні залишки кардіогелю спостерігались довкола трабекулярних структур у групі ізольованого введення хлориду кадмію у порівнянні з контрольною групою, де кардіогель візуально спостерігався лише довкола центральних трабекул. Крім того, кількість трабекул у групі ізольованого впливу хлориду кадмію була значно меншою за групу контролю (рис. 5.25).

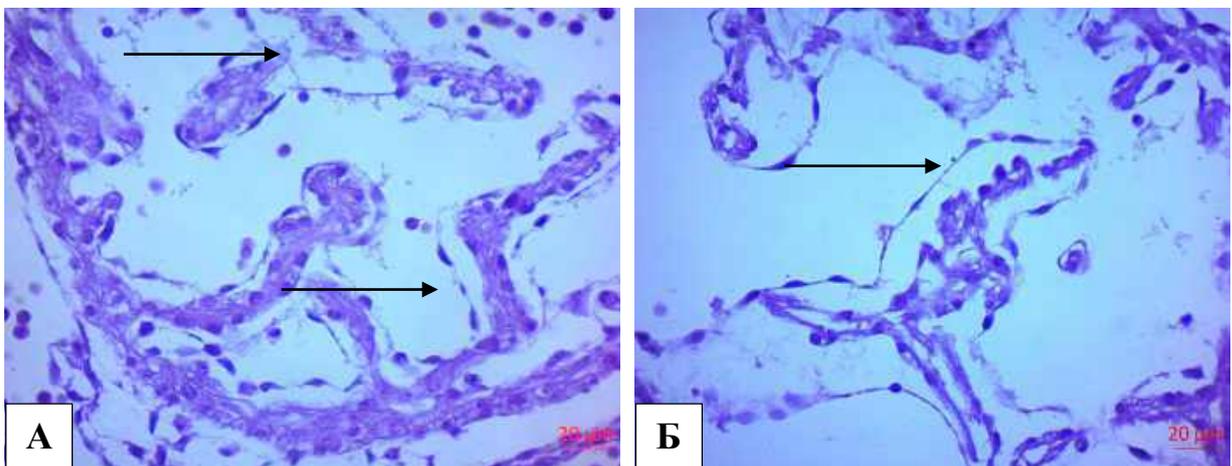


Рис. 5.25. Мікрофотографія трабекулярного міокарду ембріонального серця щура на 13-ту добу кардіогенезу. Зб. 40x10. А – контрольна група, Б – група ізольованого впливу хлориду кадмію.

Враховуючи тенденцію до зниження товщини міокарду шлуночків та затримку редукції кардіогелю, можна припустити, що хлорид кадмію

сповільнює ріст та розвиток серця в ранньому ембріогенезі при хронічному впливі в зазначеній дозі та способі введення у щурів.

Для досягнення поставленої мети та виконання завдань експериментального дослідження нами досліджувались та обраховувались параметри серця наприкінці ембріогенезу дослідних тварин. На момент народження щурят, їх серце не має дефінітивний стан, бо структури клапанного апарату та перегородки камер не є остаточно сформованими. Тому одним з найбільш показових параметрів вважається обчислення кардіофетального індексу, що є співвідношенням ваги серця до ваги ембріона. Для цього нами на 20-тій добі експерименту вилучались, зважувались та препарувались ембріони у всіх експериментальних групах, вилучався серцево-легеневий комплекс, оглядався на ознаки нормального розвитку, відокремлювались серця та зважувались на торсійних вагах і фіксувались для подальших гістологічних досліджень (рис. 5.26).

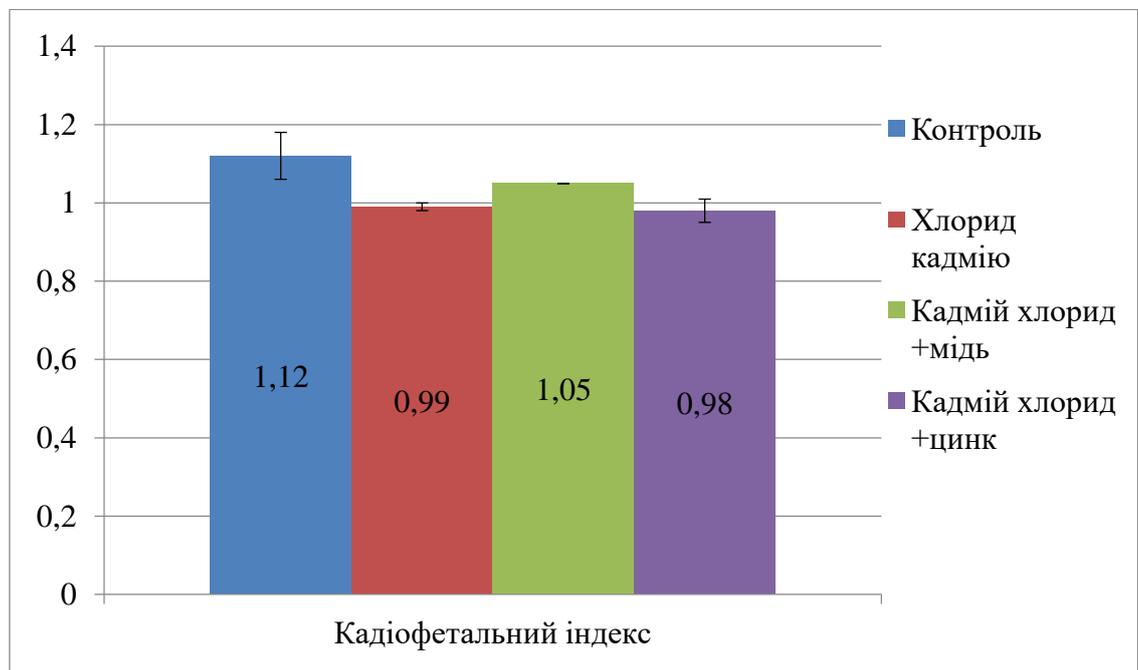


Рис. 5.26. Середній показник кардіофетального індексу ембріонів щурів на 20-ту добу ембріогенезу в усіх експериментальних групах ($M \pm m$).

Обчислення кардіофетального індексу виявило наступні тенденції. Як показав аналіз та порівняння отриманих результатів, ізольований хронічний

вплив хлоридом кадмію на вагітну самицю, призводить до зниження вагових показників маси серця ембріонів на 20-ту добу дослідження. Ця різниця є достовірною у порівнянні до групи контролю. У групі комбінованого впливу з сукцинатом міді маса серця відновлювалась і не мала достовірної різниці з контролем. При впливі сукцинату цинку в комбінації з кадмієм вагові показники серця були недостовірно нижчими за показники групи ізольованого впливу кадмієм.

Для подальшого дослідження ізольованого впливу хлориду кадмію та у поєднанні з сукцинатами міді або цинку нами проводились гістологічні дослідження отриманих зразків ембріонального серця щурів наприкінці ембріонального розвитку, а саме на 20-ту добу ембріогенезу.

Як показав аналіз гістологічних досліджень, на протипагу результатам вимірювання товщини міокарда ембріонального серця на 13-тій добі експерименту у групі ізольованого впливу хлориду кадмію, на 20-ту добу нами відзначалось достовірне зростання товщини міокарда шлуночків відносно показників групи контролю, а саме товщина міокарда лівого шлуночка у групі впливу кадмієм складала $361,51 \pm 3,66$ мкм, тоді як у контрольній групі середня товщина міокарду була лише $314,77 \pm 7,39$ мкм (рис. 5.27).

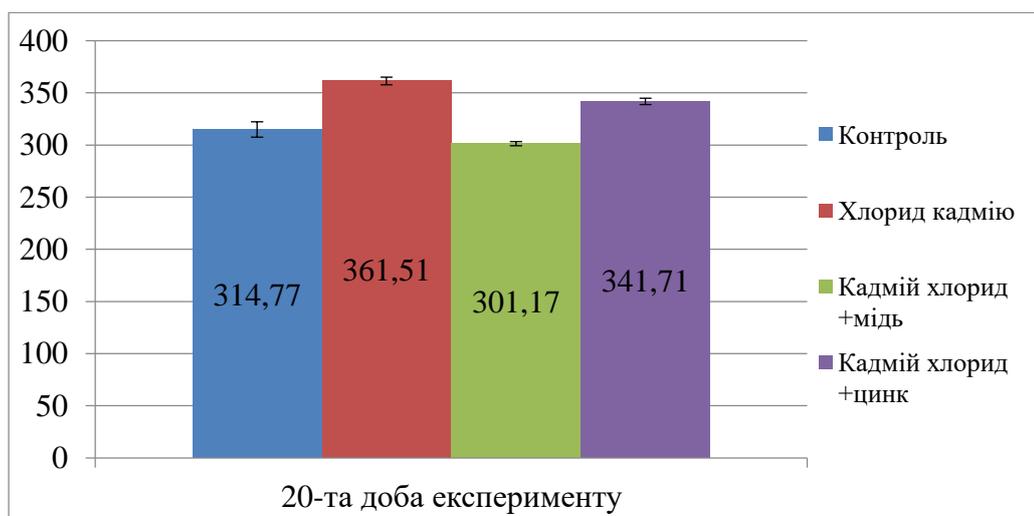


Рис. 5.27. Середнє значення товщини (мкм) міокарду лівого шлуночка ембріонального серця щурів на 20-ту добу експерименту в усіх експериментальних групах ($M \pm m$).

У групі комбінованого введення хлориду кадмію у поєднанні з сукцинатом міді ми спостерігали достовірне зменшення товщини міокарда лівого шлуночка не тільки по відношенню до групи ізольованого введення, але і до групи контролю і цей показник складав $301,17 \pm 2,06$ мкм, тоді як у групі комбінованого введення з сукцинатом цинку, товщина міокарда сягнула $341,71 \pm 3,12$ мкм, що було статистично нижче за групу ізольованого введення, і показник наближався до контрольних даних ($p < 0,05$).

Показники товщини стінки правого шлуночку відрізнялись від показників лівого для груп комбінованого введення. Якщо у лівому шлуночку при комбінованому введенні ми спостерігали зниження товщини міокарду, то у правому шлуночку цей показник не мав статистично значущої різниці із групою ізольованого введення хлориду кадмію і складав $221,52 \pm 4,79$ мкм, у групі введення хлориду кадмію – $218,54 \pm 4,92$ мкм. У групі контролю товщина міокарду правого шлуночка складала $183,50 \pm 11,26$ мкм, що вказує на достовірну різницю як із групою ізольованого введення хлориду кадмію, так і в поєднанні з сукцинатом міді. У групі комбінованого впливу хлориду кадмію та сукцинату цинку товщина міокарду правого шлуночка знижувалась у бік до контрольних показників і складала $194,85 \pm 3,07$ мкм (рис. 5.28).

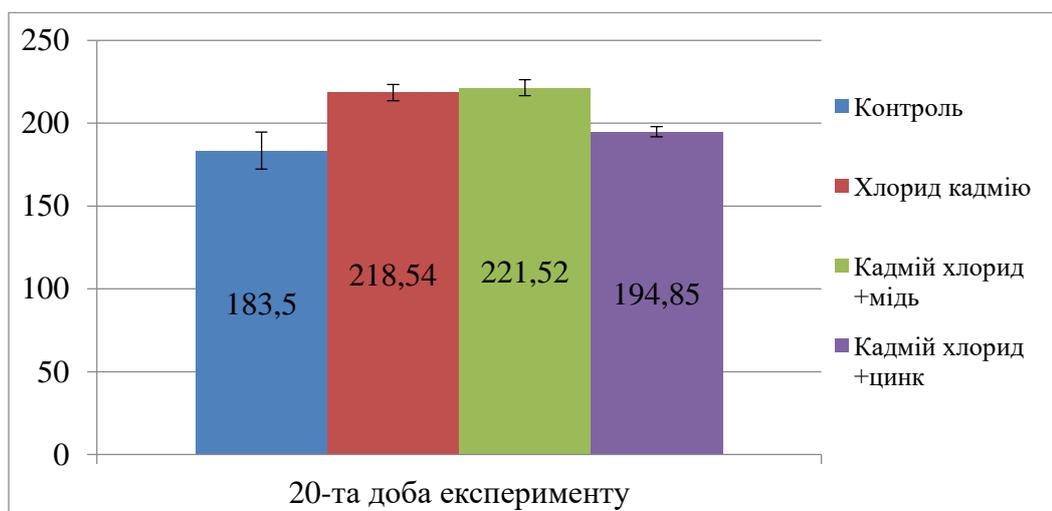


Рис. 5.28. Середнє значення товщини (мкм) міокарду правого шлуночка ембріонального серця щурів на 20-ту добу експерименту в усіх експериментальних групах ($M \pm m$).

Гістологічні дослідження товщини стінок передсердь показали досить неочікувані результати, хоча тенденція як для лівого, так і для правого передсердя є цілком виразною. На 20-тій добі ембріогенезу товщина стінки лівого передсердя у групі контролю складала $12,37 \pm 0,91$ мкм, тоді як у групі ізольованого введення хлориду кадмію цей показник зростав до $16,11 \pm 0,68$ мкм, що є статистично вищим у порівнянні до контролю. Водночас, у групах комбінованого введення виявлено різнонаправлену дію сукцинату міді та сукцинату цинку. Одночасне введення хлориду кадмію з сукцинатом міді посилювало тенденцію потовщення міокарду лівого передсердя і збільшувало цей показник до $19,48 \pm 1,00$ мкм, тоді як комбінація хлориду кадмію з сукцинатом цинку навпаки – знижувала товщину міокарда лівого передсердя до середніх показників контрольної групи ($12,28 \pm 0,52$ мкм) (рис. 5.29).

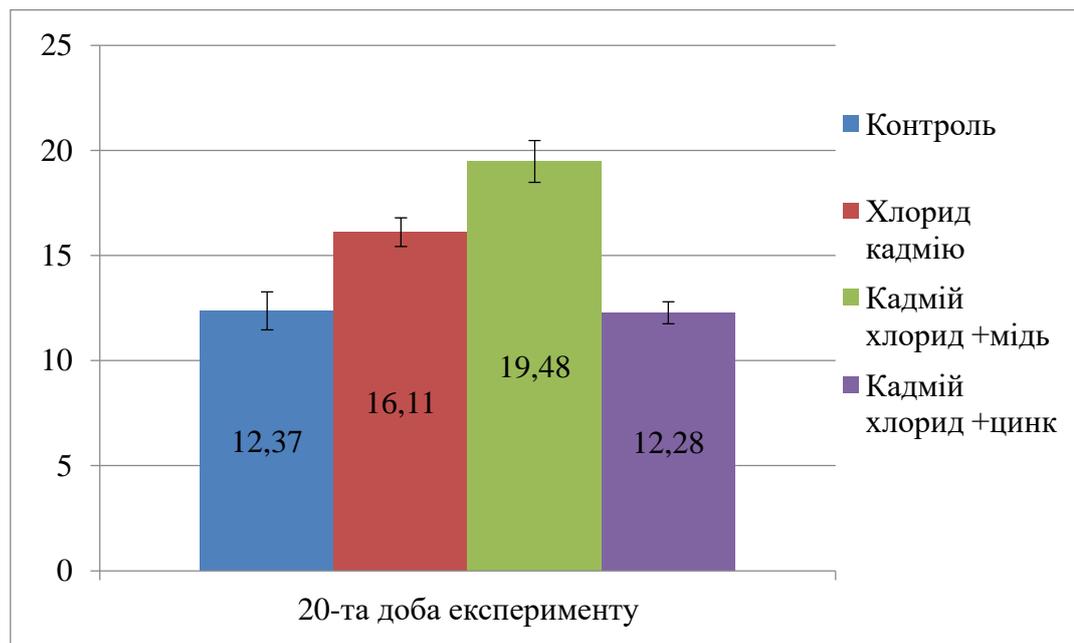


Рис. 5.29. Середнє значення товщини (мкм) міокарду лівого передсердя ембріонального серця щурів на 20-ту добу експерименту в усіх експериментальних групах ($M \pm m$).

Ця тенденція мала ще більш виражений характер при дослідженні міокарду правого передсердя. Середній показник товщини стінки правого передсердя у контрольній групі та у групі комбінованого введення хлориду

кадмію з сукцинатом цинку не мали статистично значущих відмінностей складали $12,98 \pm 0,57$ мкм у групі контролю та $13,15 \pm 0,64$ мкм у групі комбінованого введення кадмію та цинку відповідно. Водночас, товщина стінок правого передсердя у групі ізольованого введення хлориду кадмію та у поєднанні з сукцинатом міді сягали $22,40 \pm 1,38$ мкм у групі ізольованого введення, що у 1,73 рази вище за контрольну групу, та $31,94 \pm 1,46$ мкм у групі комбінованого введення кадмію та міді, що у 2,46 рази більше, ніж контрольний показник (рис. 5.30).

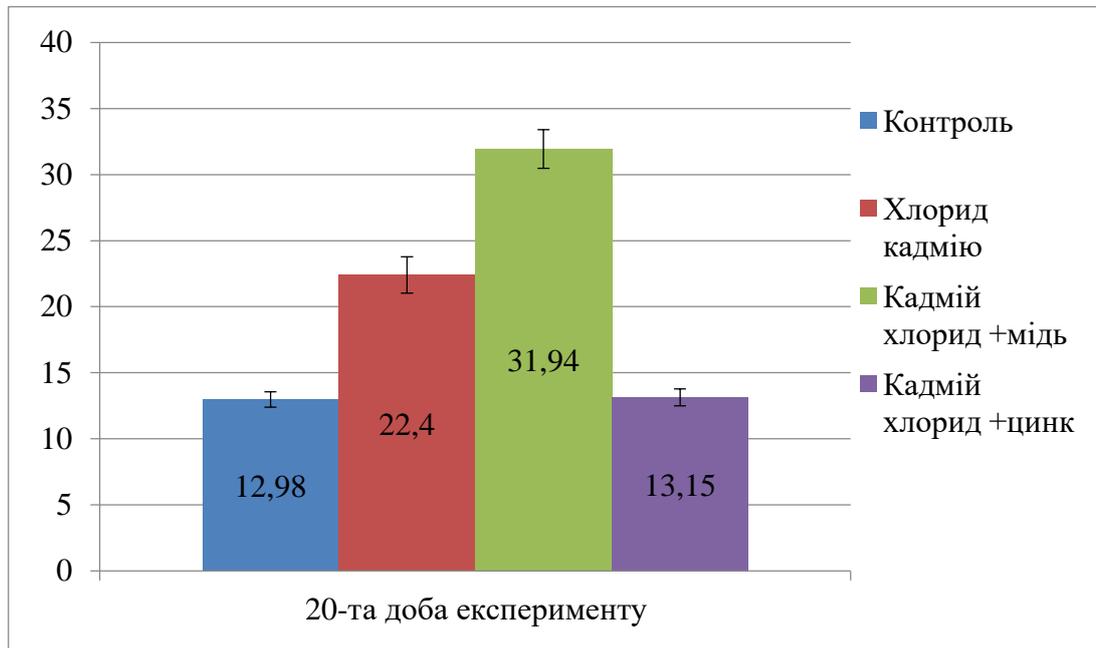


Рис. 5.30. Середнє значення товщини (мкм) міокарду правого передсердя ембріонального серця щурів на 20-ту добу експерименту в усіх експериментальних групах ($M \pm m$).

Таким чином, аналізуючи кількісні показники розвитку міокарду різних камер серця щурів на заключній стадії ембріогенезу, можна припустити, що більш виражену модифікуючу дію щодо кардіотоксичності хлориду кадмію має саме сукцинат цинку, тоді як при комбінованому введенні кадмію та міді у хронічному експерименті виражені біоантагоністичні властивості не спостерігались.

Окрім визначення кількісних показників ембріонального серця на 20-тій добі експерименту нами проводилось детальне вивчення структурних

видозмін міокарду та судин. На гістологічних препаратах візуально визначався високий рівень кровонаповнення порожнин камер серця та судин в групі ізольованого впливу хлоридом кадмію в порівнянні до контролю. Ми пояснюємо цей факт гіпоксичним станом структур серця, який провокує хронічний вплив кадмію. Як реактивна відповідь органу на гіпоксію відбувається розширення діаметру судин, підвищується їх рівень кровонаповнення, що відбивається на фото (рис. 5.31).

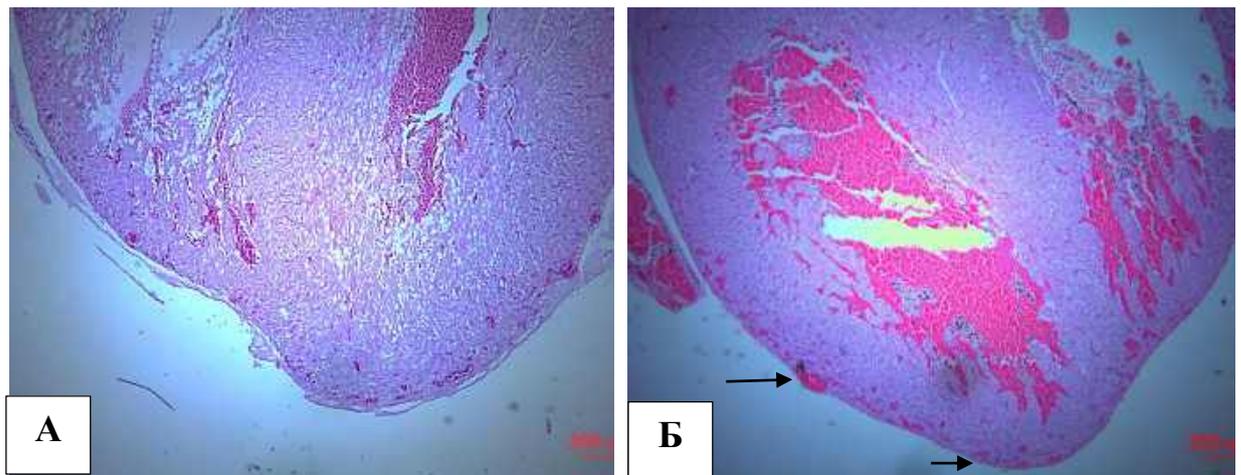


Рис. 5.31. Мікрофотографії верхівки ембріонального серця щура на 20-ту добу ембріогенезу. А – контрольна група, Б – група ізольованого впливу хлориду кадмію. Зб. 10x10.

Згідно з результатом гістологічних досліджень, нами визначалось розширення діаметру субепікардіальних судин з високим рівнем кровонаповнення, що є своєрідним маркером гіпоксичного стану ембріона. Оскільки закладка та розвиток цих судин відбувається паралельно з ущільненням компактного міокарду, ступінь їх кровопостачання є певним критерієм оцінки функціонального стану шлуночків та свідчить про підвищений рівень кровообігу ембріонального серця. В обох групах комбінованого впливу сукцинатів з хлоридом кадмію на 20-ту ембріогенезу також спостерігався високий рівень кровонаповнення судин і камер серця, визначалось збільшення діаметру субепікардіальних судин, що свідчить про потерпання міокарду від гіпоксії. Даний стан стінок серця ми пояснюємо

продовженням негативного впливу хлориду кадмію при комбінованому введенні в хронічному експерименті на щурах (рис. 5.32, рис. 5.33).



Рис. 5.32. Мікрофотографія лівого шлуночка ембріона щура на 20-ту добу ембріогенезу у групі комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді. Зб. 4x10. А – компактний міокард, Б – субепікардіальні судини, В – порожнина лівого шлуночка.

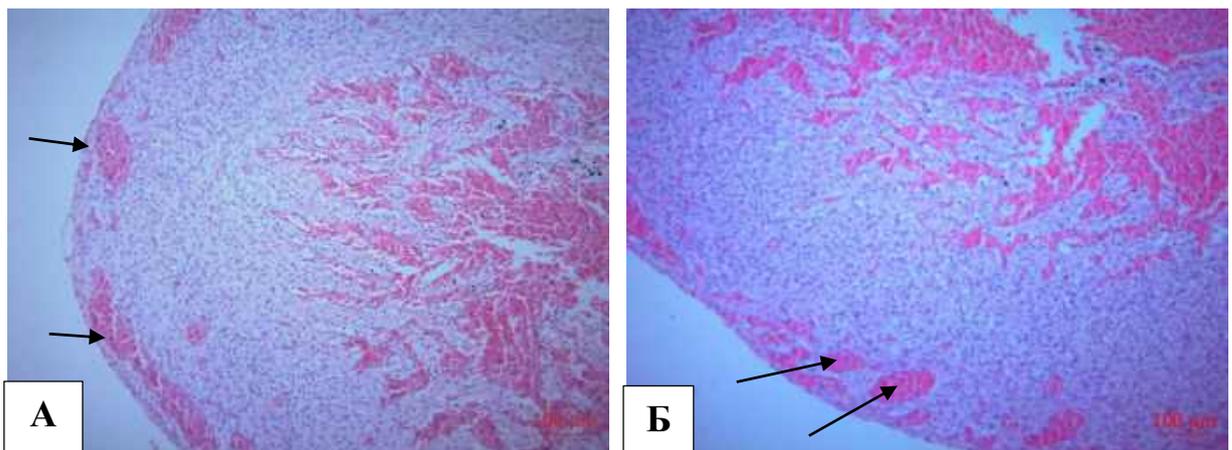


Рис. 5.33. Мікрофотографія верхівки (А) та стінки лівого шлуночка (Б) ембріона щура на 20-ту добу ембріогенезу у групі комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом цинку. Зб. 10x10

Таким чином, експериментальні дослідження довели, що як ізольований хронічний вплив кадмію хлориду, так і комбіноване введення

кадмію з сукцинатами міді та цинку, провокують гіпоксичний стан міокарду шлуночків, що проявляється розширенням судин та високим рівнем їх кровонаповнення.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ

1. Хронічне введення вагітним самицям щурів хлориду кадмію у дозі 2 мг/кг має виражену кардіотоксичну дію як на 13-ту, так і на 20-ту добу експерименту, про що свідчить достовірне зниження вагових показників серця та середнє значення товщини міокарда шлуночків та міжшлуночкової перегородки на обох термінах.
2. Аналізуючи модифікуючий вплив сукцинату цинку на кардіотоксичну дію хлориду кадмію при одночасному потраплянні в організм можна зазначити, що іони цинку є вираженими антагоністами іонів кадмію, оскільки комбіноване введення сукцинату цинку з хлоридом кадмію суттєво знижувало негативний вплив останнього на архітектуру міокарда самиць щурів. Це підтверджується середніми показниками товщини шлуночків та міжшлуночкової перегородки на 13-ту та 20-ту добу експерименту, що мали значну тенденцію відновлення до контрольних показників.
3. У групі комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді середні показники товщини міокарда шлуночків та міжшлуночкової перегородки на обох термінах вагітності були співставні або навіть нижче за групу ізольованого введення хлориду кадмію, що свідчить про підсилення оксидативного стресу та негативного впливу на кардіоміоцити серця вагітних самиць при одночасному впливі кадмієм та міддю.
4. Хлорид кадмію у дозі 2 мг/кг при хронічному ізольованому введенні сповільнює розвиток серця ембріона протягом раннього ембріогенезу, що відзначається зниженням товщини міокарду шлуночків та виразними залишками кардіогелю на 13-тій добі експерименту. На заключних стадіях ембріогенезу хлорид кадмію підвищує товщину міокарду всіх камер серця та має гіпоксичний вплив на стінки та судини ембріонального серця.

5. Комбіноване введення хлориду кадмію з сукцинатом міді 0,1 мг/кг мало різнонаправлений ефект на розвиток різних камер серця ембріонів щура в різні терміни: на 13-ту добу експерименту показник товщини міокарду передсердь та трабекул наближався до контрольного та мав статистично значущу різницю при порівнянні з групою ізольованого впливу. Водночас, товщина міокарду шлуночків ембріонального серця на даній стадії кардіогенезу перевищувала показник як групи ізольованого введення, так і контрольної. На 20-тій добі експерименту ми спостерігали зворотній ефект: у лівому та правому передсерді фіксувались найвищі показники товщини міокарду у групі одночасного введення хлориду кадмію та сукцинату міді, де показники товщини міокарду значно перевищували цей показник як у групі ізольованого введення, так і у групі контролю. Порівняння середніх величин товщини міокарду лівого та правого шлуночків у групі комбінованого введення кадмію та міді до груп ізольованого впливу та контролю виявило тенденцію до відновлення середньої товщини міокарда у правому шлуночку до контрольних показників, тоді як у лівому спостерігалось суттєве зменшення цього показника відносно групи ізольованого введення хлориду кадмію та контрольної групи.

6. Комбіноване введення хлориду кадмію та сукцинату цинку показало тенденцію до зниження негативного впливу хлориду кадмію на кардіогенез, оскільки товщина міокарду шлуночків наближалась до контрольних показників і була вище за групу ізольованого введення. Водночас, товщина трабекулярного міокарда була нижче за контрольні показники, але вище за групу ізольованого впливу, товщина міокарду передсердь навпаки – статистично перевищувала контрольні. На 20-ту добу кардіогенезу ми спостерігали модифікуючу дію сукцинату цинку на формування міокарду всіх камер серця щура, адже показники товщини стінок статистично значуще відрізнялись за групу ізольованого впливу та наближались до контрольних.

7. Аналізуючи модифікуючий вплив сукцинату міді та цинку на кардіотоксичну дію хлориду кадмію можна зазначити, що обидва метали

мають біоантагоністичні властивості стосовно кадмію та мають коригуючу дію на кардіогенез щура як у ранньому так і пізньому ембріогенезі при їх одночасному надходженні в організм дослідних тварин. Особливу увагу звертали на себе показники товщини міокарду шлуночків та міжшлуночкової перегородки на 20-тій добі експерименту при поєднанні хлориду кадмію з сукцинатом цинку у зазначених дозах, оскільки показники даної групи наближались до відповідних показників у групі контролю.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА РОЗДІЛОМ

1. Shatorna V.F., Lomyha L.L., Shevchenko O.S. The influence of cadmium chloride isolated administration and in combination with copper or zinc succinate on cardiogenesis. Світ біології та медицини. 2025, №1(91): 191-198. [233]
2. Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. Морфологічні зміни будови серця вагітних самиць щурів при хронічному введенні хлориду кадмію ізольовано та у поєднанні з сукцинатами міді або цинку. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2025 №2(90): 180-185. [234]

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Отримані у результаті дослідження дані демонструють складний, залежний від тривалості надходження та дози характер взаємодії хлориду кадмію з есенціальними мікроелементами: сукцинатам цинку або сукцинатом міді. У тканинах серця дорослих самиць та у ембріонах щурів отримані результати можуть доповнити вже відомі закономірності розподілу та механізми їх взаємодії, ефекти ембріо- та кардіотоксичності кадмію та потенціал цинку та міді для корекції мікроелементного дисбалансу.

Ізольоване хронічне введення хлориду кадмію призводило до достовірного підвищення рівня накопичення кадмію тканинами серця дорослих самиць як на 13-ту, так і на 20-ту добу експерименту (рис. 6.1). Цей результат узгоджується із загальноновизнаною кардіотоксичністю кадмію, яка пов'язана з індукцією окислювального пошкодження та запалення [18, 19, 32, 37, 62].

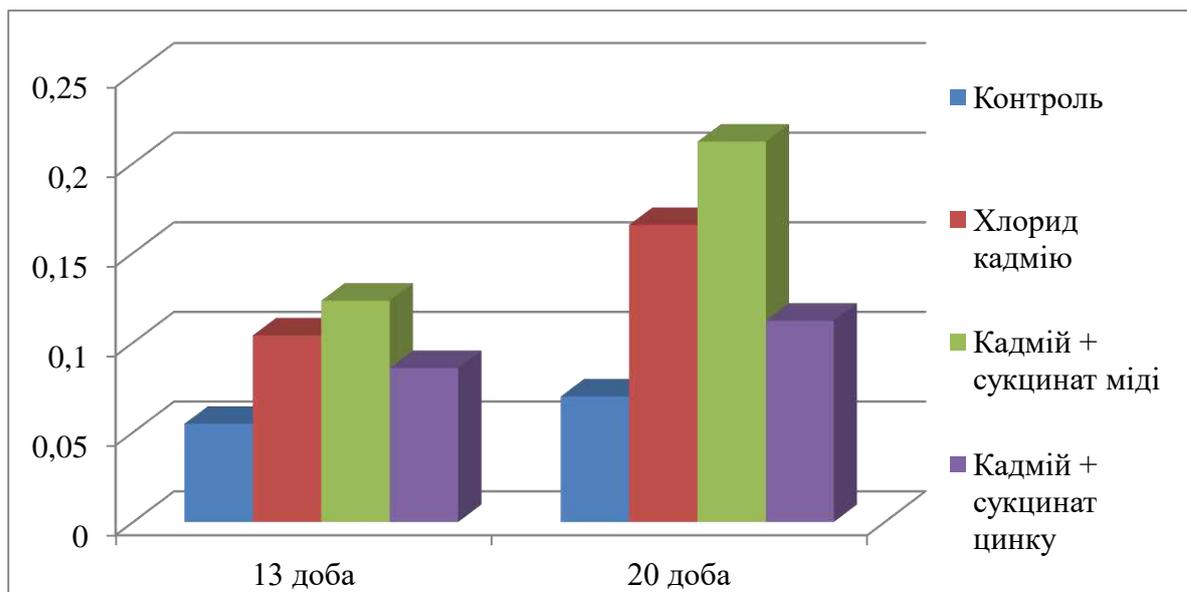


Рис. 6.1. Динаміка рівню накопичення кадмію (мкг/г) у серцях вагітних самиць щурів в піддослідних групах на обох досліджуваних термінах експерименту.

Водночас, звертало на себе увагу значне підвищення рівню міді у серцях вагітних самиць щурів під впливом ізолюваного введення кадмію, що може вказувати на синергічну або фасилітаційну взаємодію кадмію та міді.

У групі комбінованого введення хлориду кадмію із сукцинатом цинку ми спостерігали суттєве зменшення рівню накопичення кадмію у серцях вагітних самиць щурів, що вказує на можливу коригуючу дію сукцината цинку. Механізм цього захисту пояснюється конкурентним блокуванням транспортних систем, оскільки іони кадмію та цинку використовують спільні сарколемальні та клітинні переносники. Висока концентрація біодоступного цинку, забезпечена сукцинатом, насичує ці транспортні білки, фізично перешкоджаючи надходженню токсичного кадмію у кардіоміоцити.

Аналіз накопичення міді у серцях вагітних самиць на обох термінах вагітності продемонстрував синергічний характер взаємодії кадмію та міді при хронічному надходженні у зазначених дозах, оскільки найвищий рівень міді, окрім групи комбінованого введення кадмій+мідь, нами відзначався у групі ізолюваного введення хлориду кадмію, тоді як у групі комбінованого введення кадмію з сукцинатом цинку рівень міді хоча і був вищим за контрольну групу, але не був співставним з групою ізолюваного впливу кадмієм (рис. 6.2).

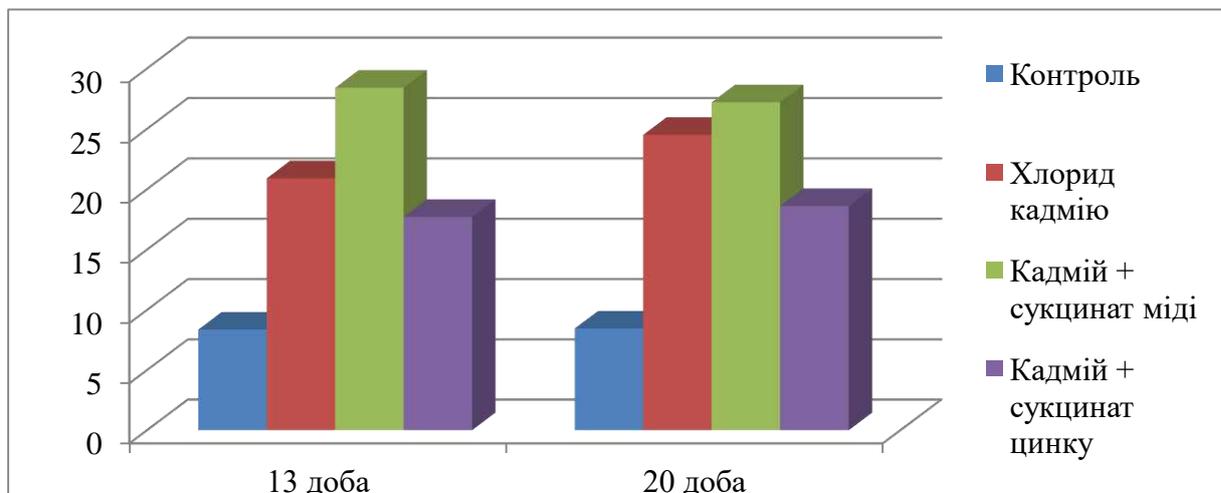


Рис. 6.2. Динаміка рівню накопичення міді (мкг/г) у серцях вагітних самиць щурів в піддослідних групах на обох досліджуваних термінах експерименту.

Водночас, аналізуючи рівень цинку у серцях дослідних тварин, звертало на себе увагу, що у групі ізолюваного введення його запаси на 13-ту добу були співставними з рівнем цинку у групі комбінованого введення кадмій+цинк. Ймовірно, це явище пояснюється індукцією металотіонеїну (МТ) кадмієм. Початкове підвищення цинку на 13-ту добу відображає його секвестрацію в тканині, зв'язану з Cd-індукованим металотіонеїном як захисною реакцією тканин міокарда. Однак, стійке накопичення кадмію призводить до виснаження системних резервів цинку і вже на 20-ту добу рівень цинку у групі ізолюваного введення хлориду кадмію знизився до рівня групи комбінованого введення кадмію та міді. Ця зміна від ранньої компенсації до пізнього виснаження є типовим прикладом порушення гомеостазу, викликаного хронічною інтоксикацією (рис. 6.3).

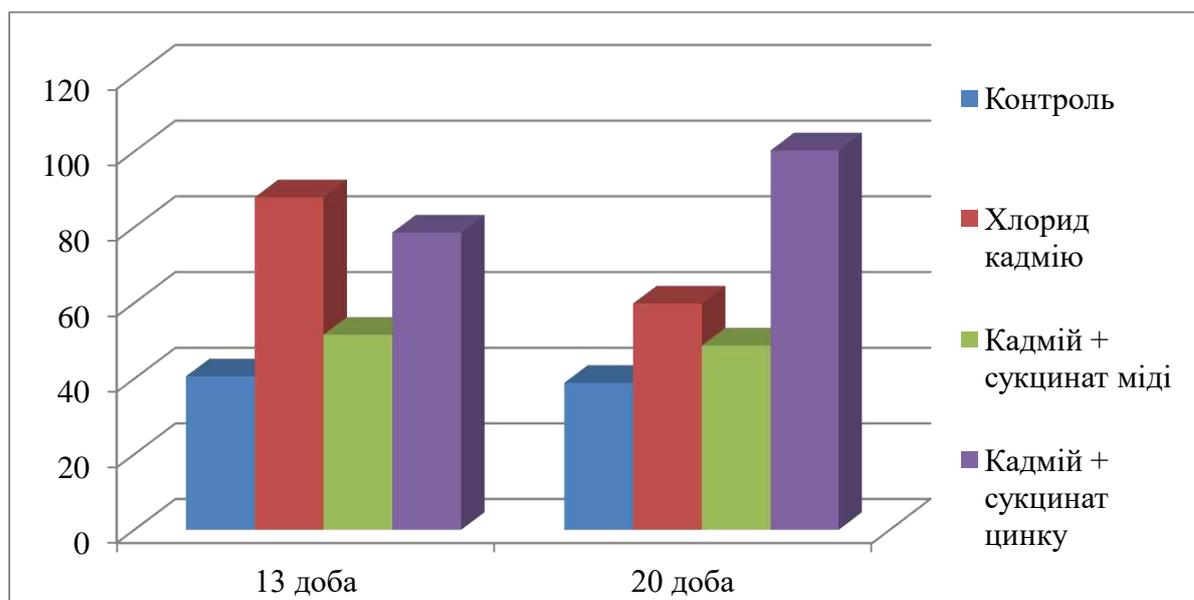


Рис. 6.3. Динаміка рівню накопичення цинку (мкг/г) у серцях вагітних самоць щурів в піддослідних групах на обох досліджуваних термінах експерименту

Кадмій відомий своєю здатністю перетинати плацентарний бар'єр на всіх строках гестації, що створює значний ризик для кардіогенезу та загального розвитку плода. У наших дослідженнях ми спостерігали найвищий рівень накопичення ембріонами кадмію саме у групі ізолюваного введення. Важливо, що комбіноване введення хлориду кадмію як із

сукцинатом міді, так і із сукцинатом цинку, знижувало рівень накопичення кадмію ембріонами порівняно з ізольованим введенням, хоча не формувало вираженої тенденції зниження до контрольних показників (рис 6.4).

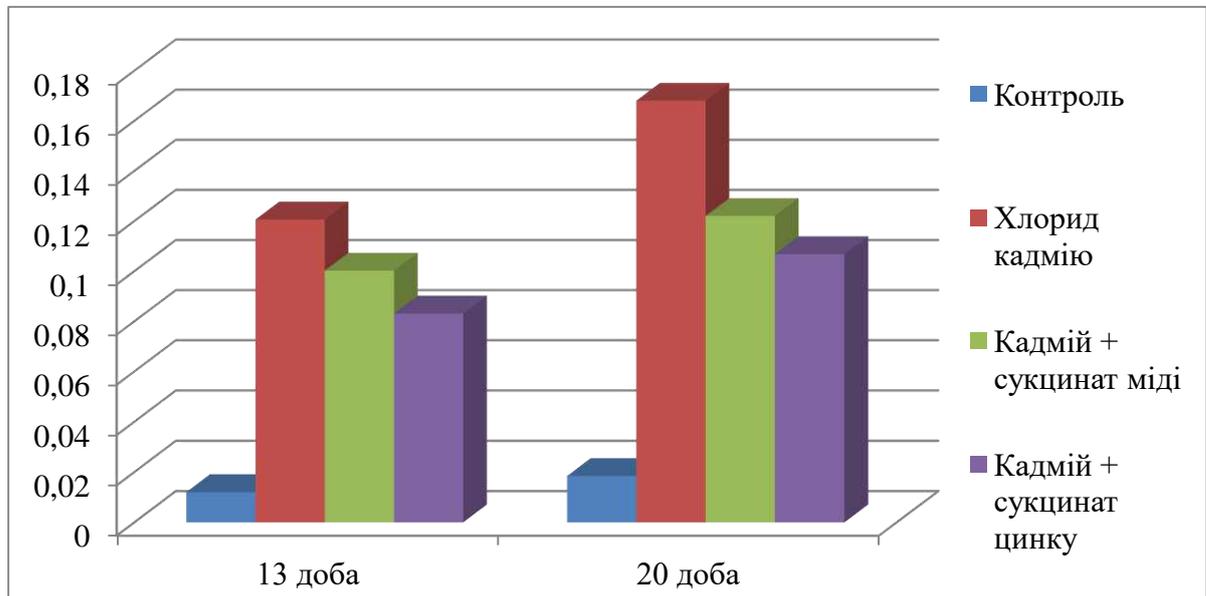


Рис. 6.4. Динаміка рівню накопичення кадмію (мкг/г) в ембріонах щурів в піддослідних групах на обох досліджуваних термінах експерименту.

Незважаючи на успішне зниження фетального кадмію обома модифікуючими агентами, динаміка есенціальних елементів виявила серйозні вторинні токсичні ефекти, особливо на пізніх термінах вагітності.

Ізольоване введення хлориду кадмію збільшувало рівень міді на 13-ту добу, але на 20-ту добу спостерігався виражений диселементоз міді (зниження рівня накопичення порівняно з контрольною групою). Це зниження рівня міді на пізньому етапі, підтверджує, що хронічне надходження кадмію в організм вагітної самиці врешті-решт порушує трансфер міді до ембріонів. Комбінація кадмію з цинком запобігала цьому пізньому виснаженню міді. У цій групі тенденція до зростання накопичення міді зберігалася, а її рівень був достовірно вищим навіть порівняно з контрольною групою (рис. 6.5). Це підтверджує дані про опосередковану роль цинку у підтримці гомеостазу міді та важливість підтримки фізіологічного співвідношення Cu/Zn у клітинах та тканинах [191].

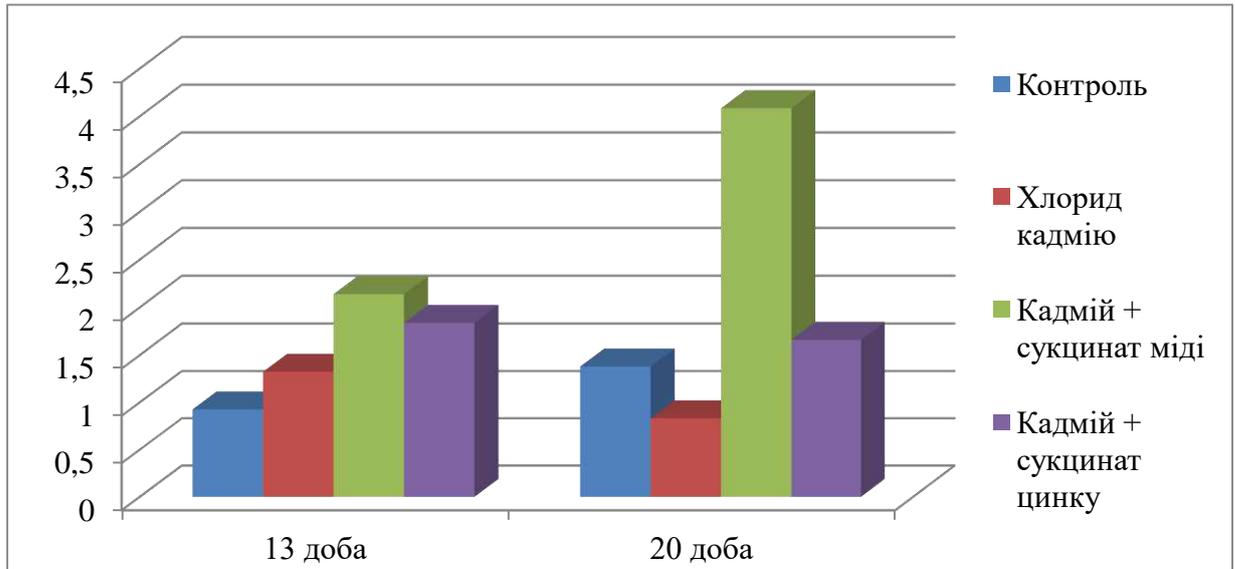


Рис. 6.5. Динаміка рівню накопичення міді (мкг/г) в ембріонах щурів в піддослідних групах на обох досліджуваних термінах експерименту.

Дослідження накопичення цинку в ембріонах показало, що ізольоване введення хлориду кадмію призвело до достовірного зростання рівня накопичення цинку в ембріонах на 13-ту добу, що, ймовірно, є початковою компенсаторною реакцією (індукція МТ), проте на 20-ту добу цинк у групі ізольованого введення кадмію значно знизився, що відображає хронічне порушення гомеостазу цинку, спричинене ймовірним блокуванням його перенесення та секвестрацією в плаценті.

Звертало на себе увагу, що у групі комбінованого введення кадмію із сукцинатом міді на 20-ту добу дослідження спостерігався найнижчий показник рівня накопичення цинку в ембріонах серед усіх груп. Цей факт свідчить про суттєве порушення балансу обміну цинку у ембріонів при одночасному введенні кадмію та міді, що можна пояснити синергічним виснаженням цинку та порушенням співвідношення Cu/Zn.

Оскільки і кадмій і мідь є високоафінними лігандами до МТ, одночасне надходження обох металів, ймовірно, призводить до максимального насичення плацентарного МТ. Внаслідок цього, попри зниження токсичної дії кадмію, плід страждає від критичного дефіциту есенціального цинку, що

може мати серйозні наслідки для кардіогенезу, оскільки цинк є критично важливим для швидкого розвитку плода на пізніх термінах гестації (рис. 6.6).

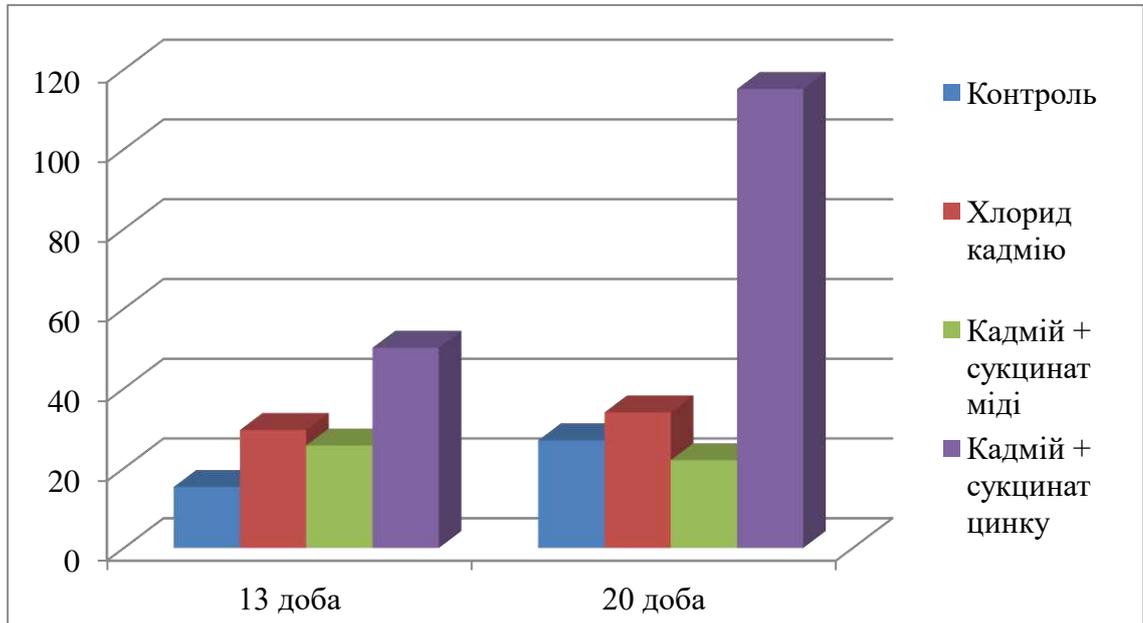


Рис. 6.6. Динаміка рівню накопичення цинку (мкг/г) у ембріонах щурів в піддослідних групах на обох досліджуваних термінах експерименту

Аналізуючи вплив кадмію на хід ембріогенезу ми спостерігали ті ж тенденції, що і в попередніх дослідженнях. Ізольоване введення хлориду кадмію у дозі 2 мг/кг самицям щурів з першого дня вагітності знижувало середню кількість живих ембріонів у посліді, що підтверджує негативний вплив кадмію на пренатальний розвиток плодів. Комбіноване введення кадмію з сукцинатом міді або цинку зменшувало ембріотоксичність кадмію і кількість живих ембріонів у посліді зростала як на 13-ту, так і на 20-ту добу експерименту, хоча і не до контрольних показників (рис. 6.7).

Найбільш виражений модифікуючий вплив продемонстрував сукцинат цинку на 13-ту добу експерименту, що підкреслює прямий антагоністичний характер взаємодії кадмію із цинком.

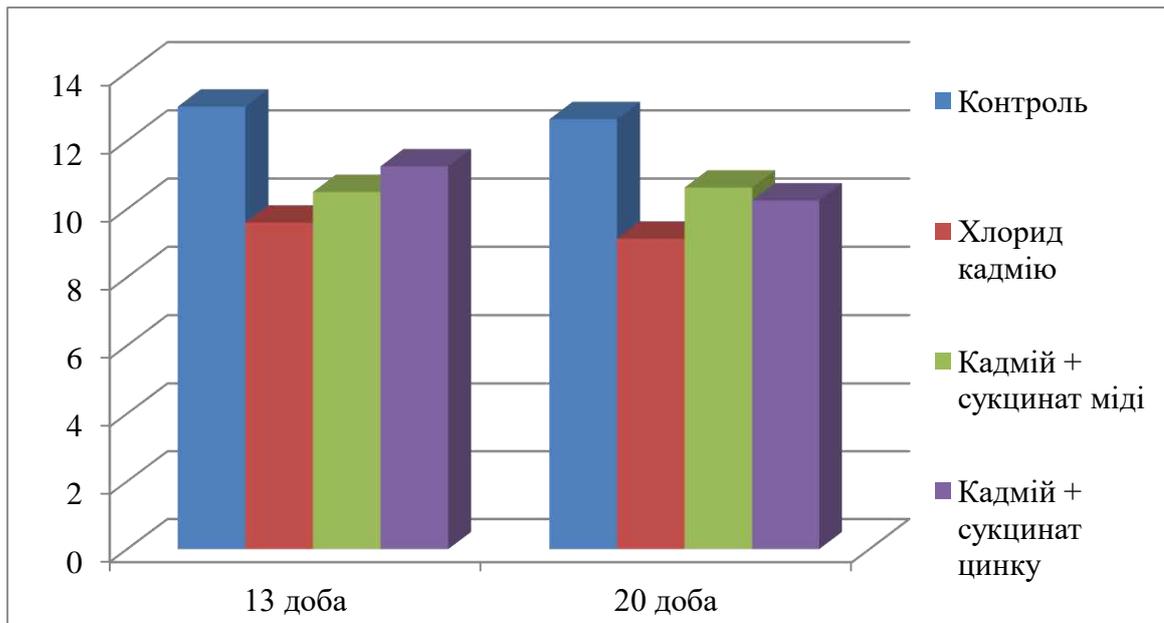


Рис. 6.7. Середня кількість живих плодів на 1 самицю усіх експериментальних груп на 13-ту та 20-ту експерименту.

Ці дані також підтверджуються обчисленням загальної ембріональної смертності в усіх експериментальних групах на 13-ту та 20-ту добу експерименту. Отримані результати підтверджують біоантагоністичні властивості цинку та міді щодо ембріотоксичності кадмію (рис. 6.8).

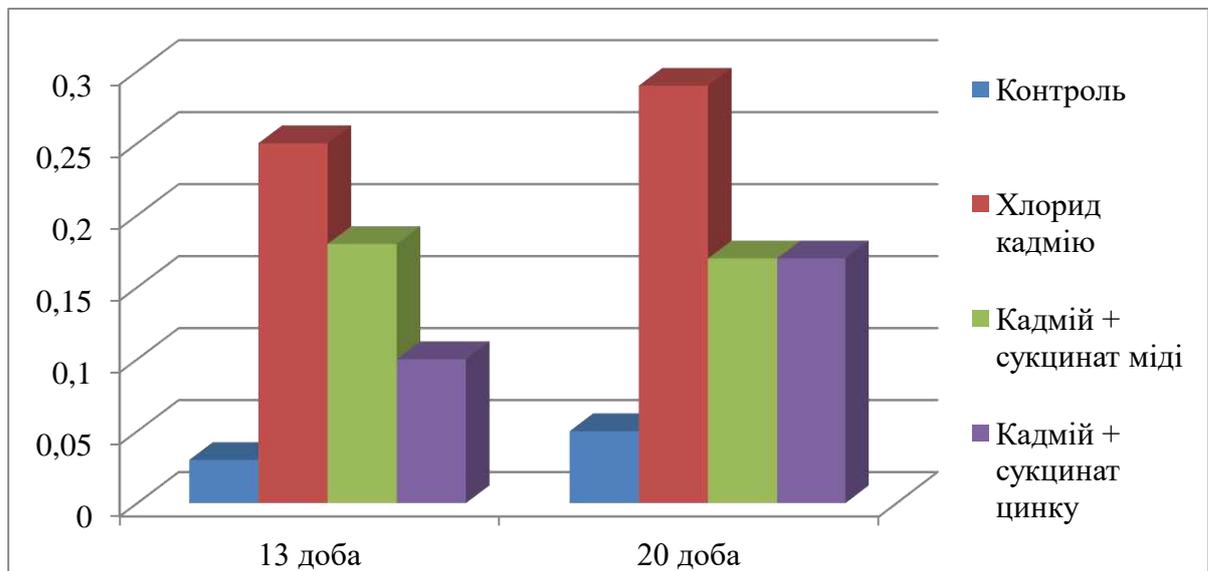


Рис. 6.8 Показник загальної ембріональної смертності в усіх експериментальних групах на 13-ту та 20-ту добу експерименту.

Отримані нами дані підтверджують отримані результати хронічного впливу хлориду кадмію на всі показники ембріональної смертності у попередніх дослідженнях [15, 16, 17, 188].

Морфологічні зміни, такі як зниження ваги серця вагітних самиць дослідних тварин, корелюють із дослідженнями, які виявили дозозалежне та високо значуще зменшення маси серця після впливу кадмієм. Хоча у більшості досліджень вказано про гіпертрофію серця в цілому, та міокарда зокрема, більшість цих досліджень мали гострий характер. Також відомо, що гіпертрофія серця може супроводжуватись зменшенням товщини міокарда шлуночків.[54] На молекулярному рівні ці структурні порушення є прямим наслідком масивного окислювального стресу (ОС), який кадмій індукує в кардіоміоцитах. Вплив кадмію запускає неконтрольоване утворення активних форм кисню (АФК), спричиняючи мітохондріальну дисфункцію, пошкодження ДНК та апоптоз клітин, що, зрештою, призводить до розвитку кардіоміопатії та структурних змін.

Аналіз модифікуючого впливу сукцинату цинку на кардіотоксичну дію хлориду кадмію при одночасному введенні підтвердив, що іони цинку виступають вираженими антагоністами іонів кадмію. Комбіноване введення суттєво знижувало негативний вплив кадмію на структуру міокарда вагітних самиць, про що свідчить тенденція відновлення середніх показників товщини шлуночків та міжшлуночкової перегородки до контрольних значень на 13-ту та 20-ту добу експерименту. Водночас, група комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді продемонструвала результати, які були співставні або навіть нижче за показники групи ізольованого введення хлориду кадмію, що може свідчити про підсилення окисдативного стресу та негативного впливу на кардіоміоцити вагітних самиць. Синергізм токсичної дії кадмію та міді пояснюється тим, що кадмій здатен виснажувати антиоксидантну систему, тоді як мідь, у її разі надлишку в клітині, діє як потужний прооксидант, каталізуючи утворення вільних радикалів, що, спільно з токсичністю кадмію, призводить до значного синергічного ефекту.

Крім того, нові дослідження вказують на те, що кадмій може опосередковано порушувати гомеостаз міді та заліза, що може активувати специфічні, регульовані форми клітинної смерті, такі як фероптоз (залізо-залежна загибель клітин) або купроптоз (мідь-залежна загибель), особливо в умовах метаболічного стресу, спричиненого кадмієм [124, 131, 145].

Наше дослідження продемонструвало, що кадмій викликає різноспрямовані патологічні ефекти у ембріонів залежно від стадії кардіогенезу. Так, на 13-ту добу ембріогенезу хлорид кадмію здатний дещо сповільнювати розвиток серця, про що свідчить зниження товщини міокарду шлуночків та наявність виразних залишків кардіогелю у порівнянні з контрольною групою. Цей ранній ефект є характерним для тератогенної дії кадмію і може вказувати на порушення ключового процесу міокардіальної компактизації. На заключних стадіях ембріогенезу кадмій демонструє інші ефекти: підвищення товщини міокарду всіх камер серця, що супроводжується гіпоксичним впливом на стінки та судини ембріонального серця. Це підвищення товщини є ймовірною адаптивною або патологічною гіпертрофією, що розвивається у відповідь на гіпоксію, що також підтверджується значною кровонаповненістю камер та субепікардіальних судин серця.

Комбіноване введення кадмію з сукцинатом цинку продемонструвало чітку тенденцію до зниження негативного впливу на кардіогенез. Товщина міокарду шлуночків наближалася до контрольних показників і була вище, ніж у групі ізольованого введення. Особливо вираженою модифікуюча дія цинку фіксувалась на 20-ту добу кардіогенезу, коли показники товщини стінок усіх камер статистично значуще відрізнялись від групи ізольованого впливу кадмієм та наближались до контрольних.

Однчасне надходження кадмію та міді мало найбільш складний і комплексний вплив на кардіогенез. На 13-ту добу показники товщини передсердь наближались до контролю, але товщина шлуночків перевищувала показники як контрольної групи, так і групи ізольованого

введення хлориду кадмію. Це свідчить про незбалансований, ранній вплив на проліферацію. На 20-ту добу ефекти стали різноспрямованими: у лівому та правому передсерді фіксувались найвищі показники товщини міокарду (виражена гіпертрофія), тоді як у лівому шлуночку спостерігалось суттєве зменшення цього показника відносно групи ізольованого введення хлориду кадмію та контрольної групи (гіпоплазія). Такий асиметричний вплив підкреслює, що тератогенність важких металів є камерно-специфічною, а також вказує на відмінності у гемодинамічному навантаженні плода, хоча вона і є незначною у порівнянні до дорослої дослідної тварини.

Узагальнюючи модифікуючий вплив, дослідження встановило, що обидва метали мають коригуючу, але різнонаправлену дію на хід кардіогенезу. Якщо цинк діє як фундаментальний біоантагоніст, запобігаючи поглинанню кадмію, що підтверджується результатами експерименту, то мідь може мати як антагоністичні та синергічні взаємодії з кадмієм і її модифікуючий вплив є суттєво дозозалежним. Отримані результати свідчать про необхідність подальшого дослідження спільного впливу важких та есенціальних металів, особливо при неоптимальних концентраціях, та механізми взаємодій мікроелементів, а не лише їхній ізольований вплив.

ВИСНОВКИ

Отримані результати підтверджують негативний вплив хлориду кадмію на показники ембріональної смертності у щурів, на хід ембріогенезу в цілому та кардіогенезу зокрема, а також на стан серця вагітних самиць щурів при хронічному надходженні у дозі 2 мг/кг. Комбіноване введення хлориду кадмію з сукцинатом міді та сукцинатом цинку зменшують ембріо- та кардіотоксичну дію хлориду кадмію, що свідчить про біоантагоністичний характер взаємодії

1. Ізольоване хронічне введення хлориду кадмію призводить до підвищення рівня його накопичення у серцях самиць у 1,9 разів вище на 13-ту добу та у 9,5 разів вище в ембріонах в порівнянні до показників контрольної групи. На 20-ту добу дана тенденція зберігалась і показник рівня накопичення кадмію у серцях вагітних самиць був у 2,4 рази вище за контроль. У ембріонах на 20-ту добу рівень накопичення кадмію перевищував контрольні показники у 9,1 рази, що підтверджує здатність кадмію долати плацентарний бар'єр та розподілятися в ембріонах дослідних тварин.

2. Комбінований вплив хлориду кадмію з сукцинатом цинку достовірно знижував показники накопичення кадмію як серцями вагітних самиць, так і ембріонами, що вказує на біоантагоністичні властивості сукцинату цинку відносно хлориду кадмію при хронічному надходженні. Комбіноване введення хлориду кадмію з сукцинатом міді продемонструвало різноспрямовані ефекти: у серцях вагітних самиць фіксувався найвищий рівень накопичення кадмію як на 13-ту, так і на 20-ту добу експерименту; у ембріонів рівень кадмію був достовірно нижче групи ізольованого введення ($p < 0,05$).

3. Ізольоване введення хлориду кадмію знижує кількісні та вагові характеристики ембріонів та підвищує показники доімплантаційної, післяімплантаційної та загальної ембріональної смертності як на 13-ту, так і на 20-ту добу експерименту, що підтверджує високий рівень

ембріотоксичності хлориду кадмію в досліджуваній дозі та способі введення. Одночасне надходження кадмію з сукцинатами цинку або міді виявило модифікуючу дію сукцинатів на показники ембріотоксичності хлориду кадмію. Найбільш значному зниженню ембріотоксичності кадмію сприяв сукцинат цинку, який у 2,7 разів зменшував показник доімплантаційної смертності у порівнянні до даних групи ізольованого введення.

4. Ізольоване введення хлориду кадмію призводить до достовірного зниження середніх вагових показників сердець вагітних самиць щурів та товщини компактного міокарда в середній частині лівого та правого шлуночків як на 13-ту, так і на 20-ту добу експерименту ($p < 0,05$). Комбіноване введення хлориду кадмію з сукцинатом міді призводить до зменшення середніх показників товщини компактного міокарду лівого шлуночка на 13-ту добу $1145,90 \pm 21,87$ мкм, правого шлуночка на обох термінах дослідження: 13-ту добу – $431,76 \pm 11,21$ мкм, 20-та доба – $484,95 \pm 33,80$ мкм; а також міжшлуночкової перегородки до найнижчих рівнів серед усіх експериментальних груп. Комбіноване введення хлориду кадмію із сукцинатом цинку вагітним самицям щурів зберігало показники товщини компактного міокарда середньої частини камер серця наближеними до цього ж показника у контрольній групі.

5. Дослідження опосередкованого впливу кадмію на ембріони за рахунок введення розчину хлориду кадмію вагітним самицям впродовж усього терміну гестації виявило негативний вплив на ранній кардіогенез, що відзначалось наявними залишками кардіогелю в стінці серця, а також у достовірному зниженні ($p < 0,05$) середньої товщини міокарда шлуночків, яка в групі ізольованого введення складала $13,46 \pm 0,40$ мкм (контроль – $21,49 \pm 1,03$ мкм). Наприкінці ембріогенезу ізольоване введення хлориду кадмію збільшувало показник товщини міокарду лівого шлуночка до $361,51 \pm 3,66$ мкм, тоді як у контрольній групі – $314,77 \pm 7,39$ мкм. Товщина міокарду правого шлуночка ембріонального серця збільшувалась на 20% у порівнянні з контрольною групою. Гістологічно визначалась гіпертрофія

міокарду, розширення діаметру субепікардіальних судин з високим рівнем кровонаповнення, що є своєрідним маркером гіпоксичного стану ембріона.

б. Комбіноване введення хлориду кадмію з сукцинатом міді вагітним самицям щурів мало різнонаправлений ефект на розвиток серця ембріонів щура: на 13-ту добу експерименту середнє значення товщини міокарду шлуночків ембріонального серця перевищувало показник як групи ізольованого введення, так і контрольної. На 20-тій добі у даній групі спостерігався найнижчий середній показник товщини міокарду лівого шлуночка, а у правому шлуночку цей показник був достовірно вище контрольної групи. Одночасне введення з хлоридом кадмію сукцинату цинку мало модифікуючий вплив на розвиток серця ембріонів. Товщина міокарду шлуночків на 13-ту добу була співставною з контрольними показниками, а на 20-ту добу показник товщини міокарду лівого шлуночка був достовірно вище за контрольні показники.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

У роботі узагальнено нові експериментальні дані щодо впливу сукцинатів цинку та міді на показники ембріотоксичності при кадмієвому навантаженні, а також захисну роль сукцинату цинку щодо кардіотоксичного впливу кадмію на ембріональне серце та серце вагітних самиць щурів.

1. Отримані результати експерименту доводять, що сукцинати біогенних металів при одночасному надходженні в організм з солями кадмію знижують рівень накопичення кадмію серцем щура, що є підґрунтям для розробки масових профілактичних засобів в кадмієвантажених регіонах.

2. Виявлено, що сукцинат цинку та сукцинат міді сприяють зниженню ембріотоксичного ефекту кадмію, що дозволяє розглядати їх як потенційні засоби для профілактики негативного впливу важких металів на імплантацію та ранні етапи розвитку плода, особливо у регіонах із підвищеним рівнем промислового забруднення.

3. Отримані результати вказують на виражені біоантагоністичні властивості сукцинату цинку щодо кардіотоксичності кадмію, що проявляються у зменшенні токсичного впливу хлориду кадмію на розвиток серця ембріонів та міокард вагітних самиць щурів, та може мати важливе значення для збереження соматичного здоров'я матері в умовах дії екотоксикантів.

4. Отримані дані можуть бути використані як експериментальне підґрунтя для подальшої розробки лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження токсичного впливу кадмію на серцево-судинну систему як матері, так і плода. Комбінація сукцинатів солей біогенних металів з екотоксикантами відкриває шлях до розробки інноваційних та високоефективних детоксикаційних засобів, які здатні нівелювати або істотно знизити рівень інтоксикації важкими металами в організмі, що особливо актуально для серцево-судинної системи, яка є однією з найбільш вразливих мішеней дії факторів навколишнього середовища в умовах значного техногенного навантаження.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Fine LJ, Joubert B, Nadadur S. Stimulating intervention research to reduce cardiopulmonary impacts of particulate matter in air pollution among high-risk populations. October 5, 2020. National Institutes of Health. Available from: <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-HL-20-788.html>
2. Schroeder WH, Dobson M, Kane DM, Johnson ND. Toxic trace elements associated with airborne particulate matter: a review. *JAPCA*. 1987;37:1267–85. doi: 10.1080/08940630.1987.10466321
3. Чорна ВІ, Ворошилова НВ, Сироватко ВО. Розподіл кадмію в ґрунтах Дніпропетровської області та його акумуляція в продукції рослинництва. *Ukr J Ecol*. 2018;8(1):910–7. doi:10.15421/2018_293.
4. Цветкова НМ, Гунько СО. Корелятивна характеристика кадмію у ґрунтах степового Придніпров'я. *Biosyst Divers*. 2015;23(2):190–6. doi:<https://doi.org/10.15421/011527>
5. Carroll RE. The relationship of cadmium in the air to cardiovascular disease rate. *JAMA*. 1966;198:267–9.
6. Lamas GA, Navas-Acien A, Mark DB, Lee KL. Heavy metals, cardiovascular disease, and the unexpected benefits of edetate chelation therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(20):2411–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.066>
7. Nasiadek M, Stragierowicz J, Kilanowicz A. An assessment of metallothionein–cadmium binding in rat uterus after subchronic exposure using a long–term observation model. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):15154. doi: 10.3390/ijms232315154
8. Kulas J, Ninkov M, Tucovic D, Popov Aleksandrov, Ukropina M. Subchronic oral cadmium exposure exerts both stimulatory and suppressive effects on pulmonary inflammation/immune reactivity in rats. *Biomed Environ Sci*. 2019;32(7):508–19. doi:10.3967/bes2019.068

9. Branca JJV, Morucci G, Pacini A. Cadmium-induced neurotoxicity: still much ado. *Neural Regen Res*. 2018;13(11):1879–82. doi:10.4103/1673-5374.239434
10. Chen X, Wang Z, Zhu G, Nordberg G, Jin T, Ding X. The association between cumulative cadmium intake and osteoporosis and risk of fracture in a Chinese population. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2019;29(3):435–43. doi:10.1038/s41370-018-0057-6
11. De Angelis C, Galdiero M, Pivonello C, Salzano C. The environment and male reproduction: the effect of cadmium exposure on reproductive function and its implication in fertility. *Reprod Toxicol*. 2017;73:105–27. doi:10.1016/j.reprotox.2017.07.021
12. Méndez-Armenta M, Ríos C. Cadmium neurotoxicity. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2007;23(3):350–8. doi:10.1016/j.etap.11.009
13. Shevchenko O, Kozina A, Kosse V. Shevchenko O. Influence of cadmium salts on the development of the skeletal system and in the correction with succinates of metals (literature review). *Mod Sci*. 2021;3:129–35.
14. Нефьодова ОО, Шквченко ОС, Шевченко ІВ, Кушнарьова КА. Вплив комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатами заліза та цинку на морфологічні структури стегнової кістки та нижньої щелепи щурів. *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)* 2024;3(37):1419–35. doi:10.52058/2786-4952-2024-3(37)-1419-1434.
15. Руденко КМ, Коссе ВА, Трушенко О, Люлько ІВ, Топка ЕГ, Філіппов ЮО, Алексєєнко ЗК. Вплив кадмію та купруму на показники смертності в ембріогенезі щурів при внутрішньошлунковому введенні. *Вісник проблем біології та медицини*. 2021;3(161):101–5. doi: 10.29254/2077-4214-2021-3-161-101-105.
16. Kolosova II, Rudenko KM, Lyul'ko IV, Topka EG, Kosse VA, Filippov YuA, Aleksyeyenko ZK. Comparative analysis of the effects of the influence of cadmium chloride on rat embryogenesis at different terms of

pregnancy. *Visn Probl Biol Med.* 2021;3(161):258–62. doi: 10.29254/2077-4214-2021-3-161-258-262.

17. Tymchuk KM, Abramov SV, Kryzhanovsky DG, Fedchenko MP, Filipenko VV, Chernenko GP, Myakushko VA. Embryotoxic effect of cadmium chloride and cuprum during the entire pregnancy period in white rats. *Bull Probl Biol Med.* 2022;3(166):115–9. doi: 10.29254/2077-4214-2022-3-166-115-119

18. Lundin KK, Qadeer YK, Wang Z, Virani S, Leischik R, Lavie CJ, Strauss M, Krittanawong C. Contaminant metals and cardiovascular health. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023;10(11):450. doi: 10.3390/jcdd10110450

19. Lin H-C, Hao W-M, Chu P-H. Cadmium and cardiovascular disease: an overview of pathophysiology, epidemiology, therapy, and predictive value. *Rev Port Cardiol.* 2021;40(8):611–7. doi: 10.1016/j.repc.2021.01.009

20. Vallée A, Gabet A, Grave C, de Lauzon-Guillain B, Leffondré K, Lacour C, Sarter H. Associations between urinary cadmium levels, blood pressure, and hypertension: the ESTEBAN survey. *Environ Sci Pollut Res.* 2020;27:10748–56. doi: 10.1007/s11356-019-07249-6

21. Нефьодова ОО, Грузд ВВ. Зміни мікроелементного складу статевих залоз самців щурів під впливом кадмієвої інтоксикації та коректорів за даними поліелементного аналізу. Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина») 2023;15(33):1192–204.

22. Нефьодова ОО, Шевченко ОС, Гальперін ОІ, Шевченко ІВ, Башта ІГ, Баклунов ВВ. Оцінка впливу кадмію на розвиток кістково-хрящової патології та роль сукцинатів в корекції Cd-індукованої цитотоксичності (огляд літератури). *Вісник проблем біології та медицини.* 2021;2(160):34–9.

23. Шевченко ОС, Нефьодова ОО. Експериментальна корекція сукцинатами цинка кадмієвої інтоксикації в нижній щелепі щурів. *Abstracts of XIII International Scientific and Practical Conference.* Madrid, Spain. 2023. p. 216–7.

24. Шаторна ВФ, Тимчук КМ. Вплив хронічного ізольованого введення хлориду кадмію на морфологічні структури стінки тонкої кишки

вагітних самиць щурів. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023;4(84):252–6. doi: 10.31718/2077–1096.23.4.252.

25. Fitch ML, Kabir R, Ebenebe OV, Taube N, Garbus H, Sinha P, Wang N, Mishra S, Lin BL, Muller GK, Kohr MJ. Cadmium exposure induces a sex-dependent decline in left ventricular cardiac function. *Life Sci.* 2023;324:121712. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121712

26. Колосова П. Накопичення кадмію в яєчниках щурів при ізольованому введенні солей кадмію та в комбінації з цитратами церію і германію. Вісник проблем біології та медицини. 2020;4(158):60–5. doi:10.29254/2077-4214-2020-4-158-60-65.

27. Нефьодова ОО, Шевченко ОС. Вивчення особливостей накопичення кадмію в стегновій кістці щурів при ізольованому введенні та за умов корекції сукцинатами металів. Перспективи та іновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина») 2023;15(33):1205–18. doi:10.52058/2786-4952-2023-15(33)-1205-1218.

28. Shatorna VF, Tymchuk KM. Dynamics of cadmium accumulation in the blood and small intestine in a chronic experiment on rats. *Bull Probl Biol Med.* 2023;1(168):97–101. doi: 10.29254/2077-4214-2023-1-168-97-101

29. Кондрашова ММ, Ананенко АА, Федюшкіна ГА, Відіта ОД, Клейменова НВ, Пасинков ІВ. Ембріопротекторна дія бурштинової кислоти на потомство тварин з гіпоксією та герпетичною інфекцією. «Бурштинова кислота в медицині, харчовій промисловості, сільському господарстві». 1997. р. 120–8.

30. Романюк АМ, Сікора ВВ, Romanyuk AM, Sikora VV, Линдіна ЮМ, Линдін МС. Поширеність важких металів у навколишньому середовищі ті їх роль у життєдіяльності організму (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2017;21(2):163–8.

31. International Agency for Research on Cancer, IARC. List of classification. <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>

32. Egger A, Grabmann G, Gollmann-Tepeköylü C, Pechriggl E, Artner C, Türkcan A. Chemical imaging and assessment of cadmium distribution in the human body. *Metallomics*. 2019;11(12):2010–9. doi:10.1039/C9MT00178F
33. Lech T, Sadlik JK. Cadmium concentration in human autopsy tissues. *Biol Trace Elem Res*. 2017;179(2):172–7. doi:10.1007/s12011-017-0959-5
34. Carroll RE. The relationship of cadmium in the air to cardiovascular disease death rates. *JAMA*. 1966 Oct 17;198(3):267–9. PMID: 5952924
35. Gallagher CM, Meliker JR. Blood and urine cadmium, blood pressure, and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2010;118(12):1676–84. doi:10.1289/ehp.1002077
36. Edwards JR, Prozialeck WC. Cadmium, diabetes and chronic kidney disease. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009;238(3):289–93. doi:10.1016/j.taap.2009.03.007
37. Li H, Fagerberg B, Sallsten G, Borné Y, Hedblad B, Engström G, et al. Smoking-induced risk of future cardiovascular disease is partly mediated by cadmium in tobacco: Malmö Diet and Cancer Cohort Study. *Environ Health*. 2019;18(1):56. doi:10.1186/s12940-019-0495-1
38. Al Osman M, Yang F, Massey IY. Exposure routes and health effects of heavy metals on children. *Biometals*. 2019;32:563–73. doi: 10.1007/s10534-019-00193-5
39. Berglund M, Larsson K, Grandér M, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, Schwedler G, et al. Exposure determinants of cadmium in European mothers and their children. *Environ Res*. 2015;141:69–76. doi:10.1016/j.envres.2014.09.042
40. Monteiro C, Ferreira de Oliveira JMP, Pinho F, Bastos V, Oliveira H, Peixoto F, Santos C. Biochemical and transcriptional analyses of cadmium-induced mitochondrial dysfunction and oxidative stress in human osteoblasts. *J Toxicol Environ Health A*. 2018;81(10):705–17. doi: 10.1080/15287394.2018.1485122
41. Alkharashi NAO, Periasamy VS, Athinarayanan J, Alshatwi AA. Cadmium triggers mitochondrial oxidative stress in human peripheral blood lymphocytes and monocytes: analysis using in vitro and system toxicology

approaches. *J Trace Elem Med Biol.* 2017;42:117–28. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.04.014

42. Sanders AP, Svensson K, Gennings C, Burris HH, Oken E, Amarasiriwardena C, et al. Prenatal lead exposure modifies the effect of shorter gestation on increased blood pressure in children. *Environ Int.* 2018;120:464–71. doi:10.1016/j.envint.2018.08.038

43. Huang N, Wang B, Liu S, Wang K, Wang R, Liu F, Chen C. Cadmium exposure in infants and children: toxicity, health effects, dietary risk assessment and mitigation strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2024;65(26):5085–107. doi:10.1080/10408398.2024.2403036

44. Hill DT, Petroni M, Larsen DA, Bendinskas K, Heffernan K, Atallah-Yunes N, et al. Linking metal (Pb, Hg, Cd) industrial air pollution risk to blood metal levels and cardiovascular functioning and structure among children in Syracuse, NY. *Environ Res.* 2021;193:110557. doi:10.1016/j.envres.2020.110557

45. Lamas GA, Ujueta F, Navas-Acien A. Lead and cadmium as cardiovascular risk factors: the burden of proof has been met. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(1):1–7. doi: 10.1161/JAHA.120.018692

46. Tinkov AA, Filippini T, Ajsuvakova OP, Skalnaya MG, Aaseth J, Bjørklund G. Cadmium and atherosclerosis: a review of toxicological mechanisms and a meta-analysis of epidemiologic studies. *Environ Res.* 2018;162:240–60. doi:10.1016/J.ENVRES.2018.01.008

47. Akhtar E, Roy AK, Haq MA, von Ehrenstein OS, Ahmed S, Vahter M, et al. A longitudinal study of rural Bangladeshi children with long-term arsenic and cadmium exposures and biomarkers of cardiometabolic diseases. *Environ Pollut.* 2021 Feb 15;271:116333. doi: 10.1016/j.envpol.2020.116333

48. Xu Z, Weng Z, Liang J, Zhang Y, Zhao F, Liu D, Ma X. Association between urinary cadmium concentrations and liver function in adolescents. *Environ Sci Pollut Res.* 2022;29:39768–76. doi: 10.1007/s11356-022-18950-4

49. Ma Y, Liang C, Wang Z, Wang X, Xie L, Tao S, et al. Association between prenatal metals exposure and blood pressure in 5–6 years children: a birth cohort study. *Environ Res.* 2023;219:114974. doi:10.1016/j.envres.2022.114974
50. Menke A, Muntner P, Silbergeld EK, Umans JG, Guallar E. Cadmium levels in urine and mortality among U.S. adults. *Environ Health Perspect.* 2009;117(2):190–6. PMID: 19270787
51. Tellez-Plaza M, Guallar E, Howard BV, Umans JG, Francesconi KA, Goessler W. Cadmium exposure and incident cardiovascular disease. *Epidemiology.* 2013;24(3):421–9. doi: 10.1097/EDE.0b013e31828b0631
52. Tellez-Plaza M, Jones MR, Dominguez-Lucas A, Navas-Acien A, Guallar E. Cadmium exposure and clinical cardiovascular disease: a systematic review. *Curr Atheroscler Rep.* 2013;15(9):356. PMID: 23955722
53. Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Crainiceanu CM, Guallar E. Cadmium exposure and hypertension in the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Environ Health Perspect.* 2008;116(3):342–7. doi:10.1289/ehp.10764
54. Ali RA, Awadalla EA, Hamed AS, Mostafa DEF. Cardiotoxicity of cadmium and its effects on heart efficiency during early and late chick embryogenesis. *Cardiovasc Toxicol.* 2024 Sep;24(9):982–1003. doi: 10.1007/s12012-024-09894-x
55. Puthiyavalappil R, Anandaram S. Cadmium exposure and cardiovascular diseases. *Chem Res Toxicol.* 2023;36(9):1441–3. doi: 10.1021/acs.chemrestox.3c00184
56. Ozturk IM, Buyukakilli B, Balli E, Cimen B, Gunes S, Erdogan S. Determination of acute and chronic effects of cadmium on the cardiovascular system of rats. *Toxicol Mech Methods.* 2009;19(4):308–17. doi:10.1080/15376510802662751
57. Shen J, Wang X, Zhou D, Li T, Tang L, Gong T, et al. Modelling cadmium-induced cardiotoxicity using human pluripotent stem cell-derived

cardiomyocytes. *J Cell Mol Med.* 2018 Sep;22(9):4221–35. doi: 10.1111/jcmm.13702

58. Lin H-C, Hao W-M, Chu P-H. Cadmium and cardiovascular disease: an overview of pathophysiology, epidemiology, therapy, and predictive value. *Port J Cardiol.* 2021;48(8):611–7. doi: 10.1016/j.repce.2021.07.031

59. Prozialeck WC, Edwards JR, Nebert DW, Woods JM, Barchowsky A, Atchison WD. The vascular system as a target of metal toxicity. *Toxicol Sci.* 2008;102(2):207–18. doi: 10.1093/toxsci/kfm263

60. Messner B, Kofler S, Schrottmaier K, Baumgartner N, Genser B, Iglseder B, et al. Cadmium is a novel and independent risk factor for early atherosclerosis mechanisms and *in vivo* relevance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(9):1392–8. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.190082

61. Prozialeck WC, Edwards JR, Woods JM. The vascular endothelium as a target of cadmium toxicity. *Life Sci.* 2006 Sep 13;79(16):1493-506.

62. Tang L, Su J, Liang P. Modeling cadmium-induced endothelial toxicity using human pluripotent stem cell-derived endothelial cells. *Sci Rep.* 2017;7:14811. doi: 10.1038/s41598-017-13694-5

63. Нефьодова ОО, Гальперін ОІ, Шаторна ВФ, Шевченко ІВ, Деміденко ЮВ, Придіус ІО, Мясоїд ЮП. Експериментальне визначення накопичення в серці ембріонів солей кадмію та їх впливу на кардіогенез щура. *Медичні перспективи.* 2020;25(3):8. doi: 10.26641/2307-0404.2020.3.214628.

64. Єрошенко ГА, Шаторна ВФ, Нефьодова ОО, Нефодов ОО, Колосова ІІ, Майор ВВ. Зміни кардіогенезу під впливом важчих металів та за умов корекції в експерименті у щурів. *Світ біології та медицини.* 2020;74(4):219–23.

65. Нефьодова ОО, Задесенець ІІ, Деміденко ЮВ, Мальчугін РК. Вплив солей кадмію на розвиток судин та передсердно-шлуночкових клапанів серця щурів за умов корекції цитратом селену. *Вісник проблем біології та медицини.* 2020;2(160):280–6.

66. Barański B, Stetkiewicz I, Sitarek K, Zawadzka J. Effects of oral, subchronic cadmium administration on fertility, prenatal and postnatal progeny development in rats. *Arch Toxicol.* 1983;54:297–302. doi: 10.1007/BF01234482
67. Olsson IM, Bensryd I, Lundh T, Ottosson H, Skerfving S, Oskarsson A. Cadmium in blood and urine-impact of sex, age, dietary intake, iron status, and former smoking-association of renal effects. *Environ Health Perspect.* 2002;110(12):1185–90. doi: 10.1289/ehp.021101185
68. Dong X, Ding A, Hu H, Xu F, Liu L, Wu M. Placental barrier on cadmium transfer from mother to fetus in related to pregnancy complications. *Int J Womens Health.* 2023;15:179–90. doi: 10.2147/IJWH.S393067
69. Barrett ES, Rivera-Núñez Z, Getz K, Ohman-Strickland P, Zhang R, Kozlosky D, et al. Protective role of the placental efflux transporter BCRP/ABCG2 in the relationship between prenatal cadmium exposure, placenta weight, and size at birth. *Environ Res.* 2023;225:115597. doi: 10.1016/j.envres.2023.115597
70. Kantola M, Purkunen R, Kröger P, Tooming A, Juravskaja J, Pasanen M, et al. Accumulation of cadmium, zinc, and copper in maternal blood and developmental placental tissue: differences between Finland, Estonia, and St. Petersburg. *Environ Res.* 2000;83(1):54–66. doi: 10.1006/enrs.1999.4043
71. Sakamoto M, Yasutake A, Domingo JL, Chan HM, Kubota M, Murata K. Relationships between trace element concentrations in chorionic tissue of placenta and umbilical cord tissue: potential use as indicators for prenatal exposure. *Environ Int.* 2013;60:106–11. doi: 10.1016/j.envint.2013.08.007
72. Jackson TW, Baars O, Belcher SM. Gestational Cd exposure in the CD-1 mouse sex-specifically disrupts essential metal ion homeostasis. *Toxicol Sci.* 2022;187(2):254–66. doi: 10.1093/toxsci/kfac027
73. Wang H, Wang Y, Bo QL, Ji YL, Liu L, Hu YF, et al. Maternal cadmium exposure reduces placental zinc transport and induces fetal growth restriction in mice. *Reprod Toxicol.* 2016;63:174–82. doi: 10.1016/j.reprotox.2016.06.010

74. Somsuan K, Phuapittayalert L, Srithongchai Y, Tiranun M, Sripaoraya J, Sukon P, et al. Increased DMT-1 expression in placentas of women living in high-Cd-contaminated areas of Thailand. *Environ Sci Pollut Res.* 2019;26:141–51. doi: 10.1007/s11356-018-3598-2
75. Phuapittayalert L, Saenganantakarn P, Supanpaiboon W, Thongbopit S, Thongngarm T, Sripaoraya J. Increasing CACNA1C expression in placenta containing high Cd level: an implication of Cd toxicity. *Environ Sci Pollut Res.* 2016;23:24592–600. doi: 10.1007/s11356-016-7841-4
76. Liu L, Zhou L, Hu S, Zhou S, Deng Y, Dong M, et al. Down-regulation of ABCG2 and ABCB4 transporters in the placenta of rats exposed to cadmium. *Oncotarget.* 2016 Jun 21;7(25):38154–63. doi: 10.18632/oncotarget.9415
77. Barrett ES, Rivera-Núñez Z, Getz K, Ohman-Strickland P, Zhang R, Kozlosky D, et al. Protective role of the placental efflux transporter BCRP/ABCG2 in the relationship between prenatal cadmium exposure, placenta weight, and size at birth. *Environ Res.* 2023 May 15;225:115597. doi: 10.1016/j.envres.2023.115597
78. Röllin HB, Kootbodien T, Channa K, Odland JØ. Prenatal exposure to cadmium, placental permeability and birth outcomes in coastal populations of South Africa. *PLoS One.* 2015 Nov 6;10(11):e0142455. doi: 10.1371/journal.pone.0142455
79. Vidal AC, Semenova V, Darrah T, Vengosh A, Huang Z, King K, et al. Maternal cadmium, iron and zinc levels, DNA methylation and birth weight. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2015 Jul 15;16:20. doi: 10.1186/s40360-015-0020-2
80. Enli Y, Turgut S, Oztekin O, Demir S, Enli H, Turgut G. Cadmium intoxication of pregnant rats and fetuses: interactions of copper supplementation. *Arch Med Res.* 2010;41(1):7–13. doi: 10.1016/j.arcmed.2010.03.003
81. Ronco AM, Montenegro M, Castillo P, Urrutia M, Saez D, Hirsch S, et al. Maternal exposure to cadmium during gestation perturbs the vascular system of the adult rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011;251(2):137–45. doi: 10.1016/j.taap.2011.01.001

82. Zhang T, Zhou X-Y, Ma X-F, Liu J-X. Mechanisms of cadmium-caused eye hypoplasia and hypopigmentation in zebrafish embryos. *Aquat Toxicol.* 2015;167:68–76. doi: 10.1016/j.aquatox.2015.07.021
83. Nardozza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VM, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(5):1061–77. doi: 10.1007/s00404-017-4341-9
84. Sabra S, Malmqvist E, Saborit A, Gratacós E, Gomez Roig MD. Heavy metals exposure levels and their correlation with different clinical forms of fetal growth restriction. *PLoS One.* 2017 Oct 6;12(10):e0185645. doi: 10.1371/journal.pone.0185645
85. Zhang X, Xu Z, Lin F, Chen Z, Cai Z, Li Y, Wang H. Increased oxidative DNA damage in placenta contributes to cadmium-induced preeclamptic conditions in rat. *Biol Trace Elem Res.* 2016;170:119–27. doi: 10.1007/s12011-015-0438-9
86. Zhao Q, Gao L, Liu Q, Cao Y, He Y, Hu A, et al. Impairment of learning and memory of mice offspring at puberty, young adulthood, and adulthood by low-dose Cd exposure during pregnancy and lactation via GABAAR $\alpha 5$ and δ subunits. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2018;166:336–44. doi: 10.1016/j.ecoenv.2018.09.109
87. Hudson KM, Belcher SM, Cowley M. Maternal cadmium exposure in the mouse leads to increased heart weight at birth and programs susceptibility to hypertension in adulthood. *Sci Rep.* 2019;9:13553. doi: 10.1038/s41598-019-49807-5
88. Hudson KM, Dameris L, Lichtler R, Cowley M. The effects of developmental cadmium exposure on health and disease. *Dis Model Mech.* 2025 Jun 1;18(6):dmm052038. doi: 10.1242/dmm.052038
89. Cheng L, Zhang B, Zheng T, Hu J, Zhou A, Bassig BA, et al. Critical windows of prenatal exposure to cadmium and size at birth. *Int J Environ Res Public Health.* 2017 Jan 9;14(1):58. doi: 10.3390/ijerph14010058

90. Taylor CM, Golding J, Emond AM. Moderate prenatal cadmium exposure and adverse birth outcomes: a role for sex-specific differences? *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2016 Nov;30(6):603–11. doi: 10.1111/ppe.12318
91. Zhang Y, Xu X, Chen A, Davuljigari CB, Zheng X, Kim SS, et al. Maternal urinary cadmium levels during pregnancy associated with risk of sex-dependent birth outcomes from an e-waste pollution site in China. *Reprod Toxicol*. 2018;75:49–55. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.11.003
92. Tsuji M, Shibata E, Askew DJ, Morokuma S, Aiko Y, Senju A, et al. Associations between metal concentrations in whole blood and placenta previa and placenta accreta: the Japan Environment and Children's Study (JECS). *Environ Health Prev Med*. 2019 Jun 7;24(1):40. doi: 10.1186/s12199-019-0795-7
93. Yamagishi Y, Furukawa S, Tanaka A, Kobayashi Y, Sugiyama A. Histopathological localization of cadmium in rat placenta by LA-ICP-MS analysis. *J Toxicol Pathol*. 2016 Oct;29(4):279–83. doi: 10.1293/tox.2016-0022
94. Erbogga M, Kanter M. Effect of cadmium on trophoblast cell proliferation and apoptosis in different gestation periods of rat placenta. *Biol Trace Elem Res*. 2016;169:285–93. doi: 10.1007/s12011-015-0439-8
95. Zhou T, Wang H, Zhang S, Jiang X, Wei X. S100P is a potential molecular target of cadmium-induced inhibition of human placental trophoblast cell proliferation. *Exp Toxicol Pathol*. 2016;68(8):565–70. doi: 10.1016/j.etp.2016.09.002
96. Hu J, Wang H, Hu Y-F, Xu X-F, Chen Y-H, Xia M-Z, et al. Cadmium induces inflammatory cytokines through activating Akt signaling in mouse placenta and human trophoblast cells. *Placenta*. 2018;65:7–14. doi: 10.1016/j.placenta.2018.03.008
97. Calle JS, Pachajoa H, Charry JD, Pachecho R. Teratogenic effect of cadmium: from the developing embryo to the fetus. *Rev Colombiana Salud Ocup*. 2015;5:21–6. doi: 10.18041/2322-634X/rcso.2.2015.4898

98. Pi X, Qiao Y, Wei Y, Jin L, Li Z, Liu J, et al. Concentrations of selected heavy metals in placental tissues and risk for neonatal orofacial clefts. *Environ Pollut*. 2018;242:1652–8. doi: 10.1016/j.envpol.2018.07.112
99. Robinson JF, Yu X, Moreira EG, Hong S, Faustman EM. Arsenic- and cadmium-induced toxicogenomic response in mouse embryos undergoing neurulation. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011 Jan 15;250(2):117–29. doi: 10.1016/j.taap.2010.09.018
100. Chen L, Zhao Y, Sun J, Jiao X, Wu Z, Wang J, et al. Relationship between pregnant women's combined exposure to heavy metals and their offspring's congenital heart defects in Lanzhou, China. *Front Pediatr*. 2025;12:1291076. doi: 10.3389/fped.2024.1291076
101. Zubrzycki M, Schramm R, Costard-Jäckle A, Grohmann J, Gummert JF, Zubrzycka M. Cardiac development and factors influencing the development of congenital heart defects (CHDs): Part I. *Int J Mol Sci*. 2024;25(13):7117. doi: 10.3390/ijms25137117
102. Wang C, Pi X, Yin S, Liu M, Tian T, Jin L, et al. Maternal exposure to heavy metals and risk for severe congenital heart defects in offspring. *Environ Res*. 2022;212:113432. doi: 10.1016/j.envres.2022.113432
103. Li Y, Du J, Deng S, Liu B, Jing X, Yan Y, et al. The molecular mechanisms of cardiac development and related diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):368.
104. Omid M, Niknahad H, Noorafshan A, Fardid R, Nadimi E, Naderi S, et al. Co-exposure to an aryl hydrocarbon receptor endogenous ligand, 6-formylindolo[3,2-b]carbazole (FICZ), and cadmium induces cardiovascular developmental abnormalities in mice. *Biol Trace Elem Res*. 2019;187(2):442–51. doi: 10.1007/s12011-018-1391-1
105. Wu X, Chen Y, Luz A, Hu G, Tokar EJ. Cardiac development in the presence of cadmium: an *in vitro* study using human embryonic stem cells and cardiac organoids. *Environ Health Perspect*. 2022 Nov;130(11):117002. doi: 10.1289/EHP11208

106. Thévenod F, Lee WK. Toxicology of cadmium and its damage to Mammalian organs. In: Sigel A, Sigel H, Sigel R. (eds) Cadmium: from toxicity to essentiality. Metal ions in life sciences. 2013; 11. https://doi.org/10.1007/978-94-007-5179-8_14
107. Liang Y, Young JL, Kong M, Tong Y, Qian Y, Freedman JH, Cai L. Gender differences in cardiac remodeling induced by a high-fat diet and lifelong, low-dose cadmium exposure. *Chem Res Toxicol*. 2019 Jun 17;32(6):1070–81. doi: 10.1021/acs.chemrestox.8b00386
108. Cowley M, Skaar DA, Jima DD, Maguire RL, Hudson KM, Park SS, et al. Effects of cadmium exposure on DNA methylation at imprinting control regions and genome-wide in mothers and newborn children. *Environ Health Perspect*. 2018 Mar 8;126(3):037003. doi: 10.1289/EHP2085
109. Ou Y, Bloom MS, Nie Z, Han F, Mai J, Chen J, et al. Associations between toxic and essential trace elements in maternal blood and fetal congenital heart defects. *Environ Int*. 2017;106:127–34. doi: 10.1016/j.envint.2017.05.017
110. Jin X, Tian X, Liu Z, Hu H, Li X, Deng Y, et al. Maternal exposure to arsenic and cadmium and the risk of congenital heart defects in offspring. *Reprod Toxicol*. 2016;59:109–16. doi: 10.1016/j.reprotox.2015.12.007
111. Almenara CC, Broseghini-Filho GB, Vescovi MV, Angeli JK, Faria TdO, Stefanon I, et al. Chronic cadmium treatment promotes oxidative stress and endothelial damage in isolated rat aorta. *PLoS One*. 2013 Jul 12;8(7):e68418. doi: 10.1371/journal.pone.0068418
112. Wang Y, Feng L, Xu A, Ma X, Zhang M, Zhang J. Copper ions: the invisible killer of cardiovascular disease (review). *Mol Med Rep*. 2024;30(1):210.
113. Kazi DS, Katznelson E, Liu CL, Al-Roub NM, Chaudhary RS, Young DE, et al. Climate change and cardiovascular health: a systematic review. *JAMA Cardiol*. 2024;9(8):748–57.
114. Hundley WG. Fifty years of cardiovascular magnetic resonance: continuing evolution toward the ‘one-stop shop’ for cardiovascular diagnosis. *Circulation*. 2024;149(23):1859–61.

115. Zeng X, Zhou L, Zeng Q, Zhu H, Luo J. High serum copper as a risk factor of all-cause and cause-specific mortality among US adults, NHANES 2011–2014. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11:1340968.

116. Mazur T, Malik M, Bieńko DC. The impact of chelating compounds on Cu^{2+} , $\text{Fe}^{2+/3+}$, and Zn^{2+} ions in Alzheimer's disease treatment. *J Inorg Biochem.* 2024 Aug;257:112601. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2024.112601.

117. Chen J, Jiang Y, Shi H, Peng Y, Fan X, Li C. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases. *Pflugers Arch.* 2020;472(9):1415–29.

118. Kerkadi A, Raïq H, Prince MS, Bader L, Soltani A, Agouni A. A cross-sectional analysis of zinc and copper levels and their relationship to cardiovascular disease risk markers in Qatar biobank participants. *Front Cardiovasc Med.* 2024;10:1305588.

119. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(9):689–709.

120. Husain N, Mahmood R. Copper(II) generates ROS and RNS, impairs antioxidant system and damages membrane and DNA in human blood cells. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26(20):20654–68.

121. Ruiz LM, Libedinsky A, Elorza AA. Role of Copper on Mitochondrial Function and Metabolism. *Front Mol Biosci.* 2021 Aug 24;8:711227.

122. Jomova K, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: Antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. *Arch Toxicol.* 2024;98(5):1323–67.

123. Sun D, Sun X, Zhang X, Wu J, Shi X, Sun J, Luo C, He Z, Zhang S. Emerging chemodynamic nanotherapeutics for cancer treatment. *Adv Healthc Mater.* 2024;16(11):e2400809.

124. Liang R, Zhu L, Huang Y, Chen J, Tang Q. Mitochondria: fundamental characteristics, challenges, and impact on aging. *Biogerontology.* 2024 Nov;25(6):923-941. doi: 10.1007/s10522-024-10132-8.

125. Zhu SY, Liu J, Yu C. Research progress on mitochondrial copper homeostasis imbalance and fibrosis diseases. *Sheng Li Xue Bao.* 2024;76(5):597–604.
126. Ashino T, Kohno T, Sudhakar V, Ash D, Ushio-Fukai M, Fukai T. Copper transporter ATP7A interacts with IQGAP1, a Rac1 binding scaffolding protein: Role in PDGF-induced VSMC migration and vascular remodeling. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2018;315(5):C850–62.
127. Kciuk M, Gielecińska A, Kałuzińska-Kołat Ż, Yahya EB, Kontek R. Ferroptosis and cuproptosis: Metal-dependent cell death pathways activated in response to classical chemotherapy-Significance for cancer treatment? *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2024;1879(3):189124.
128. Hsiao CD, Wu HH, Malhotra N, Liu YC, Wu YH, Lin YN, Saputra F, Santoso F, Chen KH. Expression and purification of recombinant GHK Tripeptides are able to protect against acute cardiotoxicity from exposure to waterborne-copper in Zebrafish. *Biomolecules.* 2020;10(9):1202.
129. Bobbio E, Forsgard N, Oldfors A, Szamlewski P, Bollano E, Andersson B, et al. Cardiac arrest in Wilson's disease after curative liver transplantation: A life-threatening complication of myocardial copper excess? *ESC Heart Fail.* 2019;6(2):228–31.
130. El-Hajjar L, Hindieh J, Andraos R, El-Sabban M, Daher J. Myeloperoxidase-oxidized LDL activates human aortic endothelial cells through the LOX-1 scavenger receptor. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2837.
131. Gao L, Zhang A. Copper-instigated modulatory cell mortality mechanisms and progress in oncological treatment investigations. *Front Immunol.* 2023;14:1236063.
132. He Y, Huang W, Zhang C, Chen L, Xu R, Li N, Wang F, Han L, Yang M, Zhang D. Energy metabolism disorders and potential therapeutic drugs in heart failure. *Acta Pharm Sin B.* 2021;11(4):1098–1116.
133. Xing L, Liu Y, Wang J, Tian P, Liu P. High-density lipoprotein and heart failure. *Rev Cardiovasc Med.* 2023;24(1):32.

134. Yuan HJ, Xue YT, Liu Y. Cuproptosis, the novel therapeutic mechanism for heart failure: A narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2022;12(4):681–92.
135. Huang L, Shen R, Huang L, Yu J, Rong H. Association between serum copper and heart failure: A meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2019;28(4):761–9.
136. Zhang S, Liu H, Amarsingh GV, Cheung CCH, Wu D, Narayanan U, et al. Restoration of myocellular copper-trafficking proteins and mitochondrial copper enzymes repairs cardiac function in rats with diabetes-evoked heart failure. *Metallomics.* 2020;12(2):259–72.
137. Liu Y, Miao J. An emerging role of defective copper metabolism in heart disease. *Nutrients.* 2019;4(2):700.
138. Cinato M, Andersson L, Miljanovic A, Laudette M, Kunduzova O, Borén J, et al. Role of perilipins in oxidative Stress-implications for cardiovascular disease. *Antioxidants (Basel).* 2024;13(2):209.
139. Ali SA, Bommaraju S, Patwa J, Khare P, Rachamalla M, Niyogi S, et al. Melatonin attenuates extracellular matrix accumulation and cardiac injury manifested by copper. *Biol Trace Elem Res.* 2023;201(11):4456–71.
140. Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, Dreishpoon M, Verma A, Abdusamad M, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science.* 2022;375(6586):1254–61.
141. Zheng L, Han P, Liu J, Li R, Yin W, Wang T, et al. Role of copper in regression of cardiac hypertrophy. *Pharmacol Ther.* 2015;148:66–84.
142. Charkiewicz AE. Is copper still safe for us? What do we know and what are the latest literature statements? *Curr Issues Mol Biol.* 2024;46(5):8441–63.
143. Klevay LM. Lack of a recommended dietary allowance for copper may be hazardous to your health. *J Am Coll Nutr.* 1998;17(4):322–6.
144. Saari JT. Copper deficiency and cardiovascular disease: Role of peroxidation, glycation, and nitration. *Can J Physiol Pharmacol.* 2000;78(10):848–55.

145. Johnson WT, Newman SM Jr. Hearts in adult offspring of copper-deficient dams exhibit decreased cytochrome c oxidase activity, increased mitochondrial hydrogen peroxide generation and enhanced formation of intracellular residual bodies. *J Nutr Biochem.* 2007;18(2):97–104.

146. Medeiros DM, Wildman RE. Newer findings on a unified perspective of copper restriction and cardiomyopathy. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1997;215(3):299–313.

147. Zhou Z, Johnson WT, Kang YJ. Regression of copper-deficient heart hypertrophy: Reduction in the size of hypertrophic cardiomyocytes. *J Nutr Biochem.* 2009;20(8):621–8.

148. Gu J, Huang W, Duanmu Z, Zhuang R, Yang X. Cuproptosis and copper deficiency in ischemic vascular injury and repair. *Apoptosis.* 2024;29(5-6):1007–18.

149. Choi S, Liu X, Pan Z. Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(7):1120–32.

150. Trasobares E, Corbatón A, González-Estecha M, Lopez-Colón JL, Prats P, Oliván P, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE i) on zinc metabolism in patients with heart failure. *J Trace Elem Med Biol.* 2007;21 Suppl 1:53–5.

151. Zou MH, Shi C, Cohen RA. Oxidation of the zinc-thiolate complex and uncoupling of endothelial nitric oxide synthase by peroxynitrite. *J Clin Invest.* 2002;109(6):817–26.

152. Tamaki M, Fujitani Y. Role of zinc in type 2 diabetes. *Nihon Eiseigaku Zasshi.* 2014;69(1):15–23.

153. Miao X, Sun W, Fu Y, Miao L, Cai L. Zinc homeostasis in the metabolic syndrome and diabetes. *Front Med.* 2013;7(1):31–52.

154. Tuncay E, Okatan EN, Toy A, Turan B. Enhancement of cellular antioxidant-defence preserves diastolic dysfunction via regulation of both diastolic

Zn²⁺ and Ca²⁺ and prevention of RyR2-leak in hyperglycemic cardiomyocytes. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:290381.

155. Witte KK, Clark AL, Cleland JG. Chronic heart failure and micronutrients. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(7):1765–74.

156. Lee SR, Noh SJ, Pronto JR, Jeong YJ, Kim HK, Song IS, et al. The Critical Roles of Zinc: Beyond Impact on Myocardial Signaling. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2015;19(5):389–99.

157. Gomez E, del Diego C, Orden I, Elósegui LM, Borque L, Escanero JF. Longitudinal study of serum copper and zinc levels and their distribution in blood proteins after acute myocardial infarction. *J Trace Elem Med Biol*. 2000;14(2):65–70.

158. Foster M, Samman S. Zinc and redox signaling: perturbations associated with cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal*. 2010;13(10):1549–73.

159. Cohen N, Golik A. Zinc balance and medications commonly used in the management of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2006;11(1):19–24.

160. Evangelou A, Kalfakakou V. Electrocardiographic alterations induced by zinc ions on isolated guinea pig heart preparations. *Biol Trace Elem Res*. 1993;36(3):203–8.

161. Oster O, Dahm M, Oelert H. Element concentrations (selenium, copper, zinc, iron, magnesium, potassium, phosphorous) in heart tissue of patients with coronary heart disease correlated with physiological parameters of the heart. *Eur Heart J*. 1993;14(6):770–4.

162. Powell SR, Aiuto L, Hall D, Tortolani AJ. Zinc supplementation enhances the effectiveness of St. Thomas' Hospital No. 2 cardioplegic solution in an in vitro model of hypothermiccardiac arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110(6):1642.

163. Shokrzadeh M, Ghaemian A, Salehifar E, Aliakbari S, Saravi SS, Ebrahimi P. Serum zinc and copper levels in ischemic cardiomyopathy. *Biol Trace Elem Res*. 2009;127(2):116–23.

164. Sandstead H, Freeland-Graves J. Dietary phytate, zinc and hidden zinc deficiency. *J trace Elem Med Biol organ Soc Miner Trace Elem.* 2014;28(4):414–7.
165. Solomons N. Dietary sources of zinc and factors affecting its bioavailability. *Food Nutr Bull.* 2001;22(2):138–54.
166. Singal PK, Kirshenbaum LA. A relative deficit in antioxidant reserve may contribute in cardiac failure. *Can J Cardiol.* 1990;6(2):47–9.
167. Efeovbokhan N, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Sun Y, Guntaka RV, Gerling IC, et al. Zinc and the prooxidant heart failure phenotype. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2014;64(4):393–400.
168. Rosenblum H, Wessler JD, Gupta A, Maurer MS, Bikdeli B. Zinc deficiency and heart failure: a systematic review of the current literature. *J Card Fail.* 2020;26(2):180–9.
169. Alexanian I, Parissis J, Farmakis D, Athanaselis S, Pappas L, Gavrielatos G, et al. Clinical and echocardiographic correlates of serum copper and zinc in acute and chronic heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(11):938–49.
170. Frustaci A, Sabbioni E, Fortaner S, Farina M, del Torchio R, Tafani M, et al. Selenium- and zinc-deficient cardiomyopathy in human intestinal malabsorption: preliminary results of selenium/zinc infusion. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(2):202–10.
171. Yoshihisa A, Abe S, Kiko T, Kimishima Y, Sato Y, Watanabe S, et al. Association of serum zinc level with prognosis in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2018;24(6):375–83.
172. Xu Z, Zhou J. Zinc and myocardial ischemia/reperfusion injury. *BioMetals.* 2013;26(6):863–78.
173. Andrews GK. Regulation of metallothionein gene expression by oxidative stress and metal ions. *Biochem Pharmacol.* 2000;59(1):95–104.
174. Feng W, Benz FW, Cai J, Pierce WM, Kang YJ. Metallothionein disulfides are present in metallothionein-overexpressing transgenic mouse heart

and increase under conditions of oxidative stress. *J Biol Chem.* 2006;281(2):681–7.

175. Coyle P, Philcox J, Carey L, Rogers P. Metallothionein: the multipurpose protein. *CMLS, Cell Mol Life Sci.* 2002;59(4):627–47.

176. Pizent A, Lazarus M, Kovačić J, Tariba Lovaković B, Brčić Karačonji I, Živković Semren T, et al. Cigarette Smoking during Pregnancy: Effects on Antioxidant Enzymes, Metallothionein and Trace Elements in Mother-Newborn Pairs. *Biomolecules.* 2020;10(6):892.

177. Tang L, Qiu R, Tang Y, Wang S. Cadmium-zinc exchange and their binary relationship in the structure of Zn-related proteins: a mini review. *Metalomics.* 2014;6(7):1313–23.

178. Ikediobi CO, Badisa VL, Ayuk-Takem LT, Latinwo LM, West J. Response of antioxidant enzymes and redox metabolites to cadmium-induced oxidative stress in CRL-1439 normal rat liver cells. *Int J Mol Med.* 2004;14(1):87–92.

179. Thaker R, Oza H, Shaikh I, Kumar S. Correlation of Copper and Zinc in Spontaneous Abortion. *Int J Fertil Steril.* 2019;13(2):97–101.

180. Tian X, Anthony K, Neuberger T, Diaz FJ. Preconception zinc deficiency disrupts postimplantation fetal and placental development in mice. *Biol Reprod.* 2014;90(4):83.

181. Lewandowska M, Sajdak S, Marciniak W, Lubiński J. First Trimester Serum Copper or Zinc Levels, and Risk of Pregnancy-Induced Hypertension. *Nutrients.* 2019;11(10):2479.

182. Kagi JHR. Overview of metallothionein. *Methods Enzymol.* 1991;205:613–26.

183. Shaw CF, Savas MM, Petering DH. Ligand substitution and sulfhydryl reactivity of metallothionein. *Methods Enzymol.* 1991;205:401–14.

184. Ruttkay-Nedecky B, Nejdil L, Gumulec J, Zitka O, Masarik M, Eckschlager T, et al. The Role of Metallothionein in Oxidative Stress. *Int J Mol Sci.* 2013;14(3):6044–66.

185. Brzóska M, Moniuszko-Jakoniuk J. Interactions between cadmium and zinc in the organism. *Food Chem Toxicol*. 2001;39(10):967–80.

186. Claverie C, Corbella R, Martín-Herrera D, Díaz C. Protective Effects of Zinc on Cadmium Toxicity in Rodents. *Biol Trace Elem Res*. 2000;75(1-3):1–9.

187. Kozyk M, Wahl A, Strubchevska K, Kolosova I, Shatorna V. Chronic effects of cadmium chloride on rat embryogenesis. *Georgian Med News*. 2023 Feb;(335):54–9.

188. Shatorna VF, Krasnov OO. The influence of cadmium chloride on the morphogenesis of kidneys of rat embryos in isolated administration and its combined effect with metal succinate. *Bulletin of problems in biology and medicine*. 2024;4(175):208–17.

189. Шамелашвілі КЛ, Шаторна ВФ. Експериментальне визначення модифікуючого впливу сукцинату цинку на ембріотоксичність хлориду кадмію у щурів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020;3(157):58–61.

190. Ismail SA, Rizk RI. Protective effect of zinc, selenium, vitamin C, E and epicatechine on cadmium-induced toxicity and disturbances in the kidney, liver, bone, lipid metabolism and oxidative stress in rats. *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2016;7(4):647–55.

191. Dzugan M, Lis M, Droba M, Niedziółka J. Protective effect of zinc on cadmium embryotoxicity and antioxidant status of blood plasma in newly hatched chicks. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*. 2012;47(9):1288–93.

192. Wechselberger C, Messner B, Bernhard D. The Role of Trace Elements in Cardiovascular Diseases. *Toxics*. 2023;11(12):956.

193. Grieger JA, Grzeskowiak LE, Wilson RL, Bianco-Miotto T, Leemaqz SY, Jankovic-Karasoulos T, et al. Maternal Selenium, Copper and Zinc Concentrations in Early Pregnancy, and the Association with Fertility. *Nutrients*. 2019;11(7):1609.

194. Ortega-Romero M, Lima ER, Barbier OC, Aztatzi-Aguilar OG, Rubio-Gutiérrez JC, Morales JN, et al. Relationship Between Urinary Copper, Zinc, and

Cadmium and Kidney Damage Biomarkers in Young People. *Int J Mol Sci.* 2025;26(16):7980.

195. Wang W, Lampi MA, Huang XD, Gerhardt K, Dixon DG, Greenberg BM. Assessment of mixture toxicity of copper, cadmium, and phenanthrenequinone to the marine bacterium *Vibrio fischeri*. *Environ Toxicol.* 2009;24(2):166–77.

196. Balsamo Crespo E, Rossini G. Comparative Assessment of Cadmium and Copper Toxicity to *Physa acuta* (Draparnaud, 1805). *Bull Environ Contam Toxicol.* 2021;107(4):606–12.

197. Nzengue Y, Candeias S, Sauvaigo S, Douki T, Favier A, Rachidi W, et al. The toxicity redox mechanisms of cadmium alone or together with copper and zinc homeostasis alteration: Its redox biomarkers. *J Trace Elem Med Biol.* 2011;25(3):171–80.

198. Ali Z, Sher N, Muhammad I, Nayab GE, Alouffi A, Almutairi MM, et al. The combined effect of cadmium and copper induces bioaccumulation, and toxicity and disrupts the antioxidant enzymatic activities of goldfish (*Carassius auratus*). *Toxicol Rep.* 2025 Feb 28;14:101972.

199. Wang Y, Fang J, Leonard SS, Rao KM. Cadmium inhibits the electron transfer chain and induces reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med.* 2004;36(11):1434–43.

200. Smiri M, Chaoui A, El Ferjani E. Respiratory metabolism in the embryonic axis of germinating pea seed exposed to cadmium. *J Plant Physiol.* 2009;166(3):259–69.

201. Oluranti OI, Agboola E, Fubara N, Ajayi M, Michael O. Cadmium exposure induces cardiac glucometabolic dysregulation and lipid accumulation independent of pyruvate dehydrogenase activity. *Ann Med.* 2021;53(1):1109–18.

202. Chappell JBH, N K. In: Slater EC, Kaniuga Z, Wojtczak L, editors. *Biochemistry of Mitochondria*. Academic press; 1967. p. 75–91.

203. Quagliariello E, Palmieri F. Control of succinate oxidation by succinate-uptake by rat-liver mitochondria. *Eur J Biochem.* 1968;4(1):20–7.

204. Dambrova M, Zuurbier CJ, Borutaite V, Liepinsh E, Makrecka-Kuka M. Energy substrate metabolism and mitochondrial oxidative stress in cardiac ischemia/reperfusion injury. *Free Radic Biol Med.* 2021;165:24–37.
205. Zhang J, Wang YT, Miller JH, Day MM, Munger JC, Brookes PS. Accumulation of succinate in cardiac ischemia primarily occurs via canonical Krebs cycle activity. *Cell Rep.* 2018;23(9):2617–28.
206. Liao J, Bi S, Fang Z, Deng Q, Chen Y, Sun L, et al. Docosahexaenoic Acid Promotes Cd Excretion by Restoring the Abundance of Parabacteroides in Cd-Exposed Mice. *Molecules.* 2023;28(10):4217.
207. Shatorna VF, Krasnov OO. Effect of cadmium chloride on kidney morphology in rats in isolated introduction and in combination with copper and zinc succinates. *Bulletin of problems in biology and medicine.* 2022;1(163):97–102.
208. Chouchani ET, Pell VR, Gaude E, Aksentijević D, Sundier SY, Robb EL, et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature.* 2014;515(7527):431–5.
209. Davidson SM, Ferdinandy P, Andreadou I, Bøtker HE, Heusch G, Ibáñez B, et al. Multitarget strategies to reduce myocardial ischemia/reperfusion injury: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(1):89–99.
210. Kula-Alwar D, Prag HA, Krieg T. Targeting Succinate Metabolism in Ischemia/Reperfusion Injury. *Circulation.* 2019;140(24):1968–70.
211. Zhang W, Lang R. Succinate metabolism: a promising therapeutic target for inflammation, ischemia/reperfusion injury and cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2023;11:1266973.
212. Tretter L, Patocs A, Chinopoulos C. Succinate, an intermediate in metabolism, signal transduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2016;1857(8):1086–101.
213. Шаторна ВФ, Ломига ЛЛ. Вплив сполук кадмію на стан серцево-судинної системи (літературний огляд). *Вісник проблем біології і медицини.* 2022;1(164):84–8.

214. World Medical Association. Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects. Ferney-Voltaire: WMA; 2000. Available from: <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>

215. Council of Europe. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Oviedo: Council of Europe; 1997. Available from: <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list?module=treaty-detail&treaty-num=164>

216. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), World Health Organization. International ethical guidelines for health-related research involving humans. Geneva: CIOMS; 2016. Available from: <https://cioms.ch/>

217. World Medical Association. International Code of Medical Ethics. Ferney-Voltaire: WMA; 1983. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-international-code-of-medical-ethics/>

218. Національний конгрес з біоетики. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. Матеріали I Національного конгресу з біоетики. Київ; 2001.

219. Council of Europe. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes. Strasbourg: Council of Europe; 1986. Available from: <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list?module=treaty-detail&treaty-num=123>

220. Quignon C. Collection and Analysis of Vaginal Smears to Assess Reproductive Stage in Mice. *Curr Protoc.* 2023;3(9):e887.

221. S VK, Raman RK, Kumar S, B S, Farooq J, Noushida N. Laboratory Rat Vaginal Cytology: A Quick Method of Staging Unstained Cells. *Cureus.* 2025;17(6):e86966.

222. Астауров БЛ. Об'єкти біології розвитку. Київ: Наука; 1975. 580 с.

223. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Грищук МІ. Методики морфологічних досліджень. Вінниця: Нова книга; 2016. 328 с.
224. Косінов МВ, Каплуненко ВГ, винахідники. Спосіб отримання аквахелатів нанометалів. Ерозійно-вибухова нанотехнологія отримання аквахелатів нанометалів. Патент України № 29856. 2008.
225. Борисевич ВБ, Каплуненко ВГ, Косінов МВ. Наноматеріали в біології. Основи нановетеринарії. Київ: ВД "Авіцена"; 2010. 416 с.
226. Федоренко ВІ. Обґрунтування допустимих добових доз свинцю і кадмію в добових раціонах харчування. Медичні перспективи. 2019;24(1):73–80.
227. OECD. Test No. 414: Prenatal Developmental Toxicity Study. Paris: OECD Publishing; 2018.
228. Шаторна В.Ф. Ломига Л.Л. Аналіз змін мікроелементного статусу серця щурів при хронічній інтоксикації кадмієм. Вісник проблем біології і медицини. 2023;4(171):107-116.
229. Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. Накопичення кадмію в ембріонах і серцях вагітних самиць щурів при ізольованому введенні та в комбінації з сукцинатами цинку або міді в хронічному експерименті. Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні тенденції та перспективи розвитку науки, освіти, технологій і суспільства». 18 листопада 2023р. – Кременчук, С.51-52.
230. Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. «Аналіз рівню накопичення кадмію та міді у серці щурів при ізольованому введенні хлориду кадмію та в комбінації з сукцинатом міді». Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії». 25-27 квітня 2024 р. – Запоріжжя, стор. 77-78.
231. Shatorna V.F, Lomyha L.L. Changes in embryotoxicity indicators of cadmium chloride in a chronic experiment in rats. Вісник проблем біології і медицини. Полтава, 2023. №2(169). С.397-401.

232. Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. Зміни показників ембріотоксичності хлориду кадмію при комбінованому введенні з сукцинатами цинку та міді в хронічному експерименті на щурах. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023 том. 23, випуск 4(84). С. 247-252.

233. Shatorna V.F., Lomyha L.L., Shevchenko O.S. The influence of cadmium chloride isolated administration and in combination with copper or zinc succinate on cardiogenesis. Світ біології та медицини. 2025, №1(91): 191-198.

234. Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. Морфологічні зміни будови серця вагітних самиць щурів при хронічному введенні хлориду кадмію ізольовано та у поєднанні з сукцинатами міді або цинку. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2025 №2(90): 180-185.

ДОДАТКИ

Додаток А

Акти впровадженнь

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Тернопільського національного медичного

університету імені І. Я. Горбачевського

Міністерства охорони здоров'я України,

д.мед.н., професор



Іван КЛІЩ

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** динаміка змін показників ембріотоксичності хлориду кадмію за умов корекції сукцинатами металів у хронічному експерименті на щурах.
2. **Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Дніпровський державний медичний університет (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044 Україна); аспірант кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології Ломига Лариса Леонідівна.
3. **Джерело інформації:**
 1. Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. Зміни показників ембріотоксичності хлориду кадмію в хронічному експерименті на щурах. Вісник проблем біології і медицини. Випуск 2 (169), 2023 р. С. 397-401.
 2. Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. Зміни показників ембріотоксичності хлориду кадмію при комбінованому введенні з сукцинатами цинку та міді в хронічному експерименті на щурах. Актуальні проблеми сучасної медицини. Том 23, Випуск 4 (84), 2023. - С. 247-252.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра медичної біології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.
5. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри медичної біології, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.
6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань здобувачів з питань впливу важких металів на перебіг вагітності, показники ембріонального розвитку, хід ембріогенезу та органогенез.
7. **Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри медичної біології, протокол № 23 від 23 березня 2024 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувачка кафедри медичної біології
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України
д.мед.н., професор

Лариса ФЕДОНЮК

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. проректора з науково-педагогічної роботи Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара

Наталія ГУК
« 03 » 2025 р.

АКТ

впровадження результатів науково-дослідної роботи
в освітній процес Дніпровського національного університету
імені Олеся Гончара

Результати науково-дослідної роботи «Аналіз показників ембріотоксичності хлориду кадмію та їх динаміка за умов корекції сукцинатами міді або цинку при хронічному впливі на самиць щурів під час вагітності» аспіранта кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології Ломиги Лариси Леонідівни Дніпровського державного медичного університету впроваджена в освітній процес кафедри загальної біології та водних біоресурсів та кафедри біохімії та фізіології біолого-екологічного факультету, а саме:

1) курси лекцій: «Основи токсикології», «Токсикологія лікарських засобів», «Молекулярні механізми міжклітинної комунікації», «Молекулярна біологія», «Цито-морфологічна біоіндикація», «Біологія індивідуального розвитку», «Порівняльна ембріологія»;

2) лабораторні практикуми: «Основи токсикології», «Токсикологія лікарських засобів», «Цито-морфологічна біоіндикація», «Порівняльна ембріологія»;

Завідувач навчального відділу



Ольга ВЕРБА

Декан біолого-екологічного факультету

Олена
СЕВЕРИНОВСЬКА

Завідувач кафедри загальної біології та водних біоресурсів



Тетяна ШАРАМОК

Завідувач кафедри біохімії та фізіології



Галина УШАКОВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з наукової роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
доктор медичних наук,
професор Вікторія СЕРПІЄНКО

« 06 » _____ 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозицій:** динаміка змін показників ембріональної смертності при хронічному впливі хлоридом кадмію та за умов корекції сукцинатами металів.
- 2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Дніпровський державний медичний університет (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044 Україна); аспірант кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології Ломига Лариса Леонідівна.
- 3. Джерело інформації:**
 1. 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. Полтава, 2023. №1(168). С.92-96.
 2. Changes in embryotoxicity indicators of cadmium chloride in a chronic experiment in rats / Shatorna V.F, Lomyha L.L. // Вісник проблем біології і медицини. Полтава, 2023. №2(169). С.397-401.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
- 5. Форма впровадження:** у навчальну та наукову роботу кафедри.
- 6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань здобувачів з питань впливу важких металів на показники ембріональної смертності за умов хронічного впливу важкими металами.
- 7. Зауваження та пропозиції.** Не вносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри гістології, цитології та ембріології, протокол № 10 від 2 січня 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри гістології, цитології
та ембріології Львівського
національного медичного університету
імені Данила Галицького, к.м.н., доцент



Ліона ЧЕЛПАНОВА

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор закладу вищої освіти
 з наукової роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського
 Міністерства охорони здоров'я України
 д. б. н., проф. Клич І. М.
 « 26 » грудня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** динаміка змін показників ембріотоксичності та рівню накопичення важких металів серцями самиць та ембріонами щурів при хронічному впливі хлоридом кадмію та за умов корекції сукцинатами металів.
2. **Установа розробника, автор:** Дніпровський державний медичний університет (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044 Україна); аспірант кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології Ломига Лариса Леонідівна.
3. **Джерела інформації:**
 1. Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. Зміни показників ембріотоксичності хлориду кадмію в хронічному експерименті на щурах. Вісник проблем біології і медицини. Полтава, 2023. №2(169). С.397-401.
 2. Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. Аналіз змін мікроелементного статусу серця щурів при хронічній інтоксикації кадмієм. Вісник проблем біології і медицини. Полтава, 2023. №4(171). С.107-116.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.
5. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри гістології та ембріології, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.
6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань здобувачів освіти з питань впливу кадмію на показники ембріональної смертності та накопичення кадмію у серцях вагітних самиць щурів та ембріонах при ізольованому введенні та за умов корекції сукцинатами металів у хронічному експерименті.
7. **Термін впровадження:** листопад-грудень 2024 року.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.
9. **Протокол засідання кафедри № 11 від 11 грудня 2024 р.**

Відповідальний за впровадження
 Завідувач кафедри гістології та ембріології
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 доктор біологічних наук, професор

Зоя НЕБЕСНА



ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Професор з наукової роботи Запорізького національного університету, доктор історичних наук, професор

Геннадій Васильчук

« 18 » 02 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** динаміка змін показників ембріотоксичності та рівню накопичення важких металів серцями самиць та ембріонами щурів при хронічному впливі на вагітних самиць хлоридом кадмію та за умов корекції сукцинатами металів.
2. **Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Дніпровський державний медичний університет (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044 Україна); аспірант кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології Ломига Лариса Леонідівна.
3. **Джерело інформації:**
 1. Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. Зміни показників ембріотоксичності хлориду кадмію при комбінованому введенні з сукцинатами цинку та міді в хронічному експерименті на щурах. Актуальні проблеми сучасної медицини. Полтава, 2023. Том 23, випуск 4(84) С.247-252.
 2. Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. Аналіз змін мікроелементного статусу серця щурів при хронічній інтоксикації кадмієм Вісник проблем біології і медицини. Полтава, 2023. №4(171). С.107-116.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини ЗНУ.
5. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.
6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань здобувачів з питань впливу важких металів на хід ембріогенезу, кардіогенезу та рівень накопичення кадмію організмом та ембріонами за умов хронічного впливу.
7. **Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини, протокол № 3 від 9 жовтня 2024 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри фізіології,
 імунології і біохімії з курсом цивільного
 захисту та медицини д.біол.н., професор

Оксана КУЩ

Додаток Б

Список публікацій, в яких оприлюднені основні наукові результати дисертації:

12. Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. «Вплив сполук кадмію на стан серцево-судинної системи (літературний огляд)». Вісник проблем біології і медицини. Полтава, 2022. Вип.2, том 1(164). С.84-88. (*Особистий внесок – аналіз наукової літератури, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті*). DOI: <http://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-79-88>
13. Shatorna V.F, Lomyha L.L. Changes in embryotoxicity indicators of cadmium chloride in a chronic experiment in rats. Вісник проблем біології і медицини. Полтава, 2023. №2(169). С.397-401. (*Особистий внесок – організація та проведення експериментальної частини, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті*) DOI: <https://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2023-2-169-397-401>
14. Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. Зміни показників ембріотоксичності хлориду кадмію при комбінованому введенні з сукцинатами цинку та міді в хронічному експерименті на щурах. Актуальні проблеми сучасної медицини, 2023 том. 23, випуск 4(84). С. 247-252. . (*Особистий внесок – організація та проведення експериментальної частини, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті*) DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.247>
15. Shatorna V.F, Lomyha L.L. Analysis of changes in the microelement status of the heart of rats during chronic cadmium intoxication. Вісник проблем біології і медицини. Полтава, 2023. №4(171). С.107-116. (*Особистий внесок – аналіз отриманих результатів, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті*) DOI: <https://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2023-4-171-107-116>

16. Shatorna V.F., Lomyha L.L., Shevchenko O.S. The influence of cadmium chloride isolated administration and in combination with copper or zinc succinate on cardiogenesis *Світ біології та медицини*. 2025, №1(91): 191-198. (*Особистий внесок – аналіз отриманих результатів, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті*) DOI [10.26724/2079-8334-2025-1-91-191-198](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2025-1-91-191-198).

17. Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. Морфологічні зміни будови серця вагітних самиць щурів при хронічному введенні хлориду кадмію ізольовано та у поєднанні з сукцинатами міді або цинку. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2025 №2(90): 180-185. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.2.180>

18. Пошук потенційних біоантагоністів ембріотоксичності кадмію в експерименті на щурах при хронічній інтоксикації / Кононова І.І., Стрижак О.В., Ломига Л.Л. // *Матеріали науково-практичної конференції «Theoretical and practical methods of science development» 27 лютого-01 березня 2023р.* – Мілан – С. 17-20.

19. Накопичення кадмію в ембріонах і серцях вагітних самиць щурів при ізольованому введенні та в комбінації з сукцинатами цинку або міді в хронічному експерименті / Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. // *Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні тенденції та перспективи розвитку науки, освіти, технологій і суспільства», 18 листопада 2023р.* – Кременчук – С.51-52.

20. Зміни показників емріональної смертності при ізольованому введенні та у комбінації з сукцинатами цинку та міді в хронічному експерименті на щурах / Шаторна В.Ф., Земляний О.А., Ломига Л.Л. // *Матеріали XII Міжнародної науково-практичної конференції «Youth, education and science through today's challenges» – 04-06 грудня 2023 р., Бордо, Франція* – С. 36-37.

21. Біоантагоністичні властивості цинку та міді відносно хлориду кадмію у хронічному експерименті на вагітних самицях щурів / Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. // *Матеріали науково-практичної конференції «Наука,*

освіта, технології та суспільство в XXI столітті: наукові ідеї та механізми реалізації», 30 січня 2024 р. – м. Полтава, С. 38-39.

22. Аналіз рівню накопичення кадмію та міді у серці щурів при ізольованому введенні хлориду кадмію та в комбінації з сукцинатом міді / Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. // Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії», 25-27 квітня 2024 р. – Запоріжжя, С. 77-78.

Додаток В

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Пошук потенційних біоантагоністів ембріотоксичності кадмію в експерименті на щурах при хронічній інтоксикації / Кононова І.І., Стрижак О.В., Ломига Л.Л. // Матеріали науково-практичної конференції «Theoretical and practical methods of science development» 27лютого-01березня 2023р. – Мілан – С. 17-20.

2. Накопичення кадмію в ембріонах і серцях вагітних самиць щурів при ізольованому введенні та в комбінації з сукцинатами цинку або міді в хронічному експерименті / Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. // Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні тенденції та перспективи розвитку науки, освіти, технологій і суспільства», 18 листопада 2023р. – Кременчук – С.51-52.

3. Зміни показників емріональної смертності при ізольованому введенні та у комбінації з сукцинатами цинку та міді в хронічному експерименті на щурах / Шаторна В.Ф., Земляний О.А., Ломига Л.Л. // Матеріали XII Міжнародної науково-практичної конференції «Youth, education and science through today's challenges» – 04-06 грудня 2023 р., Бордо, Франція – С. 36-37.

4. Біоантагоністичні властивості цинку та міді відносно хлориду кадмію у хронічному експерименті на вагітних самицях щурів / Шаторна

В.Ф., Ломига Л.Л. // Матеріали науково-практичної конференції «Наука, освіта, технології та суспільство в XXI столітті: наукові ідеї та механізми реалізації», 30 січня 2024 р. – м. Полтава, С. 38-39.

5. Аналіз рівню накопичення кадмію та міді у серці щурів при ізольованому введенні хлориду кадмію та в комбінації з сукцинатом міді / Шаторна В.Ф., Ломига Л.Л. // Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії», 25-27 квітня 2024 р. – Запоріжжя, С. 77-78.