

DOI 10.29254/2077-4214-2021-4-162-77-82

УДК 612.3:591.39:661.852:661.782-092.9

¹Колосова І. І., ²Тітов Г. І., ²Трушенко О. С., ²Виселко А. Д., ²Копацька М. В.,
²Лушня Л. М., ²Макарець М. Ф.**ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСЛІДЖЕННЯ ЕМБРІОТОКСИЧНОЇ ДІЇ КАДМІЮ ХЛОРИДУ З ЦИТРАТАМИ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ ПРИ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОМУ ВВЕДЕННІ ЛАБОРАТОРНИМ ТВАРИНАМ**¹Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро, Україна)²Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини (м. Дніпро, Україна)
irakolosova0405@gmail.com

В умовах техногенного навантаження тканини системи мати-плацента-плід містять кадмій у підвищених концентраціях, що викликає високе токсичне навантаження впродовж вагітності та негативно позначається на процесах ембріогенезу. Метою нашого дослідження було експериментальне визначення потенційного ембріотоксичного впливу кадмію хлориду ізольовано (у дозі 1,0 мг/кг) та за умов корекції цитратами (церію, германію, цинку та + нанокмпозит на основі цитратів йоду, сульфурі й селену) при внутрішньошлунковому введенні з першої до 19-ї доби ембріонального розвитку. Для дослідження використовували 120 молодих самок щурів лінії Wistar, яких було розділено на 6 груп, в залежності від отримуваних розчинів цитратів або фізіологічного розчину. Обрахування та порівнянням стандартних показників ембріонального розвитку, а саме: середня кількість плодів, загальна ембріональна смертність, доїмплантаційна смертність та постімплантаційна смертність на 13-ту та 20-ту добу ембріогенезу свідчать про виражений ембріолетальний ефект кадмію хлориду, що проявляється підвищенням загальної ембріональної смертності за рахунок зростання доїмплантаційної смертності ембріонів щурів порівняно з контрольною групою на обох досліджуваних термінах ембріогенезу та ембріотоксичний ефект, що виявляється зниженням кількості живих плодів на одну самку. В групі комбінованої дії кадмію хлориду з цитратами церію/германію/цинку/ нанокмпозиту (йод+сульфур+селен) використання цитратів призвело до збільшення досліджуваних показників порівняно з групою кадмію хлориду, що свідчить про зменшення негативного впливу кадмію на показники ембріональної летальності у щурів.

Ключові слова: ембріогенез, ембріональна смертність, хлорид кадмію, експеримент.

Зв'язок роботи з плановими науково-дослідними роботами. Дослідження виконано у рамках науково-дослідної роботи кафедри медичної біології, фармакогнозії та ботаніки Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Біологічні основи морфогенезу органів та тварин під впливом мікроелементів та ультрамікроелементів в експерименті» (№ державної реєстрації 0118U006635).

Вступ. В умовах урбанізованих територій на організм мешканців водночас діє безліч шкідливих хімічних сполук, однак найчастішими хімічними причина-

ми екологічної патології є сполуки важких металів [1, 2]. Завдяки своїм антикорозійним, електрохімічним, фотохімічним властивостям кадмій широко застосовується в сучасній техніці та промисловості, що призвело до значного збільшення частки сполук кадмію в антропогенному забрудненні навколишнього середовища. В умовах техногенного навантаження тканини системи мати-плацента-плід містять кадмій у підвищених концентраціях, це провокує високе токсичне навантаження впродовж вагітності [3, 4]. Не викликає сумніву, що забруднювачі хімічної природи здатні не тільки перебудовувати реактивність організму, бути причиною передпатологічних станів та захворювань, але й індукувати різні віддалені ефекти – виявляти свою дію на потомстві у різних поколіннях [5, 6].

Вплив токсичних екологічних факторів впродовж вагітності негативно позначається на процесах ембріогенезу, відомо, що високі концентрації кадмію викликають виражені зміни як в організмі матері, так і її потомства [7, 8]. Сполуки кадмію здатні проходити через гематоплацентарний бар'єр, більш того, в період вагітності спостерігається мобілізація кадмію, рідше депонованого в організмі жінки [8]. Вплив різних концентрацій кадмію, в тому числі і високих під час вагітності провокує викидні, мертвородження, передчасні пологи, низьку вагу при народженні та аномалії різних органів і систем органів плоду [9,10]. Навіть низькі дози важких металів мають ембріотоксичний ефект, що проявляється у зниженні кількості живих плодів та збільшенні загальної, доїмплантаційної та післяімплантаційної ембріональної смертності

В даний час після накопичення великої кількості фактів, вчення про мікроелементози слід приймати як особливий розділ медицини з встановленою мікроелементною етіологією, але з ще не завжди ясним і недостатньо вивченим пато-і морфогенезом. Склалася ситуація, коли дослідження, присвячені медичній стороні диселементозів, значно випередили вирішення питань, що стосуються морфологічних основ перебудованих реакцій організму.

Мета дослідження. Визначення та порівняння ембріолетальності та ембріотоксичності хлориду кадмію ізольовано та сумісно з цитратами мікроелементів в залежності від тривалості внутрішньошлункового введення (впродовж 13-ти та 20-ти діб ембріогенезу).

Об'єкт і методи дослідження. Для визначення та порівняння впливу кадмію хлориду при ізольованому введенні та в комбінації з цитратами мікроелементів на організм самок та ембріогенез використано 120 білих статевозрілих самиць щурів лінії Wistar, яких утримували у віварії Дніпровського державного медичного університету при природному освітленні, на стандартному раціоні і з вільним доступом до води та корму, в провітрюваному приміщенні при температурі повітря 20-25°C і відносній вологості 50-65% у стандартних пластикових клітках не більш 3-4 осіб в кожній відповідно до вимог [11, 12].

Всі процедури з тваринами на усіх етапах дослідження проводили в ранковий час з дотриманням загальноприйнятих біоетичних принципів «трех R», а також положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2000), Конвенції Ради Європи у правах людини та біомедицини (1997 р.), відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики та «Дотримання етичних та законодавчих вимог при виконанні наукових морфологічних досліджень» [13].

Усіх щурів було розподілено на 6 груп, в яких тварини отримували такі розчини: 1 група (Д№1, $n_{\text{самиць}}=20$, $n_{\text{емб}}=159$) – хлориду кадмію у дозі 1,0 мг/кг; 2 група (Д№2, $n_{\text{самиць}}=20$, $n_{\text{емб}}=188$) – хлорид кадмію у дозі 1,0 мг/кг з цитратом церію (1,3 мг/кг); 3 група (Д№3, $n_{\text{самиць}}=20$, $n_{\text{емб}}=176$) – хлорид кадмію у дозі 1,0 мг/кг з цитратом германію (0,1 мг/кг); 4 група (Д№4, $n_{\text{самиць}}=20$, $n_{\text{емб}}=200$) – хлорид кадмію у дозі 1,0 мг/кг з цитратом цинку (1,5 мг/кг); 5 група (Д№5, $n_{\text{самиць}}=20$, $n_{\text{емб}}=193$) – хлорид кадмію у дозі 1,0 мг/кг з наноконкомпозитом на основі цитратів йоду, сульфору, селену у дозі 2,0 мг/кг; 6 група – контрольна ($n_{\text{самиць}}=20$, $n_{\text{емб}}=212$) – 0,5 мл 0,9% NaCl. Розчини досліджуваних речовин вводили самкам внутрішньошлунково через зонд один раз на добу, в один і той же час впродовж всієї вагітності (хронічний експеримент). В кожній дослідній групі самки були поділені на 2 підгрупи по 10 тварин у кожній залежно від досліджуваного терміну вагітності. На 13-й та 20-й день вагітності проводили оперативний забій та розтин тіла. Після розкриття черевної порожнини в матці щурів-самиць підраховували кількість місць імплантації, наявність живих і мертвих плодів, вилучали яєчники та підраховували кількість жовтих тіл вагітності з урахуванням відповідності до кількості живих ембріонів.

Ембріотоксичну дію досліджуваних речовин оцінювали за загальноприйнятими критеріями: доімплантаційна (або передімплантаційна), постімплантаційна ембріональна смертність, загальна ембріональна смертність, показники внутрішньоутробної виживаності, морфологічні (анатомічні) вади розвитку, а також загальна затримка розвитку плодів, які розраховували за загальновідомими формулами:

$ЗЕС = \frac{B-A}{B} \times 100\%$, де: ЗЕС – загальна ембріональна смертність, А – кількість живих плодів, В – кількість жовтих тіл вагітності;

$ДІС = \frac{B-(A+B)}{B}$, де: ДІС – доімплантаційна смертність, од., А – кількість живих плодів, В – кількість загиблих (резорбованих) плодів, В – кількість жовтих тіл вагітності;

$ПостІС = \frac{B}{A+B}$, де: постІС – постімплантаційна смертність, од., А – кількість живих плодів, В – кількість загиблих (резорбованих) плодів.

Також підраховували кількість плодів на одну самку.

Результати досліджень обробляли за методом варіаційної статистики, достовірність держаних даних оцінювали, використовуючи критерій Стюдента (t). Отримані дані вважали достовірно значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Під час експерименту усі самиці вижили. У контрольній групі всі ембріони відповідали стандартним критеріям ембріонального розвитку щурів, вади розвитку у щурят були відсутні.

Аналіз результатів експериментального дослідження виявив негативний вплив кадмію хлориду на показники ембріогенезу як на 13-у, так і на 20-у добу вагітності (табл. 1).

Обрахування середніх значень продемонструвало, що показники кількості живих плодів на одну самицю зменшувалися як на 13-й, так і на 20-й добі ембріогенезу при дії досліджуваних чинників (рис. 1). Найменшу кількість живих плодів на одну самицю спостерігали в групі ізольованого впливу кадмію хлориду на обох досліджуваних термінах ембріогенезу ($7,90 \pm 0,25$, $p=0,000001$ та $8,00 \pm 0,42$, $p=0,003$), а найбільшу в групі сумісної дії кадмію хлориду з цитратом цинку на 13-й добі ($9,90 \pm 0,55$, $p=0,4$) та в групі комбінованого введення кадмію хлориду з наноконкомпозитом на 20-й добі ($10,20 \pm 0,73$, $p=0,5$). Водночас, в експериментальних групах показники кількості живих плодів на одну самицю в залежності від тривалості введення від 13-ї до 20-ї доби ембріогенезу зменшилися в групах комбінованого введення кадмію хлориду з цитратом церію (на 4,2%) та з цитратом германію на 2,2% та збільшилися в групі ізольованої дії кадмію хлориду (на 1,26%) і сумісної з цитратом цинку (на 2,0%) і наноконкомпозитом на основі цитратів йоду, сульфору, селену (на 10,9%).

За результатами даного дослідження найменший показник середніх значень кількості жовтих тіл вагітності на одну самицю спостерігався в групі ізольованого впливу хлориду кадмію, як на 13-ту ($10,00 \pm 0,27$), так і на 20-ту добу ембріонального розвитку ($10,30 \pm 0,27$), а найвищі – у дослідній групі №5 комбінованого впливу кадмію хлориду з наноконкомпозитом (цитратами йоду, сульфору, селену): $11,40 \pm 0,48$ та $12,10 \pm 0,67$ відповідно.

Показники резорбції мали найменші значення в групі комбінованого впливу хлориду кадмію з наноконкомпозитом на 13-ту добу ембріонального розвитку ($0,20 \pm 0,14$, $p=0,06$), а найвищі в групі ізольованого введення кадмію хлориду на 20-ту ($0,90 \pm 0,25$, $p=0,09$) та комбінованого впливу кадмію хлориду з цитратом германію на 13-ту добу ембріогенезу ($0,90 \pm 0,19$, $p=0,02$).

Аналіз отриманих результатів свідчить про виражений ембріотоксичний вплив кадмію хлориду у дозі 1,0 мг/кг на процеси ембріогенезу, що виявляється достовірним підвищенням загальної ембріональної смертності порівняно з даними у контрольній групі на обох досліджуваних термінах вагітності. Так, на 13-й добі ембріогенезу цей показник в групі впливу

Таблиця 1 – Показники фертильності щурів контрольної та дослідних груп, (M±m, n=20)

Показник групи	Доба ембріогенезу	Кількість жовтих тіл вагітності на 1 самку, од	Кількість живих плодів на 1 самку, од	Кількість живих плодів, од		Кількість резорбованих плодів, од
				20 доба	13 доба	
контрольна	13	10,90±0,25	10,40±0,28	104	212	0,30±0,16
	20	11,40±0,71	10,80±,73	108		0,40±0,17
Д№1	13	10,00±0,27*	7,90±0,25***	79	159	0,80±0,26
	20	10,30±0,27	8,00±0,42**	80		0,90±0,25
Д№2	13	11,00±0,50	9,60±0,45	96	188	0,70±0,16
	20	10,90±0,60	9,20±0,38 °	92		0,50±0,18
Д№3	13	11,00±0,47	8,90±0,46**	89	176	0,90±0,19*
	20	10,50±0,45	9,20±0,38	87		0,80±0,21
Д№4	13	11,40±0,53 °	9,90±0,55 °°	99	200	0,50±0,18
	20	11,60±0,61	10,10±0,76 °	101		0,60±0,17
Д№5	13	11,40±0,48 °	9,20±0,56 °	92	194	0,20±0,14 °
	20	12,10±0,67 °	10,20±0,73 °°	102		0,50±0,18

Примітки: * – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001 щодо групи контролю; ° – p < 0,05, °° – p < 0,01 щодо групи кадмію хлориду

хлориду кадмію збільшився в 4,2 рази (p<0,001), а на 20-й добі ембріонального розвитку був вищим у 3,7 рази (p<0,01) щодо групи контролю (табл. 2; рис.2).

В групах поєднаної дії кадмію хлориду з цитратами мікроелементів на 13-й добі вагітності показники ЗЕС розташувалися в порядку зменшення відносно групи контролю таким чином: +3,8 рази (Д№3, p<0,001) = +3,8 рази (Д№5, p<0,001) > +2,6 рази (Д№2, p<0,01) = +2,6 рази (Д№4, p>0,05), а на 20-й добі: +3,0 рази (Д№3, p<0,01) > +2,7 рази (Д№5, p<0,001) > +2,5 рази (Д№2, p<0,01) > +2,6 рази (Д№4, p>0,05).

Порівняння ЗЕС в групах впливу ізолюваного та комбінованого введення хлориду кадмію виявило модифікуючий вплив цитратів на ембріотоксичність кадмію за цим показником. Як на 13-ту добу розвитку ембріонів, так і наприкінці ембріогенезу, цитрати церію, германію, цинку та наноккомпозит (цитрати йоду+сульфуру+селену) знижували загальну ембріональну смертність порівняно з ізолюваним введенням кадмію хлориду (рис. 3). Середні показники ЗЕС в групах комбінованого впливу в залежності від тривалості введення досліджуваних речовин зменшилися на -15,8% в Д№5, на - 7,7% в Д№4 й на - 5,3% в Д№3 та збільшилися на + 15,4 % в Д№2 і на + 4,8% в Д№1.

При сумісній дії кадмію хлориду з цитратами мікроелементів показники загальної ембріональної смертності на 13-й добі ембріонального розвитку зменшувалися в такому порядку щодо групи ізолюваного введення кадмію хлориду: - 38,10 \% (Д№4, p<0,01) > - 38, 09% (Д№2, p<0,01) > - 9,52% (Д№3, p<0,001) = - 9,52% (Д№5, p<0,01), а на 20-й добі: - 36,36% (Д№4, p<0,01) > - 31,82% (Д№2, p<0,01) > - 27,27% (Д№5, p>0,05) > - 18,18% (Д№3, p<0,01).

Такі результати пояснюються зниженням як доімплантаційної, так і післяімплантаційної смертності в цих групах (рис. 4). В групі експозиції кадмію хлориду на 13-й добі ембріогенезу показник доімплантаційної смертності (ДІС) збільшився в 6,5 рази (p<0,001), а показник постімплантаційної смертності в 3,0 рази (p<0,001), а на 20-й добі ембріонального розвитку показник ДІС був вищим у 14,0 разів (p<0,01), показник ПІС мав лише тенденцію до зростання щодо даних групи контролю.

Водночас, в групах комбінованого впливу кадмію хлориду з цитратами мікроелементів показники ДІС на 13-й добі ембріонального розвитку недосто-вірно зменшилися таким чином відносно групи ізолюваного впливу кадмію хлориду: - 53,85% (Д№2) >

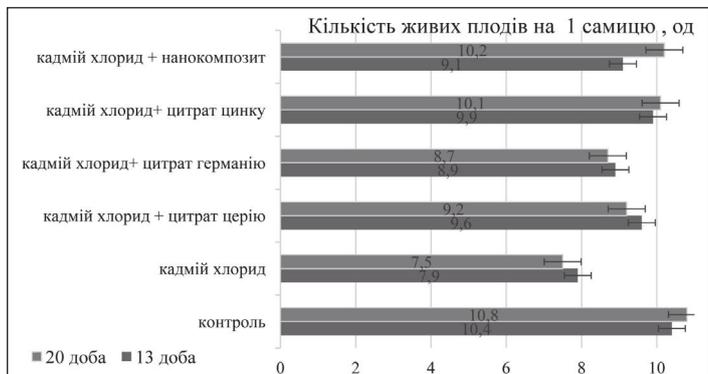


Рисунок 1 – Середні показники кількості живих плодів на одну самицю (од) на 13-ту й 20-ту добу ембріонального розвитку в контрольній та експериментальних групах.

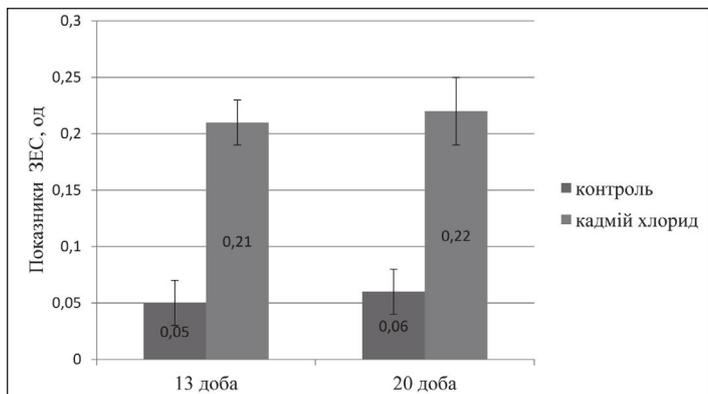


Рисунок 2 – Середні показники загальної ембріональної смертності (од) на 13-ту й 20-ту добу ембріонального розвитку в контрольній та експериментальній групі ізолюваного введення кадмію хлориду.

- 30,77% (Д№4) >- 23,08% (Д№3), тільки у дослідній групі №5 цей показник був вищим на 23,08% (p<0,05).

На 20-й добі ембріонального розвитку середній показник ДІС зменшився в усіх експериментальних групах наступним чином: - 42,86% (Д№4, p<0,001) > - 28,57% (Д№2, p<0,001) = - 28,57% (Д№3, p<0,05) >- 21,43% (Д№5, p>0,05) відносно даних у групі ізолюваного впливу кадмію хлориду. При збільшенні терміну введення досліджених сполук показники ДІС збільшилися в групах експозиції кадмію хлориду на 7,7% та комбінованого впливу кадмію хлориду з цитратом церію на 66,7%, не змінилися в групі комбіно-

Таблиця 2 – Показники летальності щурів контрольної та дослідних груп, (M±m, n=20)

Показник	Доба ембріогенезу	Загальна ембріональна смертність, (ЗЕС), од	Доімплантаційна смертність, (ДІС), од	Постімплантаційна смертність, (ПІС), од	Показник внутрішньоутробної виживаності, %
контрольна	13	0,05±0,02	0,02±0,01	0,03±0,02	95,44±1,61
	20	0,06±0,02	0,01±0,01	0,04±0,02	94,40±1,74
Д№1	13	0,21±0,02***	0,13±0,02***	0,09±0,03	79,08±1,72***
	20	0,22±0,03***	0,14±0,03***	0,10±0,03	77,54±3,33***
Д№2	13	0,13±0,02** ^{oo}	0,06±0,03 ^o	0,07±0,02	87,49±2,46** ^{oo}
	20	0,15±0,02**	0,10±0,03**	0,05±0,02	85,11±2,37** ^o
Д№3	13	0,19±0,03***	0,10±0,04	0,09±0,02*	81,09±3,27***
	20	0,18±0,04**	0,10±0,04*	0,08±0,02	82,12±3,93**
Д№4	13	0,13±0,02** ^{oo}	0,09±0,02**	0,05±0,02	86,81±2,38** ^{oo}
	20	0,14±0,032* ^o	0,08±0,03*	0,06±0,02	86,42±2,74* ^o
Д№5	13	0,19±0,05**	0,17±0,05**	0,02±0,01 ^o	81,18±4,74**
	20	0,16±0,04*	0,11±0,04*	0,04±0,02	84,46±3,92*

Примітки: * – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001 щодо групи контролю; ^o – p < 0,05, ^{oo} – p < 0,01 щодо групи кадмію хлориду

ваної дії кадмію хлориду з цитратом германію, та зменшилися в групах сумісного впливу кадмію хлориду з цитратами цинку на 11,1% та нанокомпозитом 35,3%.

Середній показник постімплантаційної смертності зменшувався в групах одночасного впливу кадмію хлориду з цитратами мікроелементів як на 13-й (- 66,70% в Д№5) > - 44,40% в Д№4 > - 22,20% в Д№2) > - 0% в групі Д№3), так і на 20-й добі ембріогенезу (- 60,0% у Д№5) > - 50,0% в Д№2) > - 40,0% (Д№4) > - 20,0% в Д№3) щодо результатів у групі експозиції кадмію хлориду.

Як показав аналіз отриманих результатів, показники ПІС збільшилися в групах експозиції кадмію хлориду на 11,1% та комбінованого впливу кадмію хлориду з цитратом цинку на 20,0%, в 2,0 рази в групі комбінованої дії кадмію хлориду з нанокомпозитом, та зменшилися в групах сумісного впливу кадмію хлориду з цитратом церію на 28,6% і на 11,1% з цитратом германію.

Показник внутрішньоутробної виживаності найвищим був у групі контролю (95,44%) та дослідній групі №3 (87,99±3,06, p<0,001) на 13-ту добу ембріогенезу, а найнижчим – у групі впливу кадмію хлориду на 20-й добі (77,54±3,33% (p<0,001).

Висновки. В результаті проведеного дослідження встановлено, що внутрішньошлункове введення щурам лінії Вістар хлориду кадмію в дозі 1,0 мг/кг виявляє ембріолетальну дію, що виявляється достовірним підвищенням показників загальної ембріональної смертності (в 4,2 і 3,7 рази), доімплантаційної (в 6,5 і 14,0 разів) та постімплантаційної (в 3,0 і 2,5 рази) смертності та зниженням ступеня внутрішньоутробної виживаності (на 17,1% та 18,7%) порівняно до контрольної групи на обох досліджуваних термінах ембріогенезу.

В групах сумісного впливу кадмію хлориду з цитратами мікроелементів доведено зниження показників ЗЕС (9,52% – 38,10%), ДІС (21,43% – 53,85%), ПІС (20,0% – 66,7%) та збільшення кількості плодів на одну самицю (12,66% – 36,0%).

В групах поєднаної дії кадмію хлориду з цитратами мікроелементів отримані дані свідчать про зменшення ембріотоксичної дії кадмію під впливом досліджуваних цитратів, що дозволяє їх розглядати як потенційні біоантагоністи кадмію хлориду.

В залежності від тривалості введення дослідження дослі-

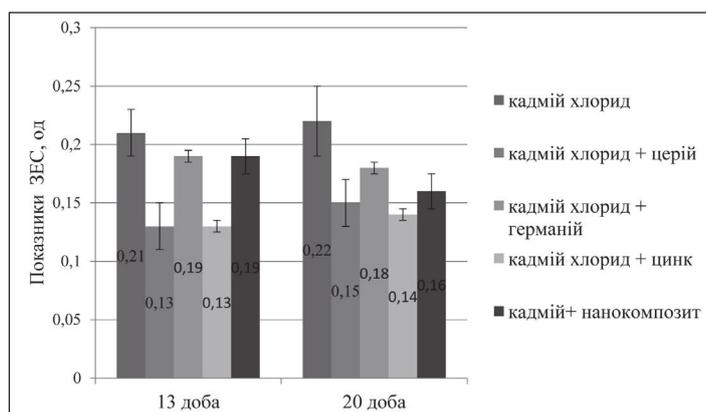


Рисунок 3 – Середні показники загальної ембріональної смертності на 13-ту та 20-ту добу ембріонального розвитку в експериментальних.

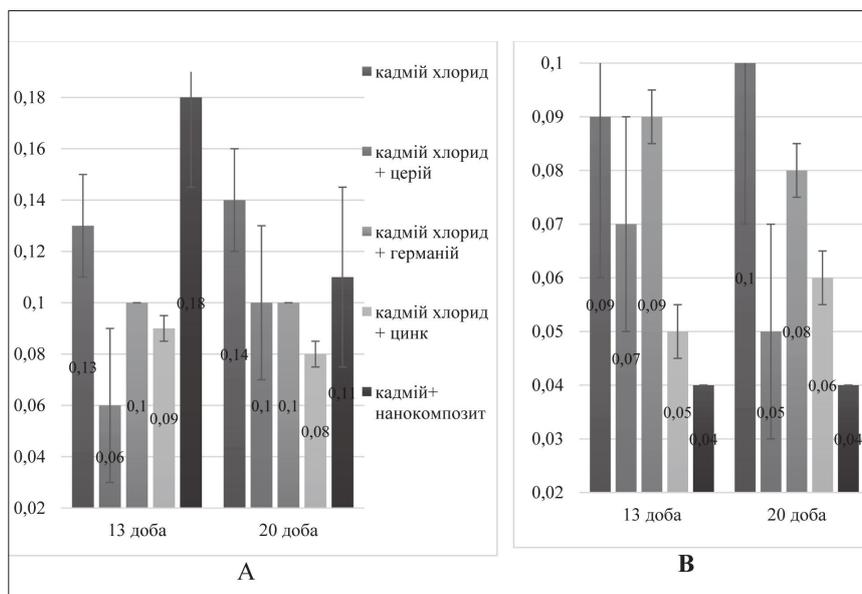


Рисунок 4 – Середні показники доімплантаційної (А) та постімплантаційної (В) смертності на 13-ту і 20-ту добу ембріонального розвитку в експериментальних групах.

В групах сумісного впливу кадмію хлориду з цитратами мікроелементів доведено зниження показників ЗЕС (9,52% – 38,10%), ДІС (21,43% – 53,85%), ПІС (20,0% – 66,7%) та збільшення кількості плодів на одну самицю (12,66% – 36,0%).

В групах поєднаної дії кадмію хлориду з цитратами мікроелементів отримані дані свідчать про зменшення ембріотоксичної дії кадмію під впливом досліджуваних цитратів, що дозволяє їх розглядати як потенційні біоантагоністи кадмію хлориду.

В залежності від тривалості введення дослідження дослі-

джуванних речовин найбільші зменшення показників ЗЕС, ДІС церію з найбільшим збільшенням показників кількості живих плодів на одну самицю спостерігали в групі комбінованої дії кадмію хлориду з нанокмпозитом на основі цитратів йоду, сульфур, селену (15,8%; 35,3% та 10,9% відповідно), а зменшення показників ПІС в групі комплексного впливу з цитратом церію (28,6%), що свідчить про компенсаторні якості

цитратів мікроелементів щодо ембріотоксичності кадмію в організмі самиць.

Перспективи подальших досліджень. На наш погляд, перспективним є детальне вивчення морфогенезу яєчників самиць для визначення на гістологічному рівні змін паренхіми та васкулогенезу при впливі солей кадмію та за умов компенсації цитратами мікроелементів.

Література

1. Agadzhanian NA, Skal'nyy AV, Detkov VYU. Elementnyy portret cheloveka: zabolovayemost', demografiya i problema upravleniya zdorov'yem natsii. Ekologiya cheloveka. 2013;11:3-12. [in Russian].
2. Arustamyan OM, Tkachyshyn VS, Alekseychuk OYU. Vplyv spoluk kadmiyu na orhanizm lyudyny. Medytsyna nevidkladnykh staniv. 2016;7(78):109-14. [in Ukrainian].
3. Özel Ş, Ozyer S, Aykut O, Çinar M, Yılmaz OH, Caglar A. Maternal second trimester blood levels of selected heavy metals in pregnancies complicated with neural tube defects. The J of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2018;13:1-7.
4. Skal'nyy AV, Zalavina SV, Yefimov SV. Bioelementy i pokazateli embrional'noy smertnosti laboratornykh krys. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2006; 2:78-81. [in Russian].
5. Gzhegotskiy MR, Sukhodol'skaya NV. Vliyaniye medi, tsinka, kadmiya i svintsya na veroyatnost' razvitiya ugrozy preryvaniya beremennosti u zhenshchin. Reproduktivnoye zdorov'ye Vostochnaya Yevropa. 2014;1(31):43-9. [in Russian].
6. Shatornaya VF, Linnik VA, Kaplunenko VG, Savenkova YEA, Chekman IS. Morfologicheskoye issledovaniye vliyaniya nekotorykh mikroelementov na reproduktivnyuyu sistemu i embriogenez. Mikroelementy v meditsine. 2014;15(1):34-9. [in Russian].
7. Nefodova OO, Azarov OI, Shatornaya VF, Rudenko KM, Prydyus IO. Porivnyal'na kharakterystyka embriotoksychnosti soley kadmiyu pry vnutrishn'oshlunkovomu vvedenni u shchuriv. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2019;2(150):253-257. [in Ukrainian].
8. Nakamura Y, Ohba K, Suzuki K, Ohta H. Health effects of low-level cadmium intake and the role of metallothionein on cadmium transport from mother rats to fetus. J Toxicol Sci. 2017;37:149-56.
9. Thévenod F, Lee WK. Cadmium: From toxicity to essentiality. Dordrecht: Springer; 2013. Chapter, Toxicology of cadmium and its damage to mammalian organs. p. 415-490.
10. Kutlu T, Karagozler AA, Gozukara EM. Relationship among placental cadmium, lead, zinc, and copper levels in smoking pregnant women. Biol Trace Elem Res. 2016;114(1.3):7-18.
11. Bahriy MM, Dibrova VA, Popadynets' OH, Hryshchuk MI. Metodyky morfolohichnykh doslidzhen'. Vinnytsya: Nova knyha; 2016. 328 s. [in Ukrainian].
12. Astaurov BL, redaktor. Ob'yekty biologii razvitiya. Moskva: Nauka; 1975. 580 s. [in Russian].
13. Kulnichenko VL, Mishalov VD, Chaykovs'ky YUB. Dotrymanna etychnykh ta zakonodavchyykh vymoh pry vykonanni naukovykh morfolohichnykh doslidzhen'. Kyiv; 2007. 29 s. [in Ukrainian].

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСЛІДЖЕННЯ ЕМБРІОТОКСИЧНОЇ ДІЇ КАДМІЮ ХЛОРИДУ З ЦИТРАТАМИ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ ПРИ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОМУ ВВЕДЕННІ ЛАБОРАТОРНИМ ТВАРИНАМ

Колосова І. І., Тітов Г. І., Трушенко О. С., Виселко А. Д., Копачька М. В., Лушня Л. М., Макарець М. Ф.

Резюме. *Вступ.* В умовах урбанізованих територій на організм мешканців водночас діє безліч шкідливих хімічних сполук, однак найчастішими хімічними причинами екологічної патології є сполуки важких металів, і зокрема кадмію, який широко застосовується в сучасній техніці та промисловості, що призвело до значного збільшення частки сполук кадмію в антропогенному забрудненні навколишнього середовища. В умовах техногенного навантаження тканини системи мати-плацента-плід містять кадмію у підвищених концентраціях, це викликає високе токсичне навантаження впродовж вагітності та негативно позначається на процесах ембріогенезу. Навіть низькі дози важких металів мають ембріотоксичний ефект, що проявляється у зниженні кількості живих плодів та збільшенні загальної, доімплантаційної та післяімплантаційної ембріональної смертності.

Метою нашого дослідження було експериментальне визначення та порівняння ембріолетальності та ембріотоксичності кадмію хлориду та цитратів мікроелементів в залежності від тривалості їх внутрішньошлункового введення (протягом 13-ти або 20-ти днів гестації).

Об'єкт і методи дослідження. Визначення потенційного ембріотоксичного впливу хлориду кадмію ізольовано (у дозі 1,0 мг/кг) та за умов корекції цитратами проводилось обрахуванням та порівнянням стандартних показників ембріонального розвитку, а саме: середня кількість плодів, загальна ембріональна смертність, доімплантаційна смертність та постімплантаційна смертність на 13-ту та 20-ту добу ембріогенезу. Для дослідження використовували молодих самиць щурів лінії Wistar з вагою 170-200 г. Піддослідних тварин розбили на 6 груп (контроль, група кадмію хлориду, кадмію хлориду + цитрату церію, кадмію хлориду + цитрату германію, кадмію хлориду + цитрату цинку, кадмію хлориду + нанокмпозит). З першого по дванадцятий або дев'ятнадцятий день вагітності самиці отримували фізіологічний розчин, або розчини цитратів відповідно до групи.

Аналіз результатів. В результаті проведеного дослідження встановлено, що внутрішньошлункове введення щурам лінії Вістар хлориду кадмію в дозі 1,0 мг/кг (в перерахунку на метал) виявляє ембріолетальну дію, що виявляється достовірним підвищенням показників загальної ембріональної смертності (в 4,2 і 3,7 рази), доімплантаційної (в 6,5 і 14,0 разів) та постімплантаційної (в 3,0 і 2,5 рази) смертності та зниженням ступеня внутрішньоутробної виживаності (на 17,1% та 18,7%) порівняно з контрольною групою на обох досліджуваних термінах ембріогенезу. В групах поєднаної дії кадмію хлориду з цитратами мікроелементів отримані дані свідчать про зменшення накопичення кадмію під впливом досліджуваних цитратів, що дозволяє їх розглядати як потенційні біоантагоністи кадмію хлориду.

Ключові слова: ембріогенез, ембріональна смертність, хлорид кадмію, експеримент.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE STUDY OF EMBRYOTOXIC EFFECT OF CADMIUM CHLORIDE WITH MICROELEMENT CITRATES IN INTRAGASTRIC INTRODUCTORY**Kolosova I. I., Titov G. I., Trushenko O. S., Vyselko A. D., Kopatskaya M. V., Lushnya L. M., Makarets M. F.**

Abstract. Many harmful chemical compounds affect organisms from urban areas. However, the most common chemical causes of environmental pathology are heavy metals, including cadmium. This substance is widely used in modern technology and industry that led to a significant increase in the part of cadmium compounds in anthropogenic pollution. Under conditions of man-caused load, the tissues of the mother-placenta-fetus system contain cadmium in high concentrations, which causes a high toxic load during pregnancy and adversely affects the processes of embryogenesis. Even low doses of heavy metals have an embryotoxic effect, which is manifested in a decrease in the number of live fetuses and an increase in overall, preimplantation and postimplantation embryonic mortality.

The aim of our study was to experimentally study and compare the embryoletality and embryotoxicity of cadmium chloride and metal citrates depending on the duration of their intragastric administration (within 13 or 20 days of gestation).

Materials and methods. Determination of the potential embryotoxic effects of cadmium chloride in isolation (at a dose of 1.0 mg/kg) and under conditions of citrate correction was performed by calculating and comparing standard indicators of embryonic development, namely: average fetal number, total embryonic mortality, preimplantation mortality, and post-implantation the 13th and 20th day of embryogenesis. The study used young female Wistar rats weighing 170-200 g. The experimental animals were divided into 6 groups (control, cadmium chloride group, cadmium chloride + cerium citrate, cadmium chloride + germanium citrate, cadmium chloride + zinc citrate, cadmium chloride + nanocomposite). From the first to the twelfth or nineteenth day of pregnancy, females received saline or citrate solutions according to group.

Analysis of results. As a result of the study, it was found that intragastric administration of Wistar cadmium chloride at a dose of 1.0 mg/kg (in terms of metal) has an embryoletal effect, which is a significant increase in overall embryonic mortality (4.2 and 3.7 times), preimplantation (6.5 and 14.0 times) and postimplantation (3.0 and 2.5 times) mortality and reduced intrauterine survival (17.1% and 18.7%) compared with the control group on both studied terms of embryogenesis. In the groups of combined action of cadmium chloride with citrates of metals, the data obtained indicate a decrease in the accumulation of cadmium under the influence of the studied citrates, which allows them to be considered as potential bioantagonists of cadmium chloride.

Key words: embryogenesis, embryonic mortality, cadmium chloride, experiment.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:Kolossova I. I.: 0000-0003-2285-9134^{ABCDE}Titov G. I.: 0000-0002-5460-0728^BTrushenko O. S.: 0000-0002-1719-1451^EVyselko A. D.: –^AKopatska M. V.: –^CLushnya L. M.: –^BMakarets M. F.: –^E**Конфлікт інтересів:**

Автори статті підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Колосова Ірина Іванівна

Дніпровський державний медичний університет

Адреса: Україна, 49000, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського 9

Тел.: +380507349616

E-mail: irakolosova0405@gmail.com

A – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Рецензент – проф. Небесна З. М.

Стаття надійшла 03.05.2021 року

Стаття прийнята до друку 11.11.2021 року