

**МОРФОГЕНЕЗ ПЕЧІНКИ ПІД ВПЛИВОМ СОЛЕЙ КАДМІЮ НАПРИКІНЦІ
ЕМБРІОГЕНЕЗУ ТА В ПОСТНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ РОЗВИТКУ ТА ПОШУК
МОЖЛИВИХ ШЛЯХІВ ЗНИЖЕННЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТІ КАДМІЮ В ЕКСПЕРИМЕНТІ****¹Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро, Україна)****²Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини (м. Дніпро, Україна)****verashatornaya67@gmail.com**

Вплив солей кадмію на ембріогенез та морфогенез печінки залишається остаточно не дослідженим. Іншим не вирішеним питанням є пошук та розробка фармакологічних засобів на гепатогенез за умов токсичного хронічного впливу солей кадмію. Робота присвячена вивченню морфологічних змін печінки ембріона щура у пренатальному та ранньому постнатальному періоді онтогенезу під впливом хлориду та цитрату кадмію при ізольованому введенні та за умов корекції цитратами селену та германію. Експериментальне дослідження проведено на лабораторних щурах, введення досліджуваних чинників проводили самицям внутрішньошлунково щоденно з першого дня до кінця вагітності. Застосування гістологічних, морфометричних та імуногістохімічних методів дозволило дослідити основні зміни морфогенезу печінки при дії розчинів хлориду кадмію/цитрату кадмію у дозі 1,0 мг/кг при ізольованому введенні та при комбінованому введенні солей кадмію з цитратом германію (0,1 мг/кг), або цитратом селену (0,1 мг/кг).

Порівняння співвідношення масометричних показників ембріонів та печінок на 20-ту добу ембріогенезу та 10-ту добу постнатального розвитку довело вищий ступінь гепатотоксичності хлориду кадмію розвиток печінки в групі впливу хлориду кадмію у порівнянні до цитрату кадмію не зважаючи на однаковість дози. Вплив хлоридом кадмію призводить до збільшення діаметру центральної вени печінкової часточки та порталльної часточки. А вплив цитратом кадмію виразно негативно впливає на формування судин печінки. В групах комбінованого введення солей кадмію з цитратами селену або германію визначається зменшення гепатотоксичного впливу кадмію на досліджувані показники гепатогенезу, що дозволяє розглядати цитрати металів як біоантагоністи кадмію в зазначених дозах в експерименті на щурах.

Ключові слова: печінка, ембріон щура, кадмій, селен, германій, експеримент.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Експериментальне дослідження виконано у 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. На теперішній час сформовано основні положення про закономірності індивідуального розвитку організму та морфогенезу печінки у різних хребетних тварин. Лабораторні щури є вдалим об'єктом для вивчення морфогенезу печінки з огляду на стадії

морфогенезу, морфо-функціональні особливості органу. Разом з тим, проблемними і дискусійними залишаються питання порушеного морфогенезу печінки за умов дії важких металів [1, 2, 3]. Перш за все, це стосується аспектів морфогенезу паренхіми печінки, диференціації клітин та судинного русла, яким приділяється мало уваги. Дослідження останніх років дозволили дослідити вплив сполук важких металів, зокрема свинцю та кадмію, на морфологію та функціонування травної системи, призвели до відкриття нових, раніше невідомих, впливів важких металів [4, 5, 6]. Вплив солей кадмію на ембріогенез та морфогенез печінки залишається остаточно не дослідженим. Іншим не вирішеним питанням морфогенезу печінки є розробка фармакологічного впливу лікарських засобів на ембріогенез та гепатогенез за умов токсичного хронічного впливу солей кадмію, який є важливим і розповсюдженим екополутантом.

Морфогенез печінки в нормі та під впливом важких металів заслуговує особливу увагу морфологів в силу своєї високої значущості. Актуальність досліджень розвитку печінки пов'язана з її роллю великої травної залози та впливом на кровотворення. Фізіологічний і непорушений морфогенез печінки забезпечує детоксикаційну, накопичувальну, синтетичну та кровотворну функцію. З огляду на це глибоке і всебічне дослідження морфо-функціонального розвитку печінки, особливо за дії токсичних факторів, є актуальним.

Метою експериментального дослідження було визначення морфогенетичних порушень розвитку печінок плодів щура та 10-ти денних щурят при хронічному внутрішньошлунковому ізольованому впливі солями кадмію і в комбінації кадмію з цитратами германію/селену на вагітну самицю.

Об'єкт і методи дослідження. Для моделювання впливу і токсичної дії експозиції кадмію ми з першого дня і впродовж всієї вагітності самицям щурів лінії Wistar щодня per os через зонд вводили хлорид або цитрат кадмію ізольовано в однаковій дозі (1,0 мг/кг). В групах комбінованого впливу з солями кадмію вводили з кадмієм цитрати селену або германію в дозах, що наближаються до тих, які щоденно можуть надходити в організм із навколишнього середовища, на 20-й день вагітності проводили оперативний забій. Частина самиць народжувала щурят, які оперативно вилучались з експерименту на 10-ту добу постнатального періоду. Всі самиці були розділені на 7 груп по 8 самиць в кожній: 1 група – контрольна; 2 група – тварини, яким вводили розчин хлориду кадмію у дозі 1,0 мг/кг; 3 група – тварини, яким вводили розчин цитрату кадмію у дозі 1,0 мг/кг; 4 група – тварини, яким вво-

дили розчин хлориду кадмію у дозі 1,0 мг/кг та розчин цитрату селену у дозі 0,1мг/кг; 5 група – тварини, яким вводили розчин цитрату кадмію у дозі 1,0 мг/кг та розчин цитрату селену у дозі 0,1мг/кг; 6 група – тварини, яким вводили розчин хлориду кадмію у дозі 1,0 мг/кг та розчин цитрату германію у дозі 0,1 мг/кг; 7 група – тварини, яким вводили розчин цитрату кадмію у дозі 1,0 мг/кг та розчин цитрату германію у дозі 0,1 мг/кг.

Морфологічним матеріалом дослідження були печінки ембріонів на 20-ту добу гестації та 10-ти денних щурят постнатального розвитку. У ембріонів 20-ї доби і щурят 10-тої доби постнатального розвитку вилучали печінку, зважували для обрахування гепатофетального індексу (ГФІ), заливали в парапласт та робили серійні гістологічні зрізи.

Відповідно до мети дослідження проводили обрахування наступних морфометричних параметрів:

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

$$ГФІ = \frac{m}{M} \times 100\%$$

де ГФІ – гепатофетальний індекс; m – маса печінки ембріону (мг); M – маса ембріона щура (мг).

Гістологічними дослідженнями для визначення змін в паренхімі печінки досліджували печінкові та порталні часточки, діаметри центральних вен печінкових часточок. Імуногістохімічний аналіз обрано і використано для оцінки перебігу змін базових гістогенетичних процесів в паренхімі печінки. Нами визначались зміни на тканинному рівні процесів проліферації (маркер проліферації Ki_{67}) та васкулогенезу (маркер α -sma). Імуногістохімічні дослідження проводились на базі міжкафедральної морфологічної лабораторії ДДМУ.

Для отримання цифрових зображень з подальшим обчисленням лінійних розмірів структур паренхіми печінки використовувалася камера для світлової мікроскопії ZEISS Ахіосат ERc 5s з адаптером P95-C 1/2» 0,5x, приєднана до мікроскопу Primo Star (компанії ZEISS).

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням програми «Microsoft Excel». Оцінку вірогідності статистичних досліджень проводили за допомогою t-критерію Ст'юдента, відмінності між групами вважалися достовірними при значенні $p < 0,05$.

При плануванні та проведенні експериментальних досліджень ми дотримувались принципів Хельсінської декларації, відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.), «Загальним етичним принципам експериментів над тваринами» (Київ, 2001 р).

Результати дослідження та їх обговорення. При порівнянні впливу будь-яких ксенобіотиків на розвиток органу у пренатальному періоді показовим фактом є не просто маса органу, а його пропорційне співвідношення маси досліджуваного органу до маси тіла. Таке співвідношення виключає похибки в групі дослідження, бо не залежить від одного показника.

Обрахування та порівняння гепатофетального індексу (ГФІ) на 20-ту добу пренатального розвитку в усіх групах дало наступні результати. При ізольованому впливі хлоридом кадмію ГФІ збільшувався на 11,6%, у порівнянні до контрольної групи, а вплив цитратом кадмію не призводив до достовірної різниці з контролем. Таким чином, порівняння масометричних показників ембріонів та печінки на 20-ту добу ембріогенезу довело, що вищий рівень ураження печінки під час пренатального розвитку за умов хронічного впливу відбувається в групі ізольованого введення саме хлориду кадмію (рис. 1).

Але і процеси відновлення в групах комбінації хлориду кадмію з цитратами мікроелементів були більш вираженими саме при дії хлориду кадмію.

В науковій літературі ми не зустріли аналізу гепатофетального індексу у ембріонів щурів при впливі кадмієм, але аналогічні дослідження проводились на щурах з впливом ацетату свинцю ізольованим впливом та в комбінації з цитратом золота та цитратом срібла. Автори доводять, що комбінований хронічний вплив свинцю з цитратами золота та срібла зменшує гепатотоксичний вплив свинцю, який визначається в групах ізольованого введення. Показник гепатофетального індексу відновлюється при комбінованому введенні досліджуємих цитратів [3, 4].

При впливі хлоридом кадмію наприкінці ембріонального розвитку (20-та доба) гістологічно в печінці виявлялись порушення формоутворюючих процесів фіброзної оболонки печінки у вигляді розпушених або розшарованих сполучнотканинних волокон. Гепатоцити зовнішньої межової печінкової пластинки утворювали локальні потовщення, що свідчить про високу регенеративну активність означених ділянок, а паренхіма печінки мала високу частку сполучних елементів при зниженні васкуляризації. Вплив цитрату кадмію на гепатогенез на 20-й добі визначався гістологічно в наступних змінах. Капсула печінки ембріонів не мала розшарувань, але мезотелій серозної оболонки складався з пухко розташованих клітин, що свідчить про відставання органогенезу під дією досліджуваного чинника. Паренхіма органу мала високий рівень кровонаповнення без змін формоутворюючих процесів печінкових балок і гепатоцитів. Гістологічні дослідження печінки 20-ти денних плодів щура надали результати, які можна співставити з даними, отриманими при впливі важких металів інших дослідників. Найближчими за схемою експеримента є дослідження структури печінки потомства білих щурів в умовах дії низької дози ацетату свинцю (1 мг/кг) на добу під час вагітності самки і впродовж лактаційного періоду.

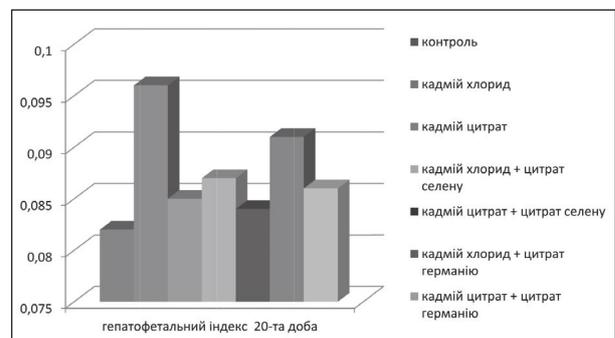
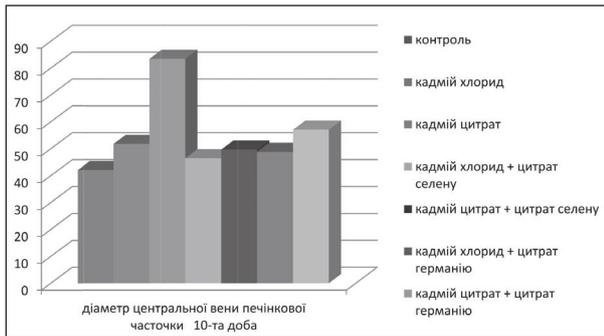


Рисунок 1 – Показники гепатофетального індексу плодів щура 20-ї доби розвитку всіх експериментальних груп.



Рисунк 2 – Показники діаметру (мкм) центральної вени печінкової часточки (M±m) щурят 10-ї доби постнатального розвитку всіх експериментальних груп.

Авторами відзначалась реакція з боку мікроциркуляторного русла паренхіми печінки – розширення синусоїдних гемокапілярів, лімфоцитарна інфільтрація в області порталних зон, повнокров'я центральних вен. Виявлено порушення формування печінкових балок у 2-х тижневих експериментальних щурят. Найбільш виражені відхилення від норми спостерігались в перші тижні постнатального життя [5, 6]. Аналогічні порушення гепатогенезу під впливом важких металів визначаються навіть у плодів людини, що дозволяє в певній мірі інтерпретувати отримані експериментальні дані на розвиток печінки у людини [7]. В групі комбінованого введення цитрату кадмію з цитратом селену також спостерігався високий рівень васкуляризації з високим кровонаповненням, але на відміну від ізольованого впливу цитратом кадмію, визначався значний рівень формоутворюючих процесів паренхіми. На гістологічних зрізах добре помітні елементи формування печінкових часточок з центральною веною, що формуються. Проте в 18,3% досліджень гістологічної будови печінки в даній групі зберігалось характерне для ізольованого впливу цитратом кадмію розширення судин паренхіми та високий рівень кровонаповнення. У частини досліджуваних препаратів спостерігалось навпаки ущільнення печінкових балок з чіткою геометричною спрямованістю та розподілом сполучною тканиною на окремі тяжі. В деяких ділянках зберігались елементи синцитію – лиття печінкових балок, характерного для групи ізольованого впливу цитратом кадмію.

У зв'язку з постнатальним кінцевим органогенезом печінки наступним часовим пунктом досліджень був термін 10-та доба після народження щурят. Тобто, ми мали змогу оцінити віддалені результати впливу солей кадмію на органогенез після припинення впливу. Даний термін обрано не випадково. Саме в цей час печінка має дефінітивну гістологічну будову і морфологічну функцію травної залози. На 10-ту добу постнатального розвитку щура паренхіма печінки представлена сукупністю гепатоцитів, які формують класичну печінкову часточку, тобто – структурно-функціональну одиницю печінки, яка має форму шестигранної призми. Печінкові часточки щура не мають чітко окресленої межі сполучною тканиною, як у людини, тому визначити площу часточки для обрахувань неможливо. Окрім печінкової часточки на гістологічних зрізах печінки виділяють також порталні часточки, це умовні трикутники, верхівки яких розташовані по центру трьох найближчих центральних вен печінкових часточок. Ми проводили заміри діаметру центральної вени

печінкової часточки та довжини сторін трикутників для порівняння впливу солей кадмію на формоутворюючі процеси печінки щурів. В контролі показник середніх значень довжини сторони порталної часточки визначався на рівні $298,42 \pm 13,41$ мкм, а діаметр центральної вени – $42,10 \pm 1,57$ мкм. Показник діаметру центральної вени печінкової часточки в контрольній групі становив на 10-ту добу постнатального розвитку щура $42,10 \pm 1,17$ мкм.

В групах впливу хлоридом кадмію досліджувані показники гепатогенезу продемонстрували відмінності у сторону збільшення. Діаметр центральної вени печінкової часточки достовірно збільшувався ($p < 0,05$) у порівнянні до контрольних значень на 23,15% і становив $51,85 \pm 2,57$ мкм, а сторона порталної часточки збільшувалась в середньому на 37,29% – $409,69 \pm 13,62$ мкм. Така різниця мала високий рівень достовірності ($p < 0,001$) у порівнянні до контролю.

Аналіз та узагальнення отриманих морфометричних даних гістологічного дослідження паренхіми печінки на 10-ту добу постнатального розвитку щура також вказують на компенсаторний вплив цитратів германію та селену на солі кадмію. Як зазначалось вище, цитрат кадмію при ізольованому впливі проявляв меншу гепатотоксичність у порівнянні до хлориду кадмію. Але визначалось майже в 2 рази збільшення діаметру центральної вени печінкової часточки, тобто негативний вплив цитрату кадмію відбувався саме на судинний компонент паренхіми печінки (рис. 2).

В групах комбінації з цитратом кадмію даний показник не мав достовірної різниці з контролем як і в групі ізольованого впливу (рис. 3).

Такі тенденції впливу ксенобіотиків на організм визначаються в більшості досліджень, але порівняння досліджуемого показника з аналогічними числовими даними не є можливими у зв'язку з відсутністю схожих експериментів з використання одночасного впливу кадмієм та цитратами селену або германію.

Завершеність морфогенезу печінки на 10-ту добу постнатального розвитку щура дозволила порівняти таку структурну одиницю паренхіми органа як довжина стінки порталної часточки. Незважаючи на підвищення розмірів часточки при ізольованому впливі хлоридом кадмію, в групах комбінації з цитратами селену-германію визначалась тенденція до відновлення цього показника у напрямку наближення до контрольних значень. При цьому селен проявляв свою компенсаторну дію у більшій мірі ніж германій (рис. 3).

Таким чином, в групах комбінованого введення солей кадмію з цитратами селену та германію визначалось зменшення гепатотоксичного впливу кадмію на досліджувані показники гепатогенезу, що дозволяє розглядати цитрати металів як біоантагоністи кадмію в зазначених дозах в експерименті на щурах.

Нажалі, даних експериментальних досліджень щодо хронічного впливу органічних сполук германію та селену на перебіг морфологічних процесів в організмі ембріонів на тлі кадмієвої інтоксикації не виявлено. Не зустріли ми і досліджень з комбінованого впливу кадмію та германію/селену на розвиток ембріональної печінки при хронічному внутрішньошлунковому щоденному введенні досліджуваних речовин вагітній самиці.

Як показав результат порівняння маркеру проліферації Ki_{67} , найвищий ступінь накопичення цього

маркеру визначався при впливі хлоридом кадмію, що пояснює отримані морфометричні дані. При впливі цитратом кадмію накопичення проліферативного маркеру перевищувало контроль, проте компактність печінкових балок та збільшення їх товщини відрізнялось від паренхіми печінки при впливі хлоридом кадмію. Накопичення маркеру α -SMA виявило менш виразну його експресію у судинах паренхіми печінки групи впливу хлоридом кадмію у порівнянні до контролю. Тобто диференціювання міофібробластів із клітин-попередників під впливом хлориду кадмію відбувалось менш інтенсивно, проте діаметр судин, що розвиваються збільшувався. Використання імуногістохімічних маркерів проліферації Ki67 та васкулогенезу α -SMA в групах комбінованого введення довело, що процеси мітотичної активності та диференціювання міофібробластів в судинах печінки наближуються до контрольних показників.

Таким чином, проведене експериментальне дослідження в групах комбінованого введення солей кадмію з цитратами селену та германію виявило зменшення гепатотоксичного впливу солей кадмію за досліджуваними показниками, що дозволяє розглядати цитрати селену та германію як нові біоантагоністи кадмію в зазначених дозах в експерименті на щурах.

Висновки. В групах комбінованого введення солей кадмію з цитратами селену/германію вагові показники печінки на 20-ту добу пренатального роз-

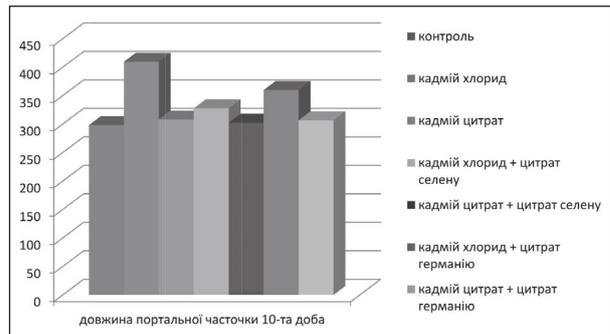


Рисунок 3 – Показники довжини (мкм) стінки портальної часточки (M±m) плодів щура 10-ї доби постнатального розвитку всіх експериментальних груп.

витку наближались до контрольних значень, що свідчить про компенсаторний вплив цитратів селену та германію на гепатотоксичність кадмію. В групах комбінованого введення показники гістогенезу печінки: формування судин, печінкових часточок, портальних часточок, мітотична активність та диференціювання міофібробластів в судинах печінки наближались до контрольних.

Перспективи подальших досліджень. Актуальним напрямком досліджень є визначення рівню біохімічних показників крові аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) в експериментах з впливу солей кадмію для співставлення зі морфологічними порушеннями розвитку печінки.

Література

1. Silvera SA, Rohan TE. Trace elements and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control.* 2007;18(1):7-27.
2. Brin VB, Mittsiyev AK, Mittsiyev KG. Sposob korrektsii gepatotoksicheskogo deystviya kadmiya v eksperimente. *Vestn. novykh med. tekhnologiy.* 2011;18(4):209-10. [in Russian].
3. Harets' VI, Shatorna VF, Bel's'ka YUO. Morfolohiya embrional'noyi pechinky pid vplyvom tsytrativ sribla ta zolota na tli svyntsevoyi intoksykatsiyi. *Medychni perspektyvy.* 2016;XXI(2):9-13. [in Ukrainian].
4. Bel's'ka YUO, Harets' VI. Prenatal'nyy morfohenez pechinky shchuriv pid vplyvom atsetatu ta za umov diyi tsytrativ sribla i zolota. *Materialy vseukrayins'koyi naukovy-praktychnoyi konferentsiyi molodykh uchenykh Medychna nauka v praktyku okhorony zdorov'ya.* 2016 Hrud 9; Poltava: UMSA; 2016. s. 89. [in Ukrainian].
5. Vylegzhanina TA, Kuznetsova TE, Ryzhkovskaya YEL. Morfofunktsional'naya kharakteristika reaktsiy nekotorykh organov reproduktivnoy i simpatoadrenalovoy sistem na deystviye atsetata svintsya. *Materialy III mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii Ksenobiotiki i zhivyye sistemy;* Minsk: «Izdatel'skiy dom BGU»; 2008. s. 25-27. [in Russian].
6. Litvinov NN, Lamentova TG, Kazachkov VI. Strukturno-funktsional'nyye izmeneniya v pecheni beremennykh kryis i ikh plodov pri deystvii kadmiya, benzola i nitrata svintsya. *Gigiyena i sanitariya.* 1991;5:19-22. [in Russian].
7. Ponomarev BL, Obukhova LE, Vysotskiy YUA, Barsukova NI, Cherdantseva TM. Vliyaniye antropogennykh faktorov khimicheskogo proizvodstva na razvitiye pecheni embrionov i plodov cheloveka. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2017;9(6):67-70. [in Russian].

МОРФОГЕНЕЗ ПЕЧІНКИ ПІД ВПЛИВОМ СОЛЕЙ КАДМІЮ НАПРИКІНЦІ ЕМБРІОГЕНЕЗУ ТА В ПОСТНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ РОЗВИТКУ ТА ПОШУК МОЖЛИВИХ ШЛЯХІВ ЗНИЖЕННЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТІ КАДМІЮ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Шаторна В. Ф., Абрамов С. В., Сорокін В. О., Давиденко І. В., Черніловська С. В., Копачька М. В., Великородний В. І.

Резюме. Робота присвячена вивченню морфологічних змін структур печінки ембріона щура у пренатальному та ранньому постнатальному періоді онтогенезу під впливом хлориду та цитрату кадмію при ізольованому введенні та за умов корекції цитратами селену та германію. Експериментальне дослідження проведено на лабораторних щурах, введення досліджуваних чинників проводили самицям внутрішньошлунково щоденно (хронічний вплив) з першого дня до кінця вагітності. Застосування гістологічних, морфометричних та імуногістохімічних методів дозволило дослідити основні зміни морфогенезу печінки при дії розчинів хлориду кадмію/цитрату кадмію у дозі 1,0 мг/кг при ізольованому введенні та при комбінованому введенні солей кадмію з цитратом германію (0,1 мг/кг), або цитратом селену (0,1мг/кг). Порівняння співвідношення масометричних показників ембріонів та печінки на 20-ту добу ембріогенезу довело, що найбільше потерпають від впливу кадмію ембріони і розвиток печінки в групі впливу хлориду кадмію, а вплив цитратом кадмію не призводить до достовірної різниці з контрольними показниками. В групах комбінованого введення кадмію з цитратами металів вагові показники печінки та гепатофетального індексу наближаються до контрольних значень, що свідчить про компенсаторний вплив цитратів селену та германію на токсичність солей кадмію. На 10-ту добу постнатального розвитку вплив хлоридом кадмію збільшує діаметр центральної вени печінкової часточки у порівнянні до контрольних значень на 23,15%, а сторона портальної часточки збільшується на

37,29%. Вплив цитратом кадмію не призводить до змін в розмірах порталльної часточки печінки, але діаметр центральної вени печінкової часточки збільшувався майже вдвічі (98,3%), тобто мав виражену відповідь з боку розвитку судин печінки. В групах комбінованого введення солей кадмію з цитратами селену та германію визначалось зменшення гепатоксичного впливу кадмію на досліджувані показники гепатогенезу, що дозволяє розглядати цитрати металів як біоантагоністи кадмію в зазначених дозах в експерименті на щурах

Ключові слова: печінка, ембріон щура, кадмій, селен, германій, експеримент.

LIVER MORPHOGENESIS UNDER THE INFLUENCE OF CADMIUM SALTS AT THE END OF EMBRYOGENESIS AND IN THE POSTNATAL PERIOD OF DEVELOPMENT AND SEARCH FOR POSSIBLE WAYS TO REDUCE THE HEPATOTOXICITY OF CADMIUM IN EXPERIMENT

Shatorna V. F., Abramov S. V., Sorokin V. O., Davydenko I. V., Chernilovskaya S. V., Kopatskaya M. V., Velikorodny V. I.

Abstract. Work is devoted to the study of morphological changes of rat embryo liver structures in prenatal and early postnatal period of ontogenesis under the influence of cadmium chloride and citrate at isolated introduction and under conditions of selenium citrate and germanium citrate correction. The experimental study was performed on laboratory rats, the introduction of the studied factors was performed on females intragastrically daily (chronic exposure) from the first day to the end of pregnancy. The morphological materials of the study were liver of embryos on the 20th day of gestation and 10-day-old rats. The use of embryological, statistical, histological and immunohistochemical methods allowed to study the indicator and the main changes in the morphogenesis of embryonic liver under the action of solutions of cadmium chloride/cadmium citrate at a dose of 1.0 mg/kg with isolated administration of (0.1 mg/kg), or selenium citrate (0.1 mg/kg). Studies of liver weight on the 20th day of embryogenesis showed changes compared to control values. To exclude the error in estimating the dynamics of changes in the weight of the embryo and liver mass, the paper calculated the hepatofetal index (GFI), ie the ratio of wet liver mass to wet mass of the fixed embryo. The average weight of fetal liver in the control group was 0.29 ± 0.03 g, and GFI was 0.082 ± 0.011 . When exposed to cadmium chloride, the mean liver mass increased unreliably relative to control – 0.30 ± 0.01 g, but the embryos had a reduced mean body weight and GFI (0.096 ± 0.002) increased by 11.6%, this difference was significant (0.05). In the group of exposure to cadmium citrate, the wet weight of the liver at this time of development decreased in comparison with both the control and the group of exposure to cadmium chloride and amounted to ± 0.02 g. But the decrease in the weight of the embryos themselves showed a hepatofetal index in the group of 0.085 ± 0.003 , the index had no significant difference with the control. Thus, comparing the massometric parameters of embryos and liver on the 20th day of embryogenesis, it can be concluded that embryos and liver development in the cadmium chloride exposure group suffer the most from exposure to cadmium. In the group of introduction of cadmium chloride with selenium citrate GFI reached 0.087 ± 0.003 , and in combination with germanium GFI was 0.091 ± 0.008 . Thus, in the groups of combined administration of cadmium with selenium citrate/germanium citrate, the GFI index approached the control values. The use of immunohistochemical markers revealed the influence of cadmium salts on the course of such basic histogenetic processes as proliferation and vasculogenesis of the liver parenchyma. As shown by the result of comparing the marker of proliferation Ki_{67} , the highest degree of accumulation of this marker was determined when exposed to cadmium chloride, which explains the obtained morphometric data. When exposed to cadmium citrate, the accumulation of the proliferative marker exceeded the control, however, the compactness of the liver beams and the increase in their thickness differed from the liver parenchyma when exposed to cadmium chloride.

Key words: liver, rat embryo, cadmium, selenium, germanium, experiment.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Shatorna V. F.: 0000-0002-5853-9864 ^{ABEF}

Abramov S. V.: 0000-0002-7088-1865 ^{ADE}

Sorokin V. O.: 0000-0002-8411-7219 ^{BDE}

Davydenko I. V.: 0000-0002-9231-5194 ^{BC}

Chernilovskaya S. V.: – ^{BD}

Kopatskaya M. V.: – ^{CDE}

Velikorodny V. I.: 0000-0002-3183-7036 ^{BDE}

Конфлікт інтересів:

Автори статті підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Шаторна Віра Федорівна

Дніпровський державний медичний університет

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

Тел.: +38(056)7664848

E-mail: verashatornaya67@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. Білаш С. М.

Стаття надійшла 02.05.2021 року

Стаття прийнята до друку 12.11.2021 року