

structures remained largely unaffected. In the brain, single foci of pyknotic neurons with intense staining were observed, along with stasis in small capillaries. Parenchymal compactness was preserved, and no signs of edema were detected.

Conclusion. In experimental rats exposed to suspended ultrafine particles over a 12-week period, sclerotic, dystrophic, discirculatory, and inflammatory changes were observed in the internal organs. These alterations were most pronounced in the lung tissue, spleen, and liver parenchyma, and to a lesser extent in the myocardium, kidneys, and brain. The pathomorphological changes identified in these organs indicate a clear toxic effect of ultrafine particles generated during the metal smelting process.

DOI 10.31718/2077–1096.25.2.180

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

Шаторна В. Ф., Ломиза Л. Л.

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ БУДОВИ СЕРЦЯ ВАГІТНИХ САМИЦЬ ЩУРІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ВВЕДЕННІ ХЛОРИДУ КАДМІЮ ІЗОЛЬОВАНО ТА У ПОЄДНАННІ З СУКЦИНАТАМИ МІДІ АБО ЦИНКУ

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро

Забруднення навколишнього середовища важкими металами, зокрема кадмієм, залишається актуальною проблемою сьогодення, особливо у промислових регіонах. Водночас, досліджень щодо впливу кадмію на стан серця під час вагітності та хід ембріогенезу, а також взаємодії кадмію з есенціальними елементами, й досі недостатньо для чіткого розуміння антагоністичних властивостей іонів двовалентних металів. У нашому експерименті ми досліджували вплив хлориду кадмію при ізолюваному введенні та у поєднанні з сукцинатом міді або цинку на стан серця вагітних самиць щурів на 13-ту та 20-ту добу гестації для встановлення ступеню кардіотоксичної дії хлориду кадмію та антагоністичних властивостей сукцинату міді та цинку при хронічному введенні. Мета дослідження. Визначити морфологічні зміни у будові серця вагітних самиць щурів при хронічному введенні хлориду кадмію ізолювано та у поєднанні з сукцинатами міді або цинку. Матеріали і методи. 64 самиці були розділені на 4 експериментальні групи: контрольна, ізолюваного введення хлориду кадмію у дозі 2 мг/кг, 2 групи комбінованого введення хлориду кадмію у дозі 2 мг/кг та сукцинату цинку у дозі 5 мг/кг або сукцинату міді у дозі 0,1 мг/кг. Під час оперативного забою серця вилучались, фіксувались та заливались у парапласт для гістологічних досліджень. На гістологічних зрізах нами вимірювались товщина міокарда у середній частині шлуночків та передсердь, а також товщина міжшлуночкової перегородки. Результати дослідження. У групі ізолюваного введення хлориду кадмію спостерігалось зниження середніх показників товщини міокарда шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця на обох термінах вагітності, тоді як у групі комбінованого введення хлориду кадмію із сукцинатом цинку середні дані товщини міокарду шлуночків та міжшлуночкової перегородки мали тенденцію до відновлення у бік контрольних показників. Водночас, у групі комбінованого введення неочікувано спостерігалось суттєве зниження середніх показників товщини міокарду шлуночків та міжшлуночкової перегородки не тільки відносно контрольної групи, а й до групи ізолюваного введення і були найнижчими серед усіх експериментальних груп. Висновки. Таким чином, хлорид кадмію у дозі 2 мг/кг має виражену токсичну дію на стан серця вагітних самиць при хронічному введенні. Одночасний вплив хлориду кадмію з сукцинатом міді також вказує на значну інтоксикацію серцевого м'язу самиці щура, оскільки підсилює тенденцію до зниження середніх показників товщини міокарду шлуночків та міжшлуночкової перегородки, тоді як при комбінованому введенні хлориду кадмію з сукцинатом цинку ми спостерігали відновлення середніх показників товщини міокарда вказаних структур серця у бік контрольних, тобто сукцинат цинку має виражені біоантагоністичні властивості щодо кардіотоксичності хлориду кадмію під час хронічного експерименту на вагітних самицях щурів.

Ключові слова: серце, міокард, кадмій, цинк, мідь, щури, експеримент.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Експериментальне дослідження виконано у рамках науково-дослідної роботи кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології ДДМУ «Біологічні основи морфогенезу органів та тканин під впливом мікроелементів та ультрамікроелементів в експерименті» (№ державної реєстрації 0118U006635).

Вступ

Одним з найпоширеніших важких металів, який міститься в усіх частинах навколишнього середовища Дніпропетровщини, включаючи ґрунт, воду, повітря та продукти харчування, є кадмій (Cd). Їжа є основним джерелом надхо-

дження кадмію в організм людини, оскільки рослини легко поглинають кадмій з ґрунту, який здатний до накопичення у різних продуктах харчування рослинного походження. По трофічних ланцюгах кадмій потрапляє в організм людини та розподіляється у різних тканинах і органах. Зростаюча кількість даних свідчить про тісний

зв'язок між впливом кадмію на організм людини та серцево-судинними захворюваннями [1], такими як серцева недостатність [2], вроджені вади серця [3], гіпертонія [4] та ішемічна хвороба серця [5].

Вважається, що кадмій має шкідливий вплив як на міокардіальні, так і на судинні ендотеліальні клітини через різні механізми, а також сприяє розвитку супутніх захворювань, які часто пов'язані з виникненням та загостренням серцево-судинних захворювань (ССЗ). Точний механізм надходження кадмію в кардіоміоцити та ендотеліальні клітини все ще досліджується: ймовірно, кадмій має особливу спорідненість до ендотеліальних клітин [6]. Вважається, що пошкодження судинного ендотелію, викликане кадмієм, сприяє розвитку серцево-судинних захворювань шляхом підвищення його проникності для імунних клітин і ліпідів, а також вивільнення запальних цитокінів, які сприяють утворенню атероматозних бляшок і атеросклерозу. У деяких дослідженнях кадмій також пов'язують із захворюваннями периферичних артерій [7], оскільки він накопичується в стінках артерій та атеросклеротичних бляшках, досягаючи рівнів, які мають проатеросклеротичний вплив, і з часом може сприяти розриву та ерозії бляшки внаслідок ендотеліального апоптозу [8, 9].

Зростає кількість досліджень, присвячених здатності кадмію до прямої кардіотоксичності. Відомо, що кадмій збільшує оксидативний стрес, знижує експресію Са-АТФази у саркоплазматичному/ендоплазматичному ретикулумі та знижує рівень фосфорильованого фосфоламбану, що призводить до пригнічення систолічної функції лівого шлуночка у самців мишей [10], та викликає накопичення ліпідів у кардіоміоцитах щурів, знижуючи їх ефективність [11].

Повідомляється, що кадмій викликає кардіотоксичність у дозах та умовах впливу, які не спричиняють вплив на нирки чи печінку. Більшість кадмію потрапляє у кардіоміоцити через транспортні канали для кальцію, цинку та міді, і таким чином заміщає ці елементи у метаболічних процесах серцевої тканини. [12]. Гістопатологічні дослідження серця щурів показали, що навіть незначні дози кадмію при хронічному впливі на самців щурів викликають серцевий фіброз вже за 4 тижні [13]. Водночас, досліджень щодо хронічного впливу кадмію на стан серця вагітних самиць дослідних тварин вкрай мало, тому вивчення кардіотоксичності кадмію під час вагітності та пошук потенційних антагоністів кадмію серед есенціальних елементів є досить актуальним.

Мета дослідження

Визначити морфологічні зміни у будові серця вагітних самиць щурів при хронічному введенні хлориду кадмію ізольовано та у поєднанні з сукцинатами міді або цинку.

Об'єкт і методи дослідження

Дослідження виконувалось на 64 сертифікованих молодих самицях щурів (2,5-3 місяці) лінії Wistar вагою 150-180 г., яких отримували з розплідника «Далі 2001» (м. Київ). Дослідження виконувались у відповідності до принципів Хельсінкської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (2000р.), Конвенції Ради Європи у правах людини та біомедицини (1997р.), «Загальним етичним принципам експериментів над тваринами», що затверджені І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001р.) згідно з положеннями «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших навчальних цілях» (Страсбург, 18.03.1986р.).

Моделювання впливу хлоридом кадмію та розчинами сукцинатів на організм самиці проводили з першого дня і впродовж всієї вагітності. Усі вагітні самиці були розділені на 4 групи: I – контроль; II – ізольоване введення розчину кадмію хлориду у дозі 2,0 мг/кг; III – комбіноване введення розчину кадмію хлориду у дозі 2,0 мг/кг та розчину сукцинату цинку в дозі 5 мг/кг; IV – комбіноване введення розчину кадмію хлориду у дозі 2,0 мг/кг та сукцинату міді 0,1 мг/кг, по 16 самиць в кожній групі. Оперативний забій та забір матеріалу відбувався на 13-ту та 20-ту добу ембріогенезу під тіопенталовим наркозом відповідно до етичних норм поводження з лабораторними тваринами, серця вилучались та фіксувались у 10% розчині нейтрального формаліну для подальшої заливки у парафін та виготовлення гістологічних препаратів.

Для отримання цифрових зображень з подальшим вимірюванням розмірів структур 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.

Статистичне опрацювання та аналіз результатів виконані за загальноприйнятими методиками з використанням ліцензійних програм статистичного аналізу Statistica v.6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA) та Microsoft Excel. Оцінку вірогідності статистичних досліджень проводили за допомогою дисперсійного аналізу, попарні порівняння проводились з використанням критерію Краскела-Уолліса. Відмінності між групами вважалися достовірними при значенні $p < 0,05$. Результати представлені у вигляді середнього арифметичного ($M \pm m$).

Результати дослідження

В експерименті всі самиці вижили, добре споживали їжу, були активними. Під час оперативного забою вилучені серця самиць візуально оглядалися, зважувались для протоколу, підлягали фіксації. 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.

На гістологічних зразках вимірювались товщина компактного міокарда горизонтального зрізу серця вагітних самиць щурів по середній частині окремих камер та міжшлуночкової перегородці і передсердь.

Порівняння середніх показників товщини компактного міокарда правого шлуночка вагітних самиць на 13-ту добу експерименту відображало 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 $668,82 \pm 12,7$ мкм, тоді як у групі контролю цей показник складав $784,73 \pm 38,18$ мкм. 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.

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 – $737,2 \pm 61,58$ мкм.

Обчислення товщини міокарда лівого шлуночка також вказували на модифікуючий вплив досліджуваних важких металів, 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 $1306,7 \pm 24,01$ 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 усіх експериментальних груп, який складав $1145,95 \pm 21,87$ 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. 1).

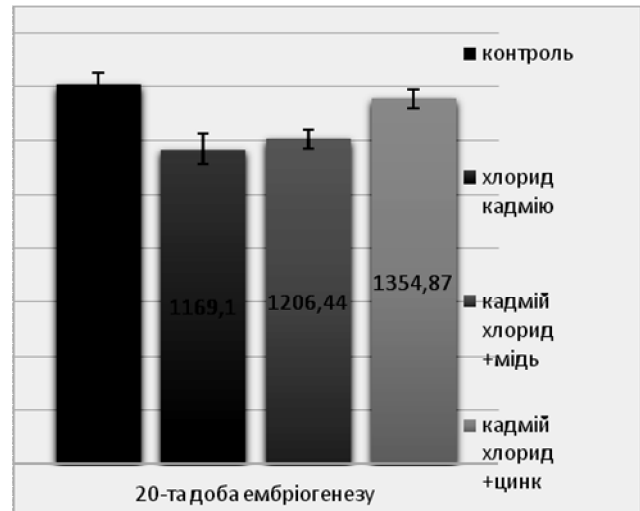
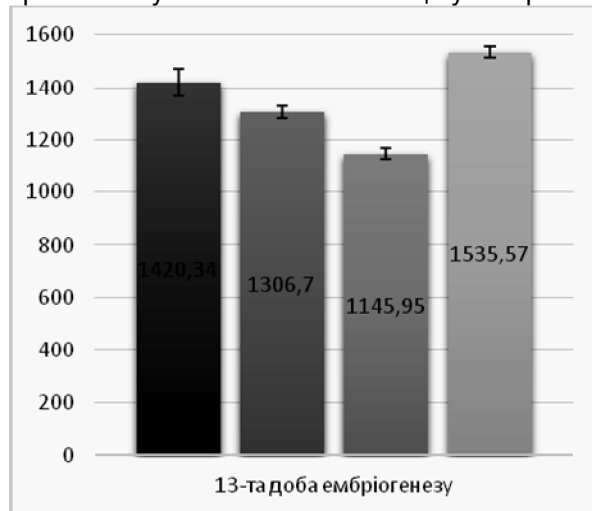


Рис. 1. Середня товщина (мкм) компактного міокарда лівого шлуночка вагітних самиць усіх експериментальних груп на 13-ту добу експерименту ($M \pm m$).

Окрім обчислення товщини компактного міокарду шлуночків, ми також вимірювали товщину міжшлуночкової перегородки. 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.

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 ізольованого 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 ізольованого введення хлориду кадмію та значно вище за групу комбінованого введення хлориду кадмію у поєднанні з сукцинатом міді.

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 міокарда передсердь у групі введення хлориду кадмію із сукцинатом міді – $181,54 \pm 8,87$ мкм та із сукцинатом цинку – $206,57 \pm 11,41$ мкм.

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.

Таким чином, експериментальні дослідження довели, що як ізольований хронічний вплив кадмію хлориду, так і комбіноване введення кадмію з сукцинатом міді, провокують зниження товщини міокарду шлуночків та міжшлуночкової перегородки, тоді як комбіноване введення хлориду кадмію у поєднанні з сукцинатом цинку відновлює дані показники у бік контрольної групи.

Обговорення

Метою даного дослідження було визначення негативного впливу хлориду кадмію на стан серця вагітних самиць щурів при ізольованому хронічному введенні та у комбінації з сукцинатами міді та цинку. Загалом, наші результати корелюють із низкою існуючих робіт, що підтверджують спільні тенденції щодо негативного впливу кадмію на стан міокарда [9, 10, 13] та здатність кадмію, цинку та міді конкурувати за транспортні канали та сайти зв'язування з металотіонеїном [6, 12]. Постійне надходження кадмію в організм людини та тварин має кардіотоксичну дію та призводить до змін у будові камер серця та перегородок, що також підтверджується результатами нашого дослідження. Варто зазначити, що хоча отримані нами результати можуть відрізнятися від попередніх експериментів в абсолютно-

му значенні, загальні тенденції щодо визначення кардіотоксичної дії хлориду кадмію залишаються незмінними.

Аналіз отриманих даних щодо антагоністичних властивостей цинку та міді відносно хлориду кадмію виявив різноспрямовану тенденцію. Якщо сукцинат цинку значно знижував негативний вплив хлориду кадмію при їх одночасному введенні, що відображалось на показниках середньої товщини міокарда камер серця та товщині міжшлуночкової перегородки, то у групі одночасного введення кадмію з сукцинатом міді спостерігалось підсилення негативного впливу дослідних елементів, адже у даній групі середня товщина міокарду всіх камер серця та міжшлуночкової перегородки була найнижчою серед усіх експериментальних груп. Ці результати були дещо неочікуваними, оскільки у попередніх дослідженнях біоантагоністичних властивостей сукцинату міді відносно хлориду кадмію, зокрема на показники ембріональної смертності, хід кардіогенезу, рівні накопичення даних елементів, спостерігався достовірний антагоністичний характер міді відносно кадмію та зниження негативного впливу хлориду кадмію.

Ця невідповідність може свідчити про більш складні взаємодії між вказаними металами у зазначених дозах при хронічному експерименті на вагітних самицях щурів, що підкреслює необхідність подальших досліджень взаємодії есенціальних елементів та важких металів у савців та людини, особливо під час вагітності та ембріогенезу.

Висновки

1. Хлорид кадмію у дозі 2 мг/кг при хронічному ізольованому введенні вагітним самицям щурів має виражену кардіотоксичну дію як на 13-ту, так і на 20-ту добу експерименту, про що свідчить достовірне зниження середніх показників товщини міокарда шлуночків та міжшлуночкової перегородки на обох термінах.

2. Аналізуючи модифікуючий вплив сукцинату цинку на кардіотоксичну дію хлориду кадмію можна зазначити, що іони цинку є вираженими антагоністами іонів кадмію, оскільки одночасне введення сукцинату цинку з хлоридом кадмію суттєво знижувало негативний вплив останнього на кардіогенез. 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. Водночас досить неочікуваними виявились результати аналізу середніх показників товщини міокарда шлуночків та міжшлуночкової перегородки у групі комбінованого введення хлориду кадмію з сукцинатом міді. На обох термінах вагітності ці показники були співставні або навіть нижче за групу ізольованого введення хлориду кадмію, що свідчить про підсилення оксидативного стресу та негативного впливу на кардіоміо-

цити вагітних самиць при одночасному впливу кадмієм та міддю.

Перспективи подальших досліджень

У подальших дослідженнях запланований аналіз кореляції стану серця вагітної самиці з рівнем накопичення досліджуваних металів.

Внесок до статті

Шаторна В.Ф – А) концепція та дизайн; Б) адміністративна підтримка; В) надання матеріалів для дослідження; Г) збір та узагальнення даних; Д) аналіз та інтерпретація результатів; Е) написання рукопису; Ж) редагування рукопису; З) остаточне затвердження рукопису.

Ломига Л.Л. - Г) збір та узагальнення даних; Д) аналіз та інтерпретація результатів; Е) написання рукопису;

Конфлікт інтересів

Автори статті підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Література

- 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. <https://doi.org/10.3390/jcdd10110450>
- Hung-Chen Lin, Wei-Ming Hao, Pao-Hsien Chu. Cadmium and cardiovascular disease: An overview of pathophysiology, epidemiology, therapy, and predictive value. *Revista Portuguesa de Cardiologia.* 2021;40(8):611-617. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2021.01.009>
- Jin X, Tian X, Liu Z, Hu H, Li X, Deng Y, Li N, Zhu J. Maternal exposure to arsenic and cadmium and the risk of congenital heart defects in offspring. *Reproductive Toxicology.* 2016;59:109-16. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.12.007>
- Oliver-Williams C, Howard AG, Navas-Acien A, Howard BV, Tellez-Plaza M, Franceschini N. Cadmium body burden, hypertension, and changes in blood pressure over time: Results from a prospective cohort study in American Indians. *Journal of the American Society of Hypertension.* 2018;12(6):426-437. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2018.03.002>
- Jialin Liu, Yiling Li, Dong Li, Yibaina Wang, Sheng Wei. The burden of coronary heart disease and stroke attributable to dietary cadmium exposure in Chinese adults. *Science of The Total Environment.* 2022;825:153997 <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153997>
- Prozialeck WC, Edwards JR, Woods JM. The Vascular Endothelium as a Target of Cadmium Toxicity. *Life Sci.* 2006;79:1493-1506 <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.05.007>
- Navas-Acien A, Selvin E, Sharrett AR, Calderon-Aranda E, Silbergeld E, Guallar E. Lead, Cadmium, Smoking, and Increased Risk of Peripheral Arterial Disease. *Circulation.* 2004;109:3196-3201. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000130848.18636.B2>
- Fagerberg B, Barregard L. Review of cadmium exposure and smoking-independent effects on atherosclerotic cardiovascular disease in the general population. *J Intern Med.* 2021;290:1153-1179. <https://doi.org/10.1111/joim.13350>
- Kavisa Ghosh, Indra N, Cadmium treatment induces echinocytosis, DNA damage, inflammation, and apoptosis in cardiac tissue of albino Wistar rats, *Environmental Toxicology and Pharmacology.* 2018;59:43-52. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.02.009>
- Michael L. Fitch, Raihan Kabir, Obialunanna V. Ebenebe, Nicole Taube, Haley Garbus, Prithvi Sinha, Nadan Wang, Sumita Mishra, Brian L. Lin, Grace K. Muller, Mark J. Kohr. Cadmium exposure induces a sex-dependent decline in left ventricular cardiac function. *Life Sciences.* 2023;324:121712 <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121712>
- Oluranti OI, Agboola EA, Fubara NE, Ajayi MO, Michael OS. Cadmium Exposure Induces Cardiac Glucometabolic Dysregulation and Lipid Accumulation Independent of Pyruvate Dehydrogenase Activity. *Ann. Med.* 2021;53:1108-1117 <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1947519>
- Dnyanesh A. Limaye, Zahir A. Shaikh. Cytotoxicity of Cadmium and Characteristics of Its Transport in Cardiomyocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 1999;154(1):59-66. <https://doi.org/10.1006/taap.1998.8575>
- Saleh RM, Awadin WF. Biochemical and histopathological changes of subacute cadmium intoxication in male rats. *Environ Sci Pollut Res.* 2017;24:25475-25481. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0348-9>

Summary

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE CARDIAC STRUCTURE OF PREGNANT RATS UNDER CHRONIC EXPOSURE TO CADMIUM CHLORIDE, ALONE OR COMBINED WITH COPPER OR ZINC SUCCINATES

Shatorna V. F., Lomyha L. L.

Keywords: heart, myocardium, cadmium, zinc, copper, rats, experiment.

Relevance. Environmental pollution by heavy metals, particularly cadmium, remains a pressing concern, especially in industrial regions. Despite growing awareness, research on the effects of cadmium exposure on the maternal heart during pregnancy, its impact on embryogenesis, and its interactions with essential trace elements is still limited. This gap hinders a comprehensive understanding of the antagonistic behavior of divalent metal ions. In this study, we examined the effects of cadmium chloride, administered both in isolation and in combination with copper or zinc succinate, on the cardiac structure of pregnant rats on the 13th and 20th days of gestation to assess the degree of cadmium-induced cardiotoxicity and to evaluate the potential protective (antagonistic) properties of copper and zinc succinates during chronic exposure.

Objective: To investigate morphological changes in the heart of pregnant female rats following chronic administration of cadmium chloride alone and in combination with copper or zinc succinates.

Materials and methods. 64 female rats were divided into 4 experimental groups: control, isolated administration of cadmium chloride at a dose of 2 mg/kg, 2 groups of combined administration of cadmium chloride at a dose of 2 mg/kg and zinc succinate at a dose of 5 mg/kg or copper succinate at a dose of 0.1 mg/kg. During surgical slaughter, the hearts were removed, fixed and embedded in paraplast for histological studies. On histological sections, we measured the thickness of the myocardium in the middle part of the ventricles and atria, as well as the thickness of the interventricular septum.

Results. In the group of rats exposed to isolated administration of cadmium chloride, a decrease in the average values of the thickness of the ventricular myocardium and the interventricular septum of the heart was observed at both stages of pregnancy, while in the group of combined administration of cadmium chloride with zinc succinate, the average values of the thickness of the ventricular myocardium and the interventricular septum tended to recover towards the control values. Notably, in the group of combined administration, a significant decrease in the average values of the thickness of the ventricular myocardium and the interventricular septum was unexpectedly observed not only in relation to the control group, but also to the group of isolated administration and were the lowest among all experimental groups.

Conclusions. Cadmium chloride at a dose of 2 mg/kg has a pronounced toxic effect on the heart condition

of pregnant rats during chronic administration. The simultaneous effect of cadmium chloride with copper succinate also indicates significant intoxication of the heart muscle of the rats, as it enhances the tendency to reduce the average values of the thickness of the ventricular myocardium and the interventricular septum, while with the combined administration of cadmium chloride with zinc succinate, we observed a restoration of the average values of the thickness of the myocardium of the specified heart structures towards the control ones, i.e. zinc succinate has pronounced bioantagonistic properties with respect to the cardiotoxicity of cadmium chloride during a chronic experiment on pregnant female rats.

DOI 10.31718/2077–1096.25.2.185

УДК: 616.831-001.31-039.35-074-092.9

Чабан В.О., Козлова Ю.В.

ПОВТОРЮВАНА ВИБУХО-ІНДУКОВАНА НЕЙРОТРАВМА: ДИНАМІКА ЗМІН РІВНЯ BDNF У ПЛАЗМІ КРОВІ ЩУРІВ

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Повторювана вибухо-індукована нейротравма спричиняє хронічні неврологічні порушення, що проявляються когнітивними, моторними та психоемоційними розладами у військових і цивільних осіб, які зазнали багаторазового впливу вибухової хвилі. Незважаючи на значний прогрес у вивченні цієї проблеми, біохімічні маркери пошкодження, такі як BDNF (brain-derived neurotrophic factor), залишаються недостатньо вивченими, що обумовлює актуальність даного дослідження. Метою роботи було оцінити динаміку рівня BDNF у плазмі крові у різні часові інтервали (1, 3, 7, 14, 21 та 28 доба) після трикратного впливу вибухової хвилі на щурів. Експеримент було проведено на 42 безпородних самцях щурів, випадково розподілених на контрольну (n=6) та експериментальну групи (n=36). Тварин експериментальної групи анестезували галотаном і фіксували у положенні на животі так, щоб морда перебувала на відстані 5 см від виходу пристрою, який генерував вибухову хвилю. Щурів піддавали трикратному впливу надлишкового тиску 31,6±4,8 кПа з інтервалом у 2 хвилини. Після цього на 1, 3, 7, 14, 21 і 28 добу тварин декапітували для збору зразків крові, а контрольну групу – одразу після анестезії. Результати показали, що рівень BDNF у плазмі крові експериментальних тварин значно зростає на 1-шу добу після впливу вибухової хвилі, що свідчить про гостру активацію нейропластичних процесів у відповідь на травму. Надалі спостерігається поступове зниження рівня BDNF, яке на 28-му добу майже досягає показників контрольної групи. Отримані дані свідчать про те, що підвищення рівня BDNF є компенсаторною реакцією на ушкодження центральної нервової системи, спрямованою на відновлення нормального функціонування нейронів. Динаміка змін рівня BDNF може слугувати потенційним біомаркером нейротравми, відкриваючи нові перспективи для розробки терапевтичних стратегій нейропротекції та регенерації після повторюваних вибухо-індукованих нейротравм.

Ключові слова: BDNF, головний мозок, центральна нервова система, вибухова хвиля, біохімія, повторювана вибухо-індукована нейротравма, черепно-мозкова травма, щури.

Дана робота виконана в рамках планової ініціативної наукової теми кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології ДДМУ «Патогенез пошкодження центральної нервової системи та внутрішніх органів після впливу екстремальних станів», № державної реєстрації 0124U005073.

Вступ

Повторювана вибухо-індукована нейротравма (пВІНТ) є однією з головних причин хронічних неврологічних порушень серед військових і цивільних, які зазнали впливу вибухових хвиль (ВХ) у зоні бойових дій. Наслідки пВІНТ включають когнітивні дисфункції, порушення моторики, тривожність і депресивні розлади, що знижують якість життя постраждалих [1, 2, 3].

Значний науковий інтерес викликає вплив вибухової хвилі на активність мозкового нейротрофічного фактору (BDNF), який є важливим регулятором розвитку, пластичності синапсів і нейротрансмісії. Він підтримує серотонінергічну та дофамінергічну системи, впливаючи на нейрогенез та пам'ять. Також, BDNF сприяє захисту нейронів, може знижувати нейродегенерацію (наприклад, при хворобі Альцгеймера) і відіграє центральну роль у механізмах адаптації мозку

до травматичних впливів [3, 4].

BDNF виконує багато важливих функцій у дорослому мозку і, як було показано в інших дослідженнях [5], відіграє вирішальну роль у підтримці виживання та диференціації нейронів, посилює синаптичну передачу і пластичність, а також сприяє процесам пам'яті.

Сучасні експериментальні дослідження демонструють, що нейрозапалення, активація мікроглії та астроцитів у гіпокампі й мозочку відіграють важливу роль у нейропсихіатричних порушеннях після пВІНТ [6]. Це вказує на можливий зв'язок між рівнями BDNF та патологічними змінами в цих структурах мозку і тому це питання потребує поглибленого дослідження [7].

Вплив вибухової хвилі на динаміку змін рівня BDNF є важливим для розуміння механізмів відновлення нейронів після пошкоджень, що виникають внаслідок пВІНТ. Дослідження і вивчення змін рівня BDNF у різні часові інтервали після