

УДК: 611.12-076:611.013:616-092.9:669.018.674

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-5\(51\)-2995-3005](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-5(51)-2995-3005)

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

**Абдул-Огли Лариса Володимирівна** доктор медичних наук, професор кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, тел. (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-6942-2397>

**Земляний Олександр Анатолійович** кандидат біологічних наук, доцент кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, тел. (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-8604-5642>

**Стрижак Олег Володимирович** кандидат біологічних наук, викладач кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, тел. (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-8080-816X>

**Євсєвичева Владислава Тимурівна** здобувачка першого курсу «Медицина» Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, тел. (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-1665-9032>

## **ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ СУКЦИНАТІВ МІДІ ТА ЦИНКУ НА КАРДІОТОКСИЧНІСТЬ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ В ЕМБРІОГЕНЕЗІ ЩУРА**

**Анотація.** Серцево-судинні захворювання впродовж останніх років займають провідне місце як причина смерті у всьому світі. Аналогічна ситуація спостерігається і в Україні, де значна кількість смертей спричиняється саме серцево-судинними захворюваннями. Нажаль, це один з найвищих показників серед країн світу. Потенційно небезпечними для розвитку і функціонування серцево-судинної системи є підвищена кількість важких металів в довколишньому середовищі. Пошук можливих біантогоністів шкідливого впливу таких небезпечних поллютантів, як кадмій і свинець є досить перспективними та актуальними дослідженнями.

Метою дослідження було експериментальне визначення ступеню кардіотоксичності кадмію та свинцю при ізольованому введенні та в комбінації з сукцинатами металів у щурів. Експериментальні дослідження були проведені на вагітних самицях щурів лінії Wistar, яким щоденно впродовж всього періоду вагітності інтрагастрально вводили: розчин хлориду кадмію або ацетату свинцю (ізольоване введення) та формувалися групи комбінованого введення – важких металів з сукцинатами міді або цинку.

Результати експерименту виявили, що хлорид кадмію у дозі 2 мг/кг та ацетат свинцю у дозі 12 мг/кг при хронічному ізольованому введенні вагітній самиці сповільнюють розвиток серця ембріона впродовж раннього ембріогенезу, що відзначається зниженням товщини міокарду шлуночків, а на заключних стадіях ембріогенезу підвищують товщину міокарду камер серця в порівнянні до контролю. А комбіноване введення хлориду кадмію/ацетату свинцю з сукцинатом міді/сукцинатом цинку відновлювало показники товщини міокарду камер серця в бік до контрольних. Таким чином визначалась модифікуюча сукцинату міді та цинку на кардіотоксичну дію хлориду кадмію та ацетату свинцю при їх одночасному надходженні в організм дослідних тварин в зазначених дозах та способі введення, тобто ці елементи можуть розглядатися як нові біоантогоністи кадмію.

**Ключові слова:** серце, кардіогенез, міокард, вплив, важкі метали, кадмій, свинець, сукцинат цинку, сукцинат міді, експеримент, щури.

**Nefyodova Olena Oleksandrivna** doctor of medical sciences, professor, head of the department of anatomy, clinical anatomy and operative surgery, Dnipro state medical university, Dnipro, tel. (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-1665-9032>

**Abdul-Ogly Larisa Volodymyrivna** doctor of medical sciences, professor of the department of anatomy, clinical anatomy and operative surgery, Dnipro state medical university, Dnipro, tel. (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-6942-2397AB>

**Zemlyany Oleksandr Anatoliyovych** candidate of biological sciences, associate professor of the department of medical biology, pharmacognosy, botany and histology Dnipro state medical university, Dnipro, tel. (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-8604-5642>

**Stryzhak Oleh Volodymyrovych** candidate of biological sciences, lecturer of the department of medical biology, pharmacognosy, botany and histology Dnipro state medical university, Dnipro, tel. (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-8080-816X>

**Evseevycheva Vladyslava Timurivna** first-year student of "medicine"  
Dnipro state medical university, Dnipro, tel. (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-1665-9032>

## EXPERIMENTAL DETERMINATION OF THE INFLUENCE OF COPPER AND ZINC SUCCINATES ON HEAVY METALS CARDIOTOXICITY IN RAT EMBRYOGENESIS

**Abstract.** Cardiovascular diseases have been the leading cause of death in the world in recent years. A similar situation is observed in Ukraine, where a significant number of deaths are caused by cardiovascular diseases. Unfortunately, this is one of the highest rates among countries in the world. Potentially dangerous for the development and functioning of the cardiovascular system is the increased amount of heavy metals in the environment. The search for possible bioantagonists of the harmful effects of such dangerous pollutants as cadmium and lead is quite promising and relevant research.

The purpose of the study was to experimental determination of the degree of cardiotoxicity of cadmium and lead with isolated administration and in combination with metals in rats. Experimental studies were conducted on the pregnant females of rats of Wistar, which was intragastrally administered daily: a solution of cadmium chloride or acetate of lead (isolated administration) and formed groups of combined introduction - heavy metals with copper or zinc.

The results of the experiment found that cadmium chloride at a dose of 2 mg/kg and lead acetate at a dose of 12 mg/kg in chronic isolated administration of a pregnant female slow down the development of the heart of the embryo during early embryogenesis, which is characterized hearts compared to control. And the combined administration of cadmium/lead acetate with copper/succinate zinc resumed the performance of the thickness of the myocardium of chambers of the heart to the control. Thus, the modifying succinate copper and zinc on the cardiotoxic effect of cadmium chloride and lead acetate at simultaneous entry into the body of experimental animals in these doses and the method of administration, ie these elements can be considered as new bio -lanticonists of cadmium.

**Keywords:** heart, cardiogenesis, myocardium, influence, heavy metals, cadmium, lead, zinc succinate, copper succinate, experiment, rats.

**Постановка проблеми.** Захворювання серцево-судинної системи та серця впродовж останніх років займають провідне місце як причина смерті у всьому світі і перше місце серед усіх причин смерті [1], третє місце в державах Європи, де частка смертей від серцево-судинних захворювань складає 42,5% щорічно[2]. В Україні статистика також невтішна – 64,3% смертей спричиняється саме серцево-судинними захворюваннями і це один з найвищих показників серед країн світу [3]. В останні десятиліття базові клінічні,

морфологічні, експериментальні біологічні та статистичні дослідження визначили серед причин, що викликають серцево-судинні захворювання, вікову складову, спадковість, стать, шкідливі звички (паління та надмірне вживання алкоголю), стрес, харчування, гіподинамія, ожиріння, цукровий діабет та забруднення навколишнього середовища. Є дослідження, які доводять, що підвищена кількість важких металів в повітрі і довколишньому середовищі є потенційно небезпечними для розвитку і функціонування серцево-судинної системи [4].

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Незважаючи на вагому кількість морфологічних робіт, які активно вивчають вплив важких металів на пренатальний розвиток, залишається низка невирішених питань щодо розуміння змін основних морфогенетичних подій розвитку ембріона та кардіогенезу. Проте вплив солей кадмію або свинцю на розвиток ембріона та органогенез є малодослідженою галуззю як в експериментальній морфології так і в медицині. У ряді досліджень [5] встановлено, що при тривалому підвищеному надходженні в організм потенційно токсичних елементів (сурми, свинцю, ртуті, кадмію) спостерігається зміна роботи серцево-судинної системи з вираженою кардіотоксичною дією важких металів [6, 7]. Сучасними дослідженнями доведено, що такі важкі метали як кадмій і свинець мають також провокуючу дію на ймовірність розвитку загрози переривання вагітності, тоді як солі есенціальних мікроелементів при одночасному надходженні в організм мають превентивну дію щодо появи даної патології у вагітних жінок та в експериментальних роботах [8].

Для пошуку нових можливих біантогоністів шкідливого впливу кадмію і свинцю досить перспективними є біотехнологічні препарати, до складу яких включають мікроелементи, котрі за результатами сучасних досліджень учених, виконують низку життєво важливих функцій в організмі, є екологічно безпечними та не мають негативного впливу на здоров'я і морфофункціональний статус серцево-судинної системи тварин [7, 8]. Доведено, що органічні солі лимонної або бурштинової кислот беруть участь у транспортуванні кисню до тканин, попереджуючи розвиток гіпоксії на тканинному рівні, зокрема, результати досліджень вказують на стимулюючий вплив цитратів церію та германію, отриманих методом нанотехнології, на імунобіологічну реактивність організму самиць щурів і їх репродуктивну і детоксикаційну функцію [8, 9].

Таким чином, актуальним напрямком морфологічних експериментальних досліджень є виявлення спектру порушень кардіогенезу при хронічному впливі солями кадмію або свинцю на вагітну самицю та за умов компенсації сукцинатами і цитратами біогенних металів.

**Мета дослідження** – визначити хронічний вплив хлориду кадмію та ацетату свинцю на ранній гісто- та морфогенез серця ембріонів щурів при ізольованому введенні та в поєднанні з сукцинатами есенціальних мікроелементів.



**Матеріали і методи дослідження.** Експериментальні дослідження були проведені на самицях щурів лінії Wistar (розплідник «Далі», м. Київ). Для моделювання впливу і токсичної дії експозиції солями кадмію та свинцю впродовж всієї вагітності самицям щурів лінії Wistar щодня ентерально вводили розчини досліджуваних речовин. Окрім контрольної групи формувались групи ізольованого введення важких металів: група №2 - ізольованого введення розчину кадмію хлориду у дозі 2,0 мг/кг; група № 3 – ізольованого введення розчин ацетату свинцю в дозі 12,0 мг/кг. Групи комбінованого введення отримували розчин кадмію хлориду у дозі 2,0 мг/кг та розчин сукцинату цинку в дозі 5 мг/кг (4група); 5 група – комбінованого введення розчину кадмію хлориду у дозі 2,0 мг/кг та сукцинату міді 0,1мг/кг, 6 група – щури, яким вводили розчин ацетату свинцю в дозі 12,0 мг/кг в комбінації з розчином сукцинату цинку в дозі 5 мг/кг; група №7 введення розчину ацетату свинцю в дозі 12,0 мг/кг в комбінації з розчином сукцинату міді в дозі 0,1 мг/кг. Зазначені дози відповідають 1/20 від LD-50 токсикантів і є тотожними.

Відповідно до умов і вимог проведення ембріональних експериментів ми забезпечили повноцінний харчовий раціон, воду для пиття і ретельний догляд самицям; введення розчинів металів (зондуванням) проводили з першого дня вагітності щоденно в один і той же час доби (з 10 до 12 години). Про можливу негативну дію досліджуваних речовин на ембріональний розвиток серця визначали за результатами гістологічних і морфометричних даних на 13-й та 20-й добі ембріогенезу.

Цілих ембріонів 13-тої доби ембріогенезу та серця ембріонів 20-ї доби фіксували у розчині 10%-ного нейтрального формаліну, зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації, просочували хлороформом та заливали у парапласт для подальших гістологічних досліджень. Для отримання цифрових зображень з подальшим обчисленням розмірів структур ембріонального серця використовувалася камера для світлової мікроскопії ZEISS AxioCam ERc 5s з адаптером P95-C 1/2" 0,5x, приєднана до мікроскопу Primo Star компанії ZEISS. Відповідно до задач експерименту спостерігались, описувались та вимірювались основні анатомо-морфологічні показники кардіогенезу на 13-ту добу, а саме – товщина міокарду шлуночків, передсердь і трабекул, їх компактність, наявність кардіогелю тощо; на 20-ту добу експерименту – товщина міокарду середньої частини шлуночків, товщина міокарду передсердь, для обчислення кардіофетального індексу (%),  $M \pm m$  вимірювались вагові показники ембріона в цілому (мг),  $M \pm m$ ; вагові показники ізольованого серця ембріона (мг),  $M \pm m$ , який розраховувався за формулою:  $KFI = \frac{m}{M} * 100\%$ , де KFI – кардіофетальний індекс,  $m$  – маса серця ембріону (мг),  $M$  – маса ембріона щура (мг).

Статистичний аналіз проводився за загальноприйнятими методиками з використанням ліцензійних програм статистичного аналізу Statistica v.6.1

(StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA) та Microsoft Excel. Оцінку статистично значущих відмінностей між середніми величинами в експериментальних групах проводили за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA. Відмінності між групами вважалися достовірними при значенні  $p < 0,05$ .

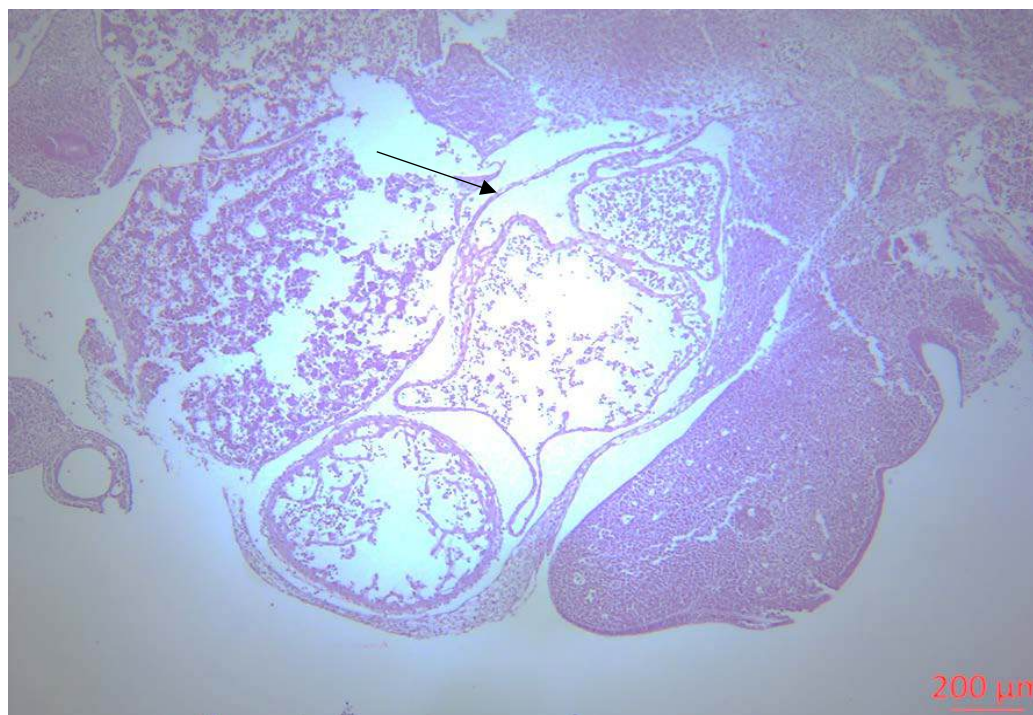
Дослідження на тваринах проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), які узгоджуються з Європейською конвенцією про захист експериментальних тварин (Страсбург, 1985).

**Виклад основного матеріалу.** У нашому експерименті всі самиці вижили, впродовж всього експерименту вони зберігали активність, добре споживали їжу, хутро було блискучим та чистим. На 13-ту добу оперативно вилучалась перша частина вагітних самиць, ембріони вилучались з матки, уважно оглядались, визначалась відповідність стадії розвитку до терміну вагітності за класичними міжнародними критеріями Hamburger end Hamilton (НН). На даному етапі дослідження вивчались морфологічні зміни в будові раннього ембріонального серця під впливом досліджуваних чинників.

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. Досить складні топографічні та гістологічні перебудови ембріональної серцевої трубки обумовлюють високий рівень вразливості та афективності кардіогенезу до впливу негативних факторів. Доведено, що важкі метали, навіть у невеликих концентраціях, здатні долати плацентарний бар'єр, накопичуватись у тканинах та органах не тільки материнського організму, а і ембріону, спричиняти тканинну гіпоксію та мати віддалений вплив на постнатальний розвиток.

Серце та печінка, як структури пов'язані з кровотворенням та кровообігом закладаються на самих ранніх етапах ембріогенезу і утворюють добре помітний ззовні у ембріона серцево-печінковий горб. На 13-й добі ембріогенезу щура, що відповідає 16-й стадії розвитку за НН, в нормі спостерігається сформоване чотирикамерне серце, закладка якого відбувається під закладкою язика (рис. 1). На 13-ту добу ембріонального розвитку ембріон не має шийного відділу і топографічно закладки таких органів як язик, серце та печінка пов'язані між собою.

В цей період розвитку вже визначаються на гістологічному рівні відмінності в будові стінок камер серця, а саме: в первинних шлуночках товщина міокарду значно перевищує показник товщини передсердь, визначаються первинні трабекули, відбувається закладка передсердно-шлуночкових клапанів, формується діафрагма. Шлуночок розташовано вентрально по відношенню до передсердя, осердя не сформовано, визначається закладка діафрагми у вигляді поперечної перетинки.



*Рис.1. Мікрофотографія фіксованого препарату серцево-печінкового горба ембріона щура контрольної групи на 13-ту добу експерименту. Зб. 4x10. А – ембріональне передсердя, В – ембріональний шлуночок, С – печінка, D – закладка язика, E – 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  $13,48 \pm 0,40$  мкм, що статистично значуще відрізнялось від цього ж показника у групі контролю, середня товщина міокарду в якій складала  $21,54 \pm 1,07$  мкм. В той же час в групі ізольованого введення ацетату свинцю даний показник дорівнював  $18,32 \pm 1,06$  мкм. Таким чином, на 13-тій добі ембріонального розвитку щура ізольоване введення хлориду кадмію або ацетату свинцю визначались різноспрямовані зміни в міокарді серця ембріонів.

Не зважаючи на потрапляння такої ж дози важких металів як і при ізольованому введенні, у групах комбінованого введення хлориду кадмію у поєднанні з сукцинатом цинку або міді відзначалось товщина міокарду шлуночків становила: у групі хлориду кадмію в поєднанні з сукцинатом цинку -  $20,71 \pm 1,08$  мкм та  $23,56 \pm 1,27$  мкм у групі хлориду кадмію в поєднанні з сукцинатом міді. Ці показники мали статистично значущі відмінності у порівнянні з групою ізольованого введення хлориду кадмію. Статистичне порівняння отриманих даних з показниками контрольної групи показало наступне: середнє значення товщини міокарду шлуночка у групі комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді достовірно вище ( $p \geq 0,05$ ), 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. У групах комбінованого введення розчину ацетату свинцю в дозі 2,0 мг/кг в комбінації з розчином сукцинату цинку (5 мг/кг) та в групі введення свинцю з розчином сукцинату міді (0,1 мг/кг) отримані наступні результати. При поєднанні ацетату свинцю з сукцинатом цинку товщина міокарду шлуночку ембріона  $19,21 \pm 2,43$  мкм та  $18,56 \pm 1,56$  мкм у групі поєднання з сукцинатом міді. Отримані результати демонструють відновлення товщини міокарду шлуночків у бік до контрольних значень при комбінованому дослідженні впливу важких металів з сукцинатами біометалів в експерименті на вагітних самиць щурів. Таким чином, на 13-тій добі експерименту опосередкований ізольований вплив хлориду кадмію або ацетату свинцю призводив до витончення товщини міокарду шлуночків серця ембріонів, до затримки кардіогенезу, що свідчить про кардіотоксичність важких металів. А комбіноване введення сукцинатів міді та цинку з кадмієм або свинцем відновлювало досліджувані параметри серця. Тобто, сукцинат цинку та сукцинат міді мають модифікуючий вплив на кардіотоксичність хлориду кадмію та ацетату свинцю в зазначених дозах та способі введення в експерименті на щурах.

Наступним терміном дослідження морфогенезу серця в експерименті визначена 20-та доба ембріогенезу, тобто наприкінці пренатального розвитку. В цей період дослідження в серці чітко визначались правий та лівий шлуночок і передсердя, що дозволило обрахувати їх середні показники товщини камер серця окремо. На 20-й добі ембріогенезу 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. При ізольованому впливі ацетатом свинцю товщина міокарда становила  $349,51 \pm 4,52$  мкм, але спостерігалось у 56,3% розширення міокардіальних інтрамуральних судин з високим рівнем кровонаповнення.

У групі комбінованого введення хлориду кадмію у поєднанні з сукцинатом міді ми спостерігали статистично значуще 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. В групі ізольованого введення ацетату свинцю товщина міокарда лівого шлуночка складала  $344,87 \pm 4,79$  мкм, що було достовірно вищим за контрольні дані. В групах комбінованого введення свинцю з сукцинатами міді ( $328,18 \pm 8,42$  мкм) або цинку ( $323,54 \pm 7,59$  мкм) досліджуваний показник наближався до контрольних даних. При поєднанні ацетату свинцю з сукцинатом цинку товщина міокарду шлуночку ембріона на 20-ту добу становила  $319,78 \pm 4,47$  мкм та  $338,49 \pm 7,72$  мкм у



групі поєднання з сукцинатом міді. Отримані результати також демонструють відновлення серцевої стінки шлуночків у бік до контрольних значень при комбінованому дослідженні впливу важких металів з сукцинатами біометалів в експерименті на вагітних самицях щурів.

**Обговорення результатів дослідження.** Отримані в ході експерименту результати визначають загальну тенденцію щодо кардіотоксичної дії хлориду кадмію та ацетату свинцю впродовж ембріогенезу дослідних тварин, що вже відображалось у ряді публікацій [8, 9, 10]. Було підтверджено, що хлорид кадмію та ацетат свинцю по різному впливають на розвиток серця ембріонів впродовж всього пренатального періоду при хронічному інтрагастеральному введенні вагітним самицям щурів: зумовлюють уповільнення розвитку міокарду протягом раннього ембріогенезу, а також гіпертрофію стінок ембріонального серця на завершальній стадії розвитку. Це свідчить про значну гіпоксичну дію кадмію та свинцю та наявність компенсаторних механізмів при кардіогенезі.

Комбіноване введення хлориду кадмію/ацетату свинцю з сукцинатами міді або цинку вказувало на біоантагоністичний характер взаємодії важких металів з солями цинку та міді. Отримані дані дають змогу розглядати сукцинати міді та цинку як нові потенційні біоантагоністи солей важких металів, які мають виражений модифікуючий вплив на токсичність важких металів в зазначеній дозі та способі введення в експерименті на щурах.

**Висновки.** Отримані нами експериментальні результати дозволяють зробити наступні висновки та узагальнення:

1. Хлорид кадмію у дозі 2 мг/кг та ацетат свинцю у дозі 12 мг/кг при хронічному ізольованому введенні вагітній самиці сповільнюють розвиток серця ембріона впродовж раннього ембріогенезу, що відзначається зниженням товщини міокарду шлуночків, а на заключних стадіях ембріогенезу підвищують товщину міокарду камер серця в порівнянні до контролю.

2. Комбіноване введення хлориду кадмію/ацетату свинцю з сукцинатом міді/сукцинатом цинку на 13-ту добу експерименту відновлювало показники товщини міокарду камер серця в бік до контрольних. На 20-ту добу кардіогенезу визначалась більш виразна модифікуюча дія сукцинату цинку на формування міокарду шлуночків серця щура, що довело модифікуючий вплив сукцинату міді та цинку на кардіотоксичну дію хлориду кадмію та ацетату свинцю як у ранньому так і пізньому ембріогенезі при їх одночасному надходженні в організм дослідних тварин в зазначених дозах та способі введення.

**Перспективи подальших розробок у даному напрямку.** На наш погляд, перспективними є дослідження з визначення рівню накопичення кадмію/свинцю ембріонами різних груп та імуногістохімічні дослідження базових гістогенетичних процесів в серці ембріона і їх зміни впродовж ембріонального розвитку.

### *Література*

1. World Health Organization <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. World Health Organization <https://www.who.int/europe/news/item/15-05-2024-cardiovascular-diseases-kill-10-000-people-in-the-who-european-region-every-day--with-men-dying-more-frequently-than-women>
3. Центр громадського здоров'я МОЗ України <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya-golovna-prichina-smerti-ukrainciv-visnovki-z-doslidzhennya>
4. Fine LJ, Joubert B, Nadadur S. Stimulating intervention research to reduce cardiopulmonary impacts of particulate matter in air pollution among high-risk populations. 2020, October 5. <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-HL-20-788.html>
5. Azarov OI, Nefodova OO, Halperin OI, Solomenko MV, Zhitniy MI, Kononova II, Frolova GM. Effect of metal citrates on indicators of the embryotoxicity of cadmium salts in rats with combined introduction. *Svit medytsyny ta biolohiyi* 2021;1(75):176-181. DOI 10.26724/2079-8334-2021-1-75-176-181
6. Shatorna VF, Lomyha LL. Changes in embryotoxicity indicators of cadmium chloride in a chronic experiment on rats. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2023; 2 (169): 397–401. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-2-169-397-401
7. 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. DOI 10.26724/2079-8334-2025-1-91-191-198
8. Шаторна В.Ф., Нефьодова О.О., Гарець В.І. Експериментальне визначення комбінованого впливу ацетату свинцю та цитрату срібла на кардіогенез щурів. *Актуальні проблеми сучасної медицини*, 2016; 16, V 4(56):294-298. [in Ukrainian]
9. Нефьодова О.О., Гальперін О.І., Шаторна В.Ф., Шевченко І.В., Демиденко Ю.В., Прідіус І.О., Мясоїд Ю.П. Експериментальне визначення накопичення в серці ембріонів солей кадмію та їх вплив на кардіогенез. *Медичні перспективи*, 2020;25(3):8-16. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214628> [in Ukrainian].
10. Nefodova O, Zadesenets I, Shevchenko O. The effect of cadmium salts on the development of vessels and atrioventricular valves of rat heart under the conditions of zinc citrate correction. *Modern Science – Moderni věda* 2020;2:116-123.

### *References:*

1. World Health Organization <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [in English].
2. World Health Organization <https://www.who.int/europe/news/item/15-05-2024-cardiovascular-diseases-kill-10-000-people-in-the-who-european-region-every-day--with-men-dying-more-frequently-than-women> [in English].
3. Tsentr hromads'koho zdorov'ya MOZ Ukrayiny [Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine] <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya-golovna-prichina-smerti-ukrainciv-visnovki-z-doslidzhennya> [in Ukrainian]
4. Fine LJ, Joubert B, Nadadur S. Stimulating intervention research to reduce cardiopulmonary impacts of particulate matter in air pollution among high-risk populations. 2020, October 5. <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-HL-20-788.html> [in English].
5. Azarov OI, Nefodova OO, Halperin OI, Solomenko MV, Zhitniy MI, Kononova II, Frolova GM. Effect of metal citrates on indicators of the embryotoxicity of cadmium salts in rats with combined introduction. *Svit medytsyny ta biolohiyi* 2021;1(75):176-181. DOI 10.26724/2079-8334-2021-1-75-176-181 [in English].
6. Shatorna VF, Lomyha LL. Changes in embryotoxicity indicators of cadmium chloride in a chronic experiment on rats. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2023; 2 (169): 397–401. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-2-169-397-401 [in English].

7. 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. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2025, №1(91): 191-198. DOI 10.26724/2079-8334-2025-1-91-191-198 [in English].

8. Shatorna VF, Nef'odova OO, Harets' VI. Eksperymental'ne vyznachennya kombinovanoho vplyvu atsetatu svyntsyu ta tsytratu sribla na kardiohenez shchuriv. [Experimental determination of the combined effect of lead acetate and silver citrate on rat cardiogenesis] *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny.- Current problems of modern medicine* 2016; 16, V 4(56):294-298. [in Ukrainian]

9. Nef'odova OO, Hal'perin OI, Shatorna VF, Shevchenko IV, Demidenko YUV, Prydyus IO, Myasoyid YUP. Eksperymental'ne vyznachennya nakopychennya v sertsii embrioniv soley kadmiyu ta yikh vplyvu na kardiohenez shchura. [Experimental determination of the accumulation of cadmium salts in the heart of embryos and their effect on rat cardiogenesis] *Medychni perspektyvy.- Medical perspectives*. 2020;25(3):8-16. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214628> [in Ukrainian].

10. Nefodova O, Zadesenets I, Shevchenko O. The effect of cadmium salts on the development of vessels and atrioventricular valves of rat heart under the conditions of zinc citrate correction. *Modern Science – Moderni věda* 2020;2:116-123. [in English].