

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИЗНАЧЕННЯ МОДИФІКУЮЧОГО ВПЛИВУ  
СУКЦИНАТУ ЦИНКУ НА ЕМБРІОТОКСИЧНІСТЬ  
ТА ГЕПАТОТОКСИЧНІСТЬ ХЛОРИДУ КАДМІЮ У ЩУРІВ**

<sup>1</sup>Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро, Україна)

<sup>2</sup>Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини (м. Дніпро, Україна)

Shamelashvili2018@gmail.com

Кадмій, один з найбільш поширених важких металів, дуже токсичний для людей і тварин. Він накопичується в організмі ссавців, особливо в печінці. Цинк, має деяку фізико-хімічну схожість з кадмієм і може протидіяти ряду токсичних ефектів кадмію.

Метою дослідження було експериментально визначити модифікуючу дію сукцинату цинку на ембріотоксичність та гепатотоксичність хлориду кадмію при хронічному внутрішньошлунковому введенні впродовж всього періоду вагітності у щурів. Визначити ступінь накопичення кадмію та цинку в крові та печінці вагітних щурів.

Для ембріонального дослідження отримували самиць щурів Wistar з датованим терміном вагітності, використовуючи метод вагінальних мазків. З першого дня вагітності вводили досліджувані речовини. Для впливу та визначення токсичного ефекту впливу хлориду кадмію ми щодня вводили самицям *per os* розчин хлориду кадмію (у дозі 2,0 мг/кг) впродовж усієї вагітності. На 13-й день вагітності проводився хірургічний забій. Ембріотоксичну дію досліджуваних речовин оцінювали за наступними показниками: 1. Загальна ембріональна смертність; 2. Предімплантаційна смертність; 3. Постімплантаційна смертність; 4. Кількість плодів на 1 самку в групі. Кількісне визначення кадмію та цинку проводили завдяки атомно-емісійному аналізу на спектрометрі EMAC-200 CCD. Ферментативну активність аспартатамінотрансферази (АСТ) та аланінаміно-трансферази (АЛТ) та визначали відповідно до методу визначення вказаних ферментів за Райтманом-Френкелем. Оцінку достовірності статистичних досліджень проводили за допомогою t-критерію Стьюдента.

Комплекс сукцинату цинку має виражену модифікуючу дію на ембріотоксичні показники хлориду кадмію в досліджуваній дозі, що проявляється в збільшенні кількості ембріонів, зниженні усіх видів ембріональної смертності при комбінованому введенні хлориду кадмію та сукцинату цинку в експерименті на щурах. Спільне введення цинку і кадмію сприяє зменшенню концентрації кадмію в печінці і в крові вагітних самиць щурів. Ізольоване введення хлориду кадмію збільшує активність АЛТ та АСТ, що може бути пов'язано з порушенням цілісності клітин печінки. При введенні комплексу хлориду кадмію та сукцинату цинку спостерігається зниження активності цих ферментів майже до рівня контролю.

Отримані дані свідчать про модифікуючий вплив сукцинату цинку на ембріотоксичні та гепатотоксичні властивості хлориду кадмію при їх комбіновано-

му введенні в зазначених дозах в експерименті на щурах.

**Ключові слова:** хлорид кадмію, сукцинат цинку, ембріогенез, ембріотоксичність, ембріональна смертність, печінка, АЛТ, АСТ.

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

**Вступ.** Кадмій – важкий метал з канцерогенними та мутагенними ефектами. Він є одним з надзвичайно токсичних забруднювачів навколишнього середовища [1]. Кадмій потрапляє в живий організм через травну, дихальну та покривну системи. Токсичний ефект кадмію обумовлено перш за все дозою та тривалістю дії і не залежить від шляху потрапляння [2].

Важлива роль в механізмі активності кадмію пов'язана з його сильними прооксидантними властивостями [3] та здатністю утворювати активні форми кисню за допомогою прямої дії, тобто шляхом порушення ланцюга перенесення електронів, або побічно, послаблюючи ферментативний та не ферментативний антиоксидантний бар'єр [4, 5]. Порушення клітинного окислювально-відновного балансу може викликати пошкодження тканин та органів та порушувати їх функції [6]. Також сполуки кадмію здатні негативно впливати на ембріогенез живих організмів, доведено, що введення кадмію збільшує ембріональну смертність, тобто має ембріотоксичний ефект [7, 8].

Багато токсичних ефектів кадмію можна запобігти або, принаймні, зменшити шляхом збільшення надходження цинку [9], оскільки цинк виявляє антагоністичну активність по відношенню до цього токсичного металу. Було показано, що цей біоелемент здатний ефективно захищати від пошкоджень органи, в яких кадмій накопичується найбільше, тобто печінку, нирки та кістки [9]. Вважається, що захисна роль цинку від токсичності кадмію обумовлена його антиоксидантними властивостями [10].

Тому актуальним є пошук речовин які б могли знижувати вміст кадмію в органах живого організму, пригнічувати його негативну дію, в тому числі і на ембріогенез, та бути його біоантогоністами.

**Мета дослідження.** Експериментально визначити модифікуючу дію сукцинату цинку на ембріоток-

сичність хлориду кадмію при хронічному внутрішньошлунковому введенні впродовж всього періоду вагітності у щурів. Визначити ступінь накопичення кадмію та цинку в крові та печінці вагітних щурів. Визначити вплив солей кадмію і сукцинату цинку на активність аспаратамінотрансферази та аланінамінотрансферази.

**Об'єкт і методи дослідження.** Експериментальні дослідження були проведені на самицях щурів лінії Wistar (розплідник «Далі-2001», м. Київ). Для ембріонального дослідження отримували самиць щурів з датованим терміном вагітності, використовуючи метод вагінальних мазків. На стадії проеструс та еструс підсаджували самців в клітки з самицями з розрахунку 1:3, перший день вагітності встановлювали на підставі виявлення сперматозоїдів у вагінальному мазку. На 13-й день вагітності проводили оперативний забій. Щурят вилучали з матки, перевіряли на тест «живі-мертві», зважували, протоколювали, фотографували та фіксували у 10%- розчині формаліну.

Для моделювання впливу і токсичної дії експозиції хлоридом кадмію ми протягом всієї вагітності самицям щодня *per os* вводили розчин хлориду кадмію (в дозі – 2,0 мг/кг). Нами обрано дозу, що в 50 разів менша за  $LD_{50}$  і в два рази більша за таку, яка може надходити в організм із навколишнього середовища при кадмієвому забрудненні довкілля [11]. Окрім контрольної групи (n самиць=10; n ембріонів=116), моделювалась група ізольованого введення хлориду кадмію в дозі 2,0 мг/кг (n самиць=10; n ембріонів=90) та експериментальна група комбінованого введення хлориду кадмію (2,0 мг/кг) та сукцинату цинку в дозі 5 мг/кг (n самиць=10; n ембріонів=111). 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 досліджуваної речовини на ембріональний розвиток судили за здатністю підвищувати рівень ембріональної смертності; загальний розвиток плодів оцінювали за показниками кількості ембріонів (середнє значення в групі), кількості жовтих тіл вагітності яєчників самиць, маси тіла ембріона, його відповідності стадії розвитку за загальноприйнятими критеріями ембріонального розвитку щурів. Ембріотоксичну дію досліджуваних речовин оцінювали за наступними показниками:

1. Загальна ембріональна смертність =  $ZSE=(B-A)/V$

де А – кількість живих плодів, В – кількість жовтих тіл вагітності.

2. Предімплантаційна смертність =  $ПІС=(B-(A+B))/V$

де А – кількість живих плодів, Б – кількість загиблих (резорбованих) плодів, В – кількість жовтих тіл вагітності.

3. Постімплантаційна смертність =  $ПостІС=B/(A+B)$

де А – кількість живих плодів, Б – кількість загиблих (резорбованих) плодів.

4. Кількість плодів на 1 самку в групі (середнє значення).

Під час оперування підраховували кількість плодів в кожному розі матки та відповідність їх кількості жовтих тіл в яєчнику з відповідного боку.

Підрахування жовтих тіл в яєчниках самиць дозволяло визначати доімплантаційну смертність ембріонів: якщо кількість жовтих тіл вагітності в яєчниках була вищою за кількість ембріонів у відповідному розі матки, це свідчило про ембріотоксичний вплив досліджуваного чинника на процес імплантації та наступну загибель ембріона щура – доімплантаційну смертність, а постімплантаційну смертність визначали за різницею міст імплантації (резорбції ембріонів) в рогах матки та кількістю виживших ембріонів. Дані показники є базовими показниками для обрахування загальної ембріональної смертності та визначення ембріотоксичності досліджуваних сполук.

Пробопідготовка і вимірювання вмісту металів проводилося відповідно до ГОСТ 30823-2002. Кількісне вимірювання вмісту металів в зразках проведено на атомно-емісійному спектрометрі Емас-200 ССД (повірений 30.11.2017, свідоцтво про повірку 4706-ФГ). В якості розчинника використовувалася стандартна спектральна буферна суміш по ГОСТ 30823-2002. Кількісне визначення кадмію в аналізованих об'єктах проводилося на довжині хвилі 228,802 нм, цинку – 213,856 нм. Сила струму в дузі у всіх випадках становила 15 А, величина оптичної щільності приладу при вимірюванні кадмію та цинку дорівнювала 0,4.

Атомно-емісійний аналіз з дуговою атомізацією дозволяє проводити якісний і кількісний елементний аналіз проб практично будь-якої природи. Атомно-емісійний спектрометр Емас-200 ССД є сучасним аналітичним приладом, управляється комп'ютером і всі необхідні розрахунки виробляє самостійно за мінімальної участі оператора.

Ферментативну активність аспаратамінотрансферази (АСТ) та аланінамінотрансферази (АЛТ) визначали відповідно до методу визначення вказаних ферментів за Райтманом-Френкелем [12, 13]

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики. Оцінку вірогідності статистичних досліджень проводили за допомогою t-критерію Ст'юдента.

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).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Порівняння результатів ізольованої дії хлориду кадмію з показниками контрольної групи виявило його ембріотоксичність. В групі впливу хлориду кадмію спостерігається достовірне ( $p<0,05$ ) зниження кількості живих плодів на 22,4% порівняно з контрольною групою (**табл. 1**). Ці дані було підтверджено експериментальними результатами впливу важких металів на загальний хід ембріогенезу [14].

При комбінованому введенні хлориду кадмію та сукцинату цинку впродовж 13-ти діб вагітності відмічається достовірне ( $p<0,05$ ) збільшення кількості живих ембріонів на 18,9% порівняно з групою ізо-

льованого введення. Крім того, кількість ембріонів в групі комбінованого введення не мала достовірної різниці з контрольною групою.

Важливим критерієм ембріотоксичності є показники загальної ембріональної смертності та доімплантаційної і післяімплантаційної смертності. Обрахування показників загальної ембріональної смертності показало, що при ізольованому введенні хлориду кадмію відбувається збільшення цього показника в 4,8 рази порівняно з контролем. Комбіноване введення хлориду кадмію та сукцинату цинку призводить до збільшення в 2 рази показника загальної ембріональної смертності в порівнянні з контрольною групою, але визначається модифікуюча дія сукцинату цинку на даний показник при комбінованому введенні у порівнянні до групи впливу кадмієм. Тобто, відбувається достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження в 2,18 рази ембріональної смертності в порівнянні до групи ізольованого впливу хлориду кадмію.

В контрольній групі відмічається незначна як доімплантаційна ( $0,03 \pm 0,01$ ), так і постімплантаційна смертність ( $0,02 \pm 0,01$ ), а при ізольованому введенні хлориду кадмію дані показники підвищуються. На 13-ту добу ембріогенезу в групі ізольованого впливу хлориду кадмію ми виявили збільшення доімплантаційної смертності в 3,3 рази ( $p < 0,05$ ), а постімплантаційна смертність в цій групі збільшується в 7 разів ( $p < 0,01$ ) порівняно з контрольною групою.

При комбінованому введенні досліджуваних сполук показник доімплантаційної смертності знижено в 2 рази в порівнянні з групою ізольованого впливу кадмію, що майже наближається до рівня контролю. Показник постімплантаційної смертності при комбінованому введенні хлориду кадмію та сукцинату цинку в 2,3 рази менший за постімплантаційну смертність в групі ізольованого введення хлориду кадмію.

Концентрація кадмію в печінці вагітної самки щура в контрольній групі незначна та становить  $0,183 \pm 0,036$  мкг/г. В групі ізольованого введення хлориду кадмію впродовж 13 днів, вміст цього металу збільшується в 60 разів. В групі комбінованого введення хлориду кадмію та сукцинату цинку концентрація кадмію достовірно знижується ( $p < 0,05$ ) на 28% в порівнянні з групою ізольованого введення (табл. 2).

В крові вагітних щурів відмічається менша концентрація кадмію, ніж в печінці. Так, в контрольній групі вміст кадмію становить  $0,026 \pm 0,003$  мкг/л, що в 7 разів менше ніж в печінці і підтверджується літературними даними [15], що печінка є основним місцем накопичення цього важкого металу. При хронічному введенні хлориду кадмію, вміст металу в крові збільшується в 3 рази порівняно з контролем. Комбіноване введення хлориду кадмію та сукцинату цинку достовірно знизило ( $p < 0,05$ ) вміст кадмію в крові вагітних щурів на 27,7% порівняно з групою ізольованого введення. Тобто, комплекс з сукцинатом цинку стабільно знижує ступінь накопичення кадмію в тканинах живого організму приблизно на 30%.

Наступним кроком було дослідження вмісту цинку при тих самих умовах, як і кадмію (табл. 3).

Таблиця 1 – Показники ембріональної смертності щурів в дослідних групах,  $n=10$

Показник/ Група	Контроль	Кадмій хлорид	Кадмій хлорид та сукцинат цинку
Кількість живих плодів на 1 самицю	11,6 $\pm$ 0,85	9,00 $\pm$ 0,61*	11,1 $\pm$ 0,69#
Загальна ембріональна смертність, од	0,05 $\pm$ 0,02	0,24 $\pm$ 0,02***	0,11 $\pm$ 0,03#
Доімплантаційна смертність, од	0,03 $\pm$ 0,01	0,1 $\pm$ 0,03*	0,05 $\pm$ 0,02
Постімплантаційна смертність, од	0,02 $\pm$ 0,01	0,14 $\pm$ 0,03**	0,06 $\pm$ 0,02*#

Примітки: \* – достовірна різниця порівняно з контрольною групою:  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; # – достовірна різниця порівняно з групою кадмій хлорид  $p < 0,05$ .

Таблиця 2 – Ступінь накопичення кадмію в печінці та крові вагітних щурів, мкг/г ( $n=10$ )

Група/орган	Печінка	Кров
Контроль	0,183 $\pm$ 0,01	0,026 $\pm$ 0,001
Кадмій хлорид	10,989 $\pm$ 0,685***	0,079 $\pm$ 0,007*
Кадмій хлорид та сукцинат цинку	7,901 $\pm$ 0,581#	0,057 $\pm$ 0,004#

Примітки: \* – достовірна різниця порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; # – достовірна різниця порівняно з групою впливу кадмію хлориду  $p < 0,05$ .

Таблиця 3 – Ступінь накопичення цинку в печінці та крові вагітних самок щурів, мкг/г ( $n=10$ )

Група/орган	Печінка	Кров
Контроль	22,0 $\pm$ 1,1	6,6 $\pm$ 0,55
Кадмій хлорид	46,4 $\pm$ 4,1*	6,2 $\pm$ 0,37
Кадмій хлорид та сукцинат цинку	57,2 $\pm$ 3,2*#	10,7 $\pm$ 0,67*#

Примітки: \* – достовірна різниця порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ ; # – достовірна різниця порівняно з групою кадмій хлорид  $p < 0,05$ .

Концентрація цинку в контролі в печінці становить  $22,0 \pm 4,2$  мкг/г, а в крові  $6,6 \pm 1,9$  мкг/г, тобто в печінці цинку більше в 3 рази, ніж в крові. При ізольованому введенні хлориду кадмію ми відмічаємо достовірно збільшення ( $p < 0,05$ ) концентрації цинку в печінці вагітних щурів в 2,1 рази порівняно з контролем. В крові концентрація цинку в групі ізольованого введення достовірно не відрізняється від контрольної групи. В групі комбінованого введення хлориду кадмію та сукцинату цинку вміст цинку достовірно збільшується на 23% в печінці та на 73% в крові порівняно з групою ізольованого введення.

Відомо, що вміст АСТ та АЛТ в сироватці крові є високоінформативним тестом, так як ці ферменти розглядаються у якості маркерів цитолізу. У вагітних самок щурів, яким вводили хлорид кадмію впродовж 13-ти діб спостерігається гепатотоксичний ефект, ознакою якого є достовірно збільшення ( $p < 0,05$ ) на 34% активності АЛТ в сироватці крові (рис. 1).

В групі комбінованого введення хлориду кадмію та сукцинату цинку спостерігається достовірно зниження ( $p < 0,05$ ) активності АЛТ на 22% порівняно з групою ізольованого введення.

Одночасно встановлено збільшення активності АСТ в групі ізольованого введення (рис. 2), що свідчить про більш глибокі зміни печінкової тканини. В

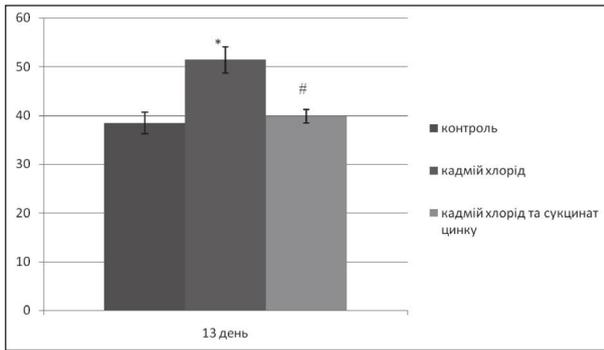


Рисунок 1 – Активність АЛТ в сироватці крові вагітних щурів, Од/л.

Примітки: \* – достовірна різниця порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ ; # – достовірна різниця порівняно з групою кадмій хлорид  $p < 0,05$ .

цьому випадку активність ферменту підвищується на 16% порівняно з контролем.

При комбінованому введенні дослідних сполук активність АСТ достовірно знижується ( $p < 0,05$ ) на 10% порівняно з групою ізольованого введення.

Збільшення рівню АЛТ та АСТ в сироватці крові є одним з основних індикаторів, які інформують про порушення цілісності гепатоцитів, яке є наслідком отруєння важкими металами. Згідно з літературними даними Kovacic et al. (2019), кадмій здатен викликати структурні та функціональні ураження клітинної мембрани, що призводить до потрапляння трансаміназ до крові.

**Висновки.** Комплекс сукцинату цинку має виражену модифікуючу дію на ембріотоксичні показники хлориду кадмію в досліджуваній дозі, що проявляється в збільшенні кількості ембріонів, зниженні усіх видів ембріональної смертності при комбінованому введенні хлориду кадмію та сукцинату цинку в експерименті на щурах.

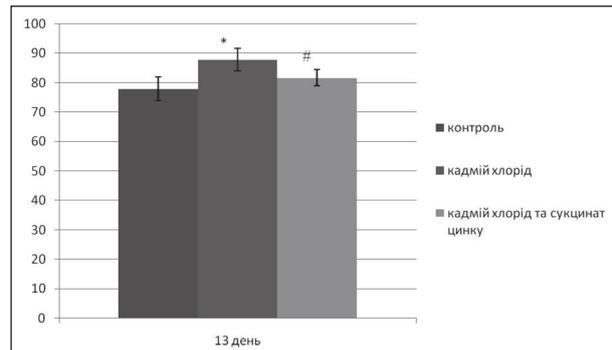


Рисунок 2 – Активність АСТ в сироватці крові вагітних щурів, Од/л.

Примітки: \* – достовірна різниця порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ ; # – достовірна різниця порівняно з групою кадмій хлорид  $p < 0,05$ .

Спільне введення цинку і кадмію сприяє зменшенню концентрації кадмію в печінці і в крові вагітних самиць щурів.

Ізольоване введення хлориду кадмію збільшує активність АЛТ та АСТ, що може бути пов'язано з порушенням цілісності клітин печінки. При введенні комплексу хлориду кадмію та сукцинату цинку спостерігається зниження активності цих ферментів майже до рівня контролю.

Отримані дані свідчать про модифікуючий вплив сукцинату цинку на ембріотоксичні та гепатотоксичні властивості хлориду кадмію при їх комбінованому введенні в зазначених дозах в експерименті на щурах.

**Перспективи подальших досліджень.** Ми вважаємо перспективним у подальшому проведення гістологічних досліджень печінки з метою виявлення впливу досліджуваних факторів на морфогенез печінки.

### Література

1. Yildirim S, Celikezen FC, Oto G, Sengul E, Bulduk M, Tasdemir M, et al. An investigation of protective effects of lithium borate on blood and histopathological parameters in acute cadmium-induced rats. *Biological trace element research*. 2018;182(2):287-294.
2. Smolyankin DA, Timasheva GV, Khusnutdinova NU, Baygil'din SS, Repina EF, Fazlyyeva AS, et al. Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya pecheni i pochek laboratornykh zhivotnykh posle vozdeystviya kadmiyem v podostrom eksperimente. *Mikroelementy v meditsine*. 2021;22(1):72-77. [in Russian].
3. Matović V, Buha A, Đukić-Čosić D, Bulat Z. Insight into the oxidative stress induced by lead and/or cadmium in blood, liver and kidneys. *Food and Chemical Toxicology*. 2015;78:130-140.
4. Brzóska M M, Rogalska J, Kupraszewicz E. The involvement of oxidative stress in the mechanisms of damaging cadmium action in bone tissue. A study in a rat model of moderate and relatively high human exposure. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2011;250(3):327-335.
5. Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*. 2011;283(2-3):65-87.
6. Thévenod F, Lee W K. Toxicology of cadmium and its damage to mammalian organs. *Metal Ions in Life Sciences*. 2013;11:415-490.
7. Shamelashvili KL, Shatorna VF. Eksperimental'ne vyznachennya modyfikuyuchoho vplyvu suksynatatsynku na embriotoksychnist' khloroydu kadmiyu u shchuriv. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2020;3(157):58-61. [in Ukrainian].
8. Shamelashvili KL, Shatorna VF. Embriotoksychna diya khloroydu kadmiyu na orhanizm shchuriv. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2021;1(159):147-150. [in Ukrainian].
9. Ismail SA, Rizk R I. 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. *Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences*. 2016;7:647-655.
10. Livingstone C. Zinc: physiology, deficiency, and parenteral nutrition. *Nutrition in Clinical Practice*. 2015;30(3):371-382.
11. Fedorenko VI. Obhrontuvannya dopustymykh dobovykh doz svyntsyyu i kadmiyu v dobovykh ratsionakh kharchuvannya. *Profilaktychna medytsyna*. 2019;24(1):73-80. [in Ukrainian].
12. Reitman S, Frankel SA. Colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *American Journal of Clinical Pathology*. 1957;28:56-63.
13. Men'shikov V. Laboratornyye metody issledovaniya v klinike. Moskva: Meditsina; 1987. 368 s. [in Russian].
14. Shatorna VF, Harets' V I, Baybakov VM, Kononova II, Slesarenko OH, Shamelashvili KL. Vyznachennya modyfikuyuchoyi diyi tsytrativ metaliv na embriotoksychnist' kadmiyu u shchuriv. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2020;1(155):316-320. [in Ukrainian].
15. Rehman H, Aziz AT, Saggu S, VanWert AL, Zidan N, Saggu S. Additive toxic effect of deltamethrin and cadmium on hepatic, hematological, and immunological parameters in mice. *Toxicology and Industrial Health*. 2017;33(6):495-502.

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИЗНАЧЕННЯ МОДИФІКУЮЧОГО ВПЛИВУ СУКЦИНАТУ ЦИНКУ НА ЕМБРІОТОКСИЧНІСТЬ ТА ГЕПАТОТОКСИЧНІСТЬ ХЛОРИДУ КАДМІЮ У ЩУРІВ****Шамелашвілі К. Л., Черніловська С. В., Копачька М. В., Виселко А. Д., Лушня Л. М., Макарець М. Ф., Давиденко І. В.**

**Резюме.** Кадмій – токсичний важкий метал, який накопичується в деяких тканинах та сприяє розвитку окисного стресу, що є джерелом розвитку серйозних патологічних станів в організмі. Актуальним є пошук речовин які б могли знижувати вміст кадмію в органах живого організму та пригнічувати його негативну дію.

Мета дослідження – експериментально визначити модифікуючу дію сукцинату цинку на ембріотоксичність хлориду кадмію при хронічному внутрішньошлунковому введенні впродовж всього періоду вагітності у щурів. Визначити ступінь накопичення кадмію та цинку в крові та печінці вагітних щурів. Визначити вплив солей кадмію і сукцинату цинку на активність аспаратамінотрансферази та аланін амінотрансферази.

Експериментальні дослідження проводили на самках щурів Wistar. Для ембріонального дослідження отримували самиць щурів з датованим терміном вагітності, використовуючи метод вагінальних мазків. З першого дня вагітності вводили досліджувані речовини. Для впливу та визначення токсичного ефекту впливу хлориду кадмію ми щодня вводили самицям per os розчин хлориду кадмію (у дозі 2,0 мг/кг) впродовж усієї вагітності. На 13-й день вагітності проводився хірургічний забій. Ембріотоксичну дію досліджуваних речовин оцінювали за наступними показниками: 1. Загальна ембріональна смертність; 2. Предімплантаційна смертність; 3. Постімплантаційна смертність; 4. Кількість плодів на 1 самку в групі. Кількісне визначення кадмію та цинку проводили завдяки атомно-емісійному аналізу на спектрометрі EMAS-200 CCD. Ферментативну активність АСТ та АЛТ та визначали відповідно до методу визначення вказаних ферментів за Райтманом-Френкелем. Оцінку достовірності статистичних досліджень проводили за допомогою t-критерію Стьюдента.

Комплекс сукцинату цинку має виражену модифікуючу дію на ембріотоксичні показники хлориду кадмію в досліджуваній дозі, що проявляється в збільшенні кількості ембріонів, зниженні усіх видів ембріональної смертності при комбінованому введенні хлориду кадмію та сукцинату цинку в експерименті на щурах.

Спільне введення цинку і кадмію сприяє зменшенню концентрації кадмію в печінці і в крові вагітних самиць щурів.

Ізольоване введення хлориду кадмію збільшує активність АЛТ та АСТ, що може бути пов'язано з порушенням цілісності клітин печінки. При введенні комплексу хлориду кадмію та сукцинату цинку спостерігається зниження активності цих ферментів майже до рівня контролю.

Отримані дані свідчать про модифікуючий вплив сукцинату цинку на ембріотоксичні та гепатотоксичні властивості хлориду кадмію при їх комбінованому введенні в зазначених дозах в експерименті на щурах.

**Ключові слова:** хлорид кадмію, сукцинат цинку, ембріогенез, ембріотоксичність, ембріональна смертність, печінка, АЛТ, АСТ.

**EXPERIMENTAL DETERMINATION OF THE MODIFYING EFFECT OF ZINC SUCCINATE ON EMBRYOTOXICITY AND HEPATOTOXICITY OF CADMIUM CHLORIDE IN RATS****Shamelaşvili K. L., Chernilovskaya S. V., Kopatskaya M. V., Vyselko A. D., Lushnya L. M., Makarets M. F., Davydenko I. V.**

**Abstract.** Cadmium is a toxic heavy metal that accumulates in some tissues and contributes to the development of oxidative stress, which is a source of serious pathological conditions in the body. It is important to look for substances that could reduce the content of cadmium in the organs of a living organism and suppress its negative effects.

The aim of the study was to experimentally determine the modifying effect of zinc succinate on the embryotoxicity of cadmium chloride during chronic intragastric administration throughout pregnancy in rats. Determine the degree of accumulation of cadmium and zinc in the blood and liver of pregnant rats. To determine the effect of cadmium and zinc succinate salts on the activity of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase.

Experimental studies were performed on female Wistar rats. For embryonic research, female rats with a date of pregnancy were obtained using the method of vaginal swabs. From the first day of pregnancy, the test substances were administered. To influence and determine the toxic effect of cadmium chloride, we daily administered to females per os solution of cadmium chloride (at a dose of 2.0 mg / kg) throughout pregnancy. On the 13<sup>th</sup> day of pregnancy, a surgical slaughter was performed. The embryotoxic effect of the studied substances was assessed by the following indicators: 1. Total embryonic mortality; 2. Preimplantation mortality; 3. Postimplantation mortality; 4. The number of fruits per 1 female in the group. Quantitative determination of cadmium and zinc was performed by atomic emission analysis on an EMAS-200 CCD spectrometer. The enzymatic activity of ACT and ALT was determined according to the method of determination of these enzymes by Reitman-Frenkel. Assessment of the reliability of statistical studies was performed using Student's t-test.

The zinc succinate complex has a pronounced modifying effect on embryotoxic parameters of cadmium chloride in the studied dose, which is manifested in an increase in the number of embryos, reduction of all types of embryonic mortality with combined administration of cadmium chloride and zinc succinate in experiments.

The joint administration of zinc and cadmium helps to reduce the concentration of cadmium in the liver and blood of pregnant female rats.

Isolated administration of cadmium chloride increases the activity of ALT and AST, which may be associated with impaired liver cell integrity. With the introduction of a complex of cadmium chloride and zinc succinate, there is a decrease in the activity of these enzymes almost to the control level.

The obtained data indicate a modifying effect of zinc succinate on embryotoxic and hepatotoxic properties of cadmium chloride when combined in these doses in an experiment in rats.

**Key words:** cadmium chloride, zinc succinate, embryogenesis, embryotoxicity, embryonic mortality, liver, ALT, AST.

**ORCID кожного автора та їх внесок до статті:**

Shamelashvili K. L.: 0000-0001-5509-3011 <sup>BDF</sup>

Chernilovskaya S. V.: 0000-0002-3801-6476 <sup>B</sup>

Kopatskaya M. V.: 0000-0003-1760-2617 <sup>C</sup>

Vyselko A. D.: 0000-0002-8347-4310 <sup>A</sup>

Lushnya L. M.: 0000-0002-9058-5801 <sup>E</sup>

Makarets M. F.: 0000-0002-5271-5791 <sup>B</sup>

Davydenko I. V.: 0000-0002-9231-5194 <sup>E</sup>

**Конфлікт інтересів:**

Автори статті підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

---

Адреса для кореспонденції

Шамелашвілі Карина Леонідівна

Дніпровський державний медичний університет

Адреса: Україна, 49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського 9

Тел.: +380677173867

E-mail: Shamelashvili2018@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 15.11.2021 року*