

**ЗМІНИ ГЕПАТОГЕНЕЗУ ЩУРІВ ПРИ КОМБІНОВАНОМУ ВВЕДЕННІ
СОЛЕЙ КАДМІЮ З ЦИТРАТАМИ СЕЛЕНУ ТА ГЕРМАНІЮ**

Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро, Україна)

verashatornaya67@gmail.com

Збільшення частоти проявів токсичних ефектів важких металів на організм людини є причиною пошуку ефективних засобів профілактики негативного впливу ксенобіотиків на хід ембріогенезу та розвитку внутрішніх органів. Метою дослідження було визначення морфогенетичних порушень печінки плодів та ембріонів щура при хронічному впливі солями кадмію з цитратами германію/селену на вагітну самицю. Щури були розподілені на групи ізольованого введення солей кадмію (цитрат кадмію або хлорид кадмію) та групи комбінованого впливу солей кадмію з цитратом германію, або цитратом селену. Для моделювання впливу 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 також цитрати селену та германію в дозах, що наближаються до тих, які щоденно можуть надходити в організм із навколишнього середовища. Досліджувались ембріони щурів на 13-ту добу та плоди щурів на 20-ту добу розвитку. За досліджуваними показниками цитрат кадмію володіє менш вираженим ступенем гепатотоксичності у порівнянні до хлориду кадмію. При комбінованому введенні цитратів селену та германію з солями кадмію визначається зменшення гепатотоксичної дії кадмію у порівнянні до груп ізольованого впливу кадмієм в експерименті на щурах при ентеральному введенні в зазначених дозах. Отримані дані дають можливість розглядати цитрат селену та цитрат германію як біоантогоніст гепатотоксичності хлориду/цитрату кадмію.

Ключові слова: кадмій, цитрат селену, цитрат германію, ембріон, печінка.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана відповідно до наукової теми НДР ДДМУ «Морфофункціональні особливості органів і тканин під впливом зовнішніх та внутрішніх факторів», № державної реєстрації 0120U105219.

Вступ. Потужне антропогенне забруднення призвело до деформації макро- та мікроелементів доквілля в усьому світі та змінило основні процеси регулювання і метаболізму екосистем. Дуже важливою проблемою є те, що прогресуюче збільшення викидів екоотоксикантів значною мірою перевищує природні можливості навколишнього середовища до самоочищення та саморегулювання. Діяльність промислових підприємств, що призводить до масового викиду в навколишнє середовище важких металів, згодом призводить до осідання ксенобіотиків на поверхні землі, в безпосередній близькості від джерела забруднення [1, 2, 3]. Внаслідок цього, концентрація металів на прилеглих територіях до промислових

підприємств, значно перевищує гранично допустимі дози. Рівень їх високої токсичності залежить від того, що вони мають здатність накопичуватися в організмі, не піддаються хімічному розкладанню, втручаються в метаболічні цикли, швидко змінюють свій хімічний стан при переході з одного середовища в інше, можуть призводити до дефіциту есенціальних елементів, заміщаючи їх в металовмісних білках [4, 5, 6]. Мішенню токсичних ефектів важких металів в основному є серцево-судинна система, нирки і печінка. Дані стосовно біохімічних механізмів, які лежать в основі розвитку кадмієвої інтоксикації, є роздільними і недостатніми, що не дозволяє створити сучасної концепції первинних біохімічних механізмів дії цього важкого металу [7, 8, 9]. Збільшення частоти проявів токсичних ефектів важких металів на організм людини є причиною пошуку ефективних засобів профілактики патологічної дії ксенобіотиків при виникненні диселементозів.

Соли кадмію мають виражену ембріотоксичну та гепатотоксичну дію, ступінь прояву яких залежить від способу і терміну введення та дози кадмію [10, 11, 12]. У зв'язку з різними шляхами отримання кадмієвої інтоксикації та терміном введення результати експериментів з ембріотоксичності мають широкий діапазон розбіжностей та патологій. Робіт з впливу солей кадмію на морфофункціональний стан печінки дорослих тварин при різних способах і термінах введення є досить широке коло [13, 14, 15]. Але результатів впливу на ембріональну печінку при опосередкованій кадмієвій інтоксикації плоду через хронічний вплив важкими металами на вагітну самицю дуже мало, а представлені дані є протиречивими та не підлягають співставленню через різницю дози та способу і терміну введення.

Метою експериментального дослідження було визначення морфогенетичних порушень розвитку печінки плодів та ембріонів щура при хронічному внутрішньошлунковому впливі солями кадмію з цитратами германію/селену на вагітну самицю.

Об'єкт і методи дослідження. Для моделювання впливу і токсичної дії експозиції кадмію ми 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 також цитрати селену та германію в дозах, що наближаються до тих, які щоденно можуть надходити в організм із навколишнього середовища, забезпечили повноцінний харчовий раціон, воду для пиття і ретельний догляд. Введення досліджуваних розчинів проводили з першого до останнього дня вагітності щоденно в один і той же час доби, на 13-й та 20-й день вагітності проводили оперативний забій. Всі щури були розділені на 7 груп: 1

група – контрольна ($n_{\text{са́миць}}=8, n_{\text{ембріонів}}=145$); 2 група – тварини, яким вводили розчин хлориду кадмію у дозі 1,0 мг/кг ($n_{\text{са́миць}}=8, n_{\text{ембріонів}}=126$); 3 група – тварини, яким вводили розчин цитрату кадмію у дозі 1,0 мг/кг ($n_{\text{са́миць}}=8, n_{\text{ембріонів}}=135$); 4 група – тварини, яким вводили розчин хлориду кадмію у дозі 1,0 мг/кг та розчин цитрату селену у дозі 0,1мг/кг ($n_{\text{са́миць}}=8, n_{\text{ембріонів}}=147$); 5 група – тварини, яким вводили розчин цитрату кадмію у дозі 1,0 мг/кг та розчин цитрату селену у дозі 0,1мг/кг ($n_{\text{са́миць}}=8, n_{\text{ембріонів}}=129$); 6 група – тварини, яким вводили розчин хлориду кадмію у дозі 1,0 мг/кг та розчин цитрату германію у дозі 0,1 мг/кг ($n_{\text{са́миць}}=8, n_{\text{ембріонів}}=147$); 7 група – тварини, яким вводили розчин цитрату кадмію у дозі 1,0 мг/кг та розчин цитрату германію у дозі 0,1 мг/кг ($n_{\text{са́миць}}=8, n_{\text{ембріонів}}=135$).

Експериментальні дослідження було проведено з дотриманням вимог гуманного ставлення до піддослідних тварин, регламентованих Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.) та Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.).

Морфологічним матеріалом дослідження були печінки ембріонів на 13-ту і 20-ту добу гестації та 10-ти денних щурят. Ембріони 13-тої доби фіксувалися цілими та в подальшому з них виготовляли гістотопографічні зрізи, а 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.

Для 20-тиденних плодів щура проводилось також 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:

$$\text{ГФІ} = \frac{m}{M} \times 100\%$$

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

Гістологічними дослідженнями відповідно до мети для визначення змін в паренхімі печінки досліджували печінкові та портальні часточки, діаметри центральних вен печінкових часточок. Імуногістохімічний аналіз обрано і використано для оцінки перебігу змін базових гістогенетичних процесів в тканині печінки ембріона щура. Нами визначались зміни на тканинному рівні процесів проліферації (маркер проліферації Ki_{67}) та васкулогенезу (маркеру $\alpha\text{-sma}$). 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 AxioCam ERc 5s з адаптером P95-C 1/2» 0,5x, приєднана до мікроскопу Primo Star (компанії ZEISS). Програмне забезпечення дозволило проводити на фото заміри діаметру центральної

вени печінкової часточки та довжину сторін трикутників порталних часточок.

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 $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Формування закладки печінки у ембріонів щура починається на самих ранніх етапах ембріогенезу з 6-7 дня разом з закладкою серця ембріона у верхній частині грудного відділу. Ці дві закладки формують печінково-серцевий бугор на вентральній стінці, який добре визначається у ембріона (рис. 1).



Рисунок 1 – Мікрофотографія гістологічного зрізу печінки ембріона щура 13-ї доби розвитку контрольної групи. Забарвлення: гематоксилін Гейденгайна. 36.: 4x10. Позначення: 1 – частки печінки ембріона; 2 – серце ембріона; 3 – печінково-серцевий бугор.

Розвиток серця швидко випереджає формування печінки у зв'язку з більшим функціональним навантаженням, а закладки цих органів починають зміщуватись каудально. На 13-ту добу ембріогенезу щура печінка займає вже вентральне положення і складається з окремих печінкових часток, які добре помітні на гістологічних зрізах. Слід зауважити, що печінка щура відрізняється від печінки людини не лише відсутністю жовчного міхура, а й тим морфологічним фактом, що частки печінки не зростаються в єдину структуру, а залишаються окремими і з'єднуються лише коло воріт печінки (рис. 1).

На 13-ту добу ембріогенезу при впливі хлоридом кадмію визначались зміни будови печінки на гістологічному рівні: паренхіма була більш щільною, містила острівці сполучної тканини, а сполучнотканинна капсула мала фрагментарну розшарованість. Визначались і зміни в судинах печінки: синусоїди мали локальні розширення та звивистий характер, в них відмічався високий рівень кровонаповнення. Печінка була збільшена, добре визначався розподіл органу на частки (рис. 2).

При впливі цитратом кадмію печінкові балки були потовщені, синусоїди мали високий рівень кровонаповнення, в периферичних ділянках визначались локації сполучної тканини та часткове розшарування капсули печінки. Топографія органу не була змінена. В групі комбінованого введення хлориду кадмію з цитратом селену зберігалось розширення синусоїдів

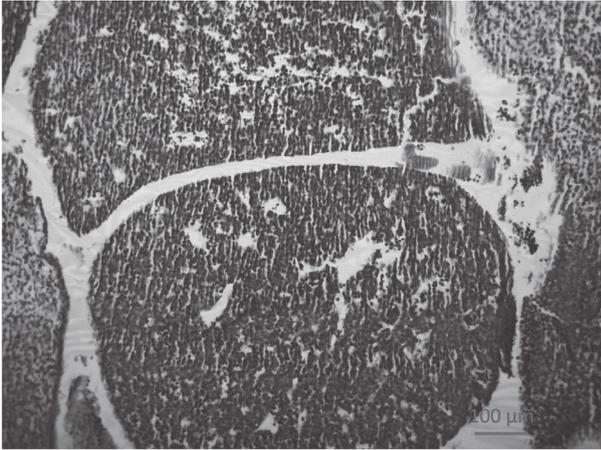


Рисунок 2 – Мікрофотографія гістологічного зрізу паренхіми печінки ембріона щура 13-ї доби розвитку групи впливу хлоридом кадмію. Забарвлення: гематоксилін Гейденгайна. Зб.: 10x10.

ранньої ембріональної печінки, яке було характерне для групи ізольованого впливу. Але розвиток і розташування печінкових балок, що формуються наближались до норми (контрольних показників): паренхіма не ущільнювалась, зберігався розвиток сполучної тканини, сполучнотканинна капсула не мала фрагментів розшарованості, яка визначалась при впливі ізольовано хлоридом кадмію.

В групі комбінованого впливу хлориду кадмію з цитратом германію печінка мала нормальне топографічне розташування та розподіл на частки, але товщина печінкових балок, що розвиваються була виражено збільшеною. Збільшувалась і товщина сполучнотканинної капсули печінки, проте судини паренхіми печінки у своїй більшості не були розширеними.

При комбінованому введенні цитратів селену та германію з цитратом кадмію на 13-ій добі пренатального розвитку щура в наших дослідженнях ембріональна печінка мала нормальну топографію і була сформована з печінкових часток, розділених між собою, гістологічна будова органу також наближалась до контрольних показників. Таким чином, вже на 13-ту добу комбінованого введення солей кадмію з цитратами германію або селену, визначались позитивні зміни гепатогенезу дослідних тварин у порівнянні до груп ізольованого введення кадмію.

Дослідження вагових показників печінки на 20-ту добу ембріогенезу показали зміни у порівнянні до контрольних значень. Аби виключити похибку у оцінюванні динаміки змін вагових показників маси ембріона та маси печінки, в роботі розраховувався гепатофетальний індекс (ГФІ). Середня маса фетальної печінки в контрольній групі становила $0,29 \pm 0,03$ г, а ГФІ дорівнював $0,082 \pm 0,011$. При впливі хлоридом кадмію середній показник маси печінки зростав недостовірно відносно контролю – $0,30 \pm 0,01$ г, але ембріони мали зменшений середній показник маси тіла і ГФІ ($0,096 \pm 0,002$) збільшувався на 11,6%, ця різниця була достовірною ($p < 0,05$). У групі впливу цитратом кадмію волога вага печінки на цей термін розвитку зменшувалась у порівнянні і до контролю, і до групи впливу хлоридом кадмію та становила $0,26 \pm 0,02$ г. Але зниження вагових показників самих ембріонів продемонструвало гепатофетальний індекс по

групі $0,085 \pm 0,003$, тобто індекс не мав достовірної різниці з контролем. Таким чином, порівнюючи масометричні показники ембріонів та печінки на 20-ту добу ембріогенезу, можна зробити висновок, що найбільше потерпають від впливу кадмію ембріони і розвиток печінки в групі впливу хлоридом кадмію. В групі введення хлориду кадмію з цитратом селену ГФІ добігав $0,087 \pm 0,003$, а при комбінації з германієм ГФІ дорівнював $0,091 \pm 0,008$. Таким чином, в групах комбінованого введення кадмію з цитратом селену/цитратом германію показник ГФІ наближався до контрольних значень. При впливі хлоридом кадмію наприкінці ембріонального розвитку (20-та доба) в печінці виявлялись на гістологічному рівні 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 долю 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, що спостерігались в групі впливу хлоридом кадмію, 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. При комбінованому введенні солей кадмію з цитратами германію/селену не визначалось порушень з боку судинної системи, що ми розцінюємо як їх модифікуючий вплив на гепатотоксичність 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. Печінкові часточки щура не мають чітко окресленої межі сполучною тканиною, тому визначити площу часточки шляхом обрахування неможливо. Окрім печінкової часточки на гістологічних зрізах печінки виділяють також портальні часточки – умовні трикутники, верхівки яких розташовані по центру трьох найближчих центральних вен печінкових часточок. Ми досліджували діаметр центральної вени печінкової часточки та довжину сторін трикутників портальних часточок для порівняння впливу солей кадмію на формоутворюючі процеси печінки щурів. В контролі на 10-ту добу постнатального розвитку щура показник середніх значень довжини сторони портальної часточки визначався на рівні $298,42 \pm 13,41$ мкм, а діаметр центральної вени – $42,10 \pm 1,57$ 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 портальної 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.

Морфометричні показники паренхіми печінки щурів 10-ї доби життя після впливу цитратом кадмію продемонстрували неочікуваний напрям змін у порівнянні до контролю та групи впливу хлоридом кадмію. Середній показник довжини стінки порталної часточки не мав достовірної різниці з контролем і дорівнював $308,21 \pm 16,12$ мкм, але діаметр центральної вени печінкової часточки збільшувався майже вдвічі (на 98,3%) і становив $83,49 \pm 3,56$ мкм. Таким чином, вплив цитрату кадмію мав виражену відповідь з боку судин печінки, що розвивається. Порушувалась і будова самої печінкової часточки, а саме: більшість печінкових балок зливались і змінювали радіальний хід в структурі часточки. Сама паренхіма печінки була ущільнена, з великою кількістю стромальних компонентів, що мали локальне розшарування. В групах одночасного введення кадмію з цитратом селену/цитратом германію печінкові часточки не мали виразних розбіжностей в досліджуваних показниках, наближаючись до контролю.

Використання імуногістохімічних маркерів дозволило виявити вплив солей кадмію на хід таких базових гістогенетичних процесів як проліферація та васкулогенез паренхіми печінки при ізольованому та комбінованому впливі з цитратами селену та германію. Як показав результат використання 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.

Вплив солей кадмію на 20-тій добі ембріогенезу щура на васкулогенез печінки досліджувався за допомогою маркеру α -sma, що є маркером гладенької м'язової тканини та появи міофібробластів. Порівняння рівню накопичення маркеру α -sma виявила 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 центральних вен печінкових часточок збільшувався.

В групах комбінованого введення кадмію з цитратом селену/германію рівень експресії досліджуваних маркерів наближався до контрольних значень, що свідчить про компенсаторний вплив цитратів селену та германію на токсичність солей кадмію в зазначених дозах в експерименті на щурах.

Висновки.

При комбінованому введенні цитратів селену та германію з солями кадмію визначається зменшення гепатотоксичної дії кадмію у порівнянні до груп ізольованого впливу кадмієм в експерименті на щурах при ентеральному введенні в зазначених дозах. Отримані дані дають можливість розглядати цитрат селену як біоантогоніст гепатотоксичності хлориду/цитрату кадмію.

На 13-ту добу ембріогенезу щура вплив хлоридом кадмію призводить до зміни будови печінки: ущільнення паренхіми, розростання сполучної тканини, розшарованість сполучнотканинної капсули, синусоїди мали локальні розширення з високим рівнем кровонаповнення. При впливі цитратом кадмію спостерігається потовщення печінкових балок та часткове розшарування капсули печінки. В групах комбінованого введення показники гістогенезу печінки наближались до контрольних.

На 20-ту добу ембріогенезу щура при впливі хлоридом кадмію гепатофетальний індекс збільшувався на 11,6%, у порівнянні до контрольної групи, а вплив цитратом кадмію не призводив до достовірної різниці з контролем, тобто ізольоване введення хлориду кадмію має більш токсичний вплив на розвиток печінки у порівнянні до цитрату кадмію, незважаючи на однакову дозу по кадмію. В групах комбінованого введення кадмію з цитратами металів вагові показники і досліджувані гістологічні параметри печінки наближались до контрольних значень, що свідчить про компенсаторний вплив цитратів селену та германію на токсичність солей кадмію.

Перспективи подальших досліджень. На наш погляд, перспективним напрямком експериментального пошуку нових біоантогоністів солям кадмію є цитрати та сукцинати мікроелементів, що мають нанорозміри і проявляють більш високу хімічну та фізичну активність в організмі.

Література

1. Trakhtenberg IM, Kolesnikov SV, Lukovenko VP. Tyazhelye metally vo vneshney srede. Sovrem. Gigiyenicheskiye i toksikologicheskiye aspekty. Minsk; 1994. 123 s. [in Russian].
2. Bol'shoy DV, Pykhteyeva YEG, Shafran LM. Tyazhelye metally – izvechnaya problema toksikologii. Sb. nauch. tr. k 75-letiyu NII sanitarii I gigiyeny Zdorov'ye i okruzhayushchaya sreda; 2002; Minsk; 2002. s. 116-121. [in Russian]
3. Gull A, Dar A, Sharma M. Effects of Heavy Metals on the Health of Pregnant Women and Fetus: A Review. International J of Theoretical, Applied Sciences. 2018;10(1):1-9.
4. Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The Effects of Cadmium Toxicity. International J of Environmental Research and Public Health. 2020;17:3782. DOI: 10.3390/ijerph17113782.
5. Dai W, Chen H, Yu R, He L, Chen B, Chen X. Effects of cadmium on telomerase activity, expressions of TERT, cmyc and P53, and apoptosis of rat hepatocytes. J of Huazhong University of Science and Technology. 2010;30(6):709-13.
6. Friberg L, Elinder CG, Kjellstrom T, Norberg GF, editors. Cadmium and Health. A Toxicological and Epidemiological Appraisal. Boca Raton: CRC Press; 1986. Chapter 1, Exposure, Dose, and Metabolism; p. 103-178.
7. Foulkes EC. Metallothionein and glutathione as determinants of cellular retention and extrusion of Cd and Hg. Life Sci. 1993;52:1617-20. DOI: 10.1016/0024-3205(93)90042-2.
8. Klaassen CD, Liu J, Diwan BA. Metallothionein protection of cadmium toxicity. Toxicol Appl Pharmacol. 2009;238(3):215-20.
9. Salomeina NV, Mashak SV. Strukturnyye osnovy materinsko-plodovyykh otnosheniy pri khimicheskoy vozdeystvii v embriogeneze. Meditsina i obrazovaniye v Sibiri. 2012;1:10-5. [in Russian].
10. Shatorna VF, NePodova OO, Harets' VI, Hal'perin OI, Deforz HV, Hruzd VV, et al. Eksperymental'ne vyznachennya vplyvy tsytrativ metaliv na embriotoksychnist' soley kadmiyu ve mbriogenezi shchuriv. Svit medytsyny ta biolohiyi. 2019;2(68):214-8. [in Ukrainian].
11. Salomeina NV, Mashak SV, D'yakon VV, Kolmakova OA, Okhotina AA. Morfologicheskyye izmeneniya pecheni beremennykh kryss pri vvedenii razlichnykh doz kadmiya. J of Siberian Medical Sciences. 2015;3:148-55. [in Russian].
12. Moskvitina NS, Kuranova VN, Savel'yev SV. Narusheniye embrional'nogo razvitiya pozvonochnykh zhivotnykh v usloviyakh tekhnogenogo zagryazneniya sredi. Sib. ekol. zhurnal. 2011;4:489-95. [in Russian].

13. Erstenyuk HM, Dyel'tsova OI. Morfolohiya pechinky pry kadmiyeviy intoksykatsiyi ta korektsiyi unitiolom. Visn. morfolohiyi. 2004;1:74-6. [in Ukrainian].
14. Abdel-Moneim AE, Dkhil MA, Quraishy SA. The redox status in rats treated with flaxseed oil and lead-induced hepatotoxicity. Biological Trace Element Research. 2011;143(1):457-67.
15. Fouad AA, Al-Mulhim S, Goma W. Protective effect of cannabidiol against cadmium hepatotoxicity in rats. J of Trace Elements in Medicine and Biology. 2013;27(4):355-63.

ЗМІНИ ГЕПАТОГЕНЕЗУ ЩУРІВ ПРИ КОМБІНОВАНОМУ ВВЕДЕННІ СОЛЕЙ КАДМІЮ З ЦИТРАТАМИ СЕЛЕНУ ТА ГЕРМАНІЮ

Шаторна В. Ф., Коссе В. А., Тітов Г. І., Слесаренко О. Г., Топка Е. Г., Люлько І. В., Алексеєнко З. К.

Резюме. Метою експериментального дослідження було визначення морфогенетичних порушень розвитку печінки плодів та ембріонів щура при хронічному внутрішньошлунковому впливі солями кадмію з цитратами германію/селену на вагітну самицю. Дослідження проведено на вагітних самицях щурів, введення досліджуємих сполук проводили щоденно з першого дня вагітності внутрішньошлунково (зондуванням). Оперативно вилучали ембріони на 13-ту та 20-ту добу ембріогенезу, зважували, фіксували для подальшого гістологічного дослідження. На 20-й добі розвитку аби виключити похибку у оцінюванні динаміки змін вагових показників маси ембріона та маси печінки розраховувався гепатофетальний індекс, тобто співвідношення вологої маси печінки до вологої маси фіксованого плоду. При впливі хлоридом кадмію гепатофетальний індекс збільшувався на 11,6%, у порівнянні до контрольної групи, а вплив цитратом кадмію не призводив до достовірної різниці з контролем, тобто ізольоване введення хлориду кадмію мало більш токсичний вплив на розвиток печінки у порівнянні до цитрату кадмію, незважаючи на однакову дозу по кадмію. В групах комбінованого введення кадмію з цитратами металів вагові показники і досліджувані гістологічні параметри печінки наближались до контрольних значень, що свідчить про компенсаторний вплив цитратів селену та германію на токсичність солей кадмію.

Визначено спектр гістологічних порушень розвитку ембріональної печінки при дії хлориду та цитрату кадмію ізольовано та в комбінації з цитратами германію, або селену. Встановлено позитивний вплив цитрату селену, цитрату германію на гепатогенез щура при комбінованому введенні з солями кадмію і виявлені біоантогоністичні властивості цитратів селену та германію по відношенню до солей кадмію.

Вперше показано, що цитрат селену та цитрат германію зменшують рівень гепатотоксичності солей кадмію при комбінованому введенні за всіма показниками як на 13-ту добу так і на 20 добу ембріонального розвитку щура.

Ключові слова: кадмій, цитрат селену, цитрат германію, ембріон, печінка.

CHANGES IN RAT HEPATOGENESIS IN COMBINED INTRODUCTION OF CADMIUM SALTS WITH SELENIUM AND GERMANY CITRATES

Shatorna V. F., Kosse V. A., Titov G. I., Slesarenko O. G., Topka E. G., Lyulko I. V., Alekseenko Z. K.

Abstract. The aim of the experimental study was to determine morphogenetic disorders of fetal liver and rat embryos in chronic intragastric exposure to cadmium salts with germanium / selenium citrates in a pregnant female.

On the 13th day of rat embryogenesis, isolated exposure to cadmium chloride led to changes in liver structure: parenchymal compaction, connective tissue growth, connective tissue capsule stratification, sinusoids had local expansions with a high level of blood supply. Thickened hepatic beams and partial exfoliation of the liver capsule were observed when cadmium citrate was isolated. Histological changes in the structure of the embryonic liver parenchyma were not detected in the groups of combined administration of cadmium salts with selenium/germanium citrate.

When exposed to cadmium chloride on the 20th day of rat embryogenesis, the hepatofetal index increased by 11.6% compared to the control group, and exposure to cadmium citrate did not lead to a significant difference with the control and revealed disorders of the fibrous membrane of the liver and local thickenings, the liver parenchyma had a high proportion of connective elements with reduced vascularization. The effect of cadmium citrate was determined histologically in the following changes: mesothelium of the serous membrane consisted of loose cells, indicating a lag in organogenesis, the parenchyma of the organ had a high level of blood supply without changes in the formative processes of liver beams and hepatocytes. The spectrum of histological disorders of embryonic liver development, changes in liver weight and hepatofetal index under the action of cadmium chloride and citrate in isolation and in combination with germanium or selenium citrates were experimentally determined. The positive effect of selenium citrate, germanium citrate on the hepatogenesis of rats when combined with cadmium salts was established and the bioantagonistic properties of selenium and germanium citrates were revealed.

Selenium citrate and germanium citrate have been shown for the first time to reduce the level of hepatotoxicity of cadmium salts when combined in all respects on both the 13th day and the 20th day of rat embryonic development.

The obtained data are the basis for further study of the effect of germanium and selenium citrates as substances with bioantagonistic properties against cadmium salts and the possible development of pharmacological treatments and prophylactics that may reduce the negative toxic effect of cadmium salts on the liver of people living in man-made contaminated regions or work in an environmentally unfavorable environment.

Key words: cadmium, selenium citrate, germanium citrate, embryo, liver.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:Shatorna V. F.: 0000-0002-5853-9864^{ABCD}Kosse V. A.: 0000-0002-4620-7563^{BCE}Titov G. I.: 0000-0002-5460-0728^{BCF}Slesarenko O. G.: 0000-0003-0476-7551^{BCE}Topka E. G.: 0000-0003-1177-3597^{BDE}Lyulko I. V.: 0000-0001-6719-5779^{BDE}Aleksenko Z. K.: 0000-0001-5601-8232^{BCF}**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 16.02.2021 року

Стаття прийнята до друку 18.08.2021 року

DOI 10.29254/2077-4214-2021-3-161-287-290

УДК 616.132.1/2-003.93-091.8-02:6.16-001.32]-092.9

Юрик Я. І.

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СИНДРОМУ ТРИВАЛОГО СТИСНЕННЯ

Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль, Україна)

iyuryk@ukr.net

При синдромі тривалого стиснення ендотеліоцити першими реагують на міоглобін, лізосомальні та мітохондральні ферменти, гістамін, серотонін, продукти анаеробного гліколізу, вільні радикали, які у великих концентраціях попадають в кров'яне русло. Метою роботи було з'ясувати ступінь морфофункціонального ремоделювання ендотеліоцитів у посткомпресійному періоді СТС. Дослідження проведено на 40 білих лабораторних щурах. Експериментальну групу склали 32 тварини, які було поділено на чотири підгрупи по 8 особин у кожній, яких виводили з експерименту через 24 години, 3, 7 та 14 діб після моделювання СТС. Контрольну групу становили 8 інтактних щурів. СТС моделювали шляхом стискання м'яких тканин стегна правої тазової кінцівки за умов знеболення у спеціально сконструйованому нами пристрої, сила компресії становила 7 кг/см² протягом 6 годин. Визначення кількості циркулюючих в крові десквамованих ендотеліоцитів (ДЕЦ) проводили за методом J. Hladovec (1978) в модифікації В. В. Сівак (2007). Гістологічні препарати забарвлювали гематоксиліном та еозинном. Результати показали, що у посткомпресійному періоді експериментального синдрому тривалого стиснення у піддослідних тварин розвивається ендотеліальна дисфункція, яка досягає свого максимуму через три доби, що проявляється збільшенням кількості десквамованих ендотеліоцитів у 2,13 рази відносно щурів інтактної групи. При морфологічному дослідженні виявлено ділянки

оголення інтими судин за рахунок злуцнення ендотеліоцитів, які набували різних розмірів та змінювали форму, зустрічалися клітини з набряком цитоплазми, явищами каріопікнозу та каріолізісу.

Ключові слова: синдром тривалого стиснення, десквамовані ендотеліоцити, щурі.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дослідження проводили в рамках планової теми «Особливості структурної реорганізації кровоносних русел внутрішніх органів за умов впливу екзо- і ендогенних негативних чинників у експерименті», № державної реєстрації 0118U000360.

Вступ. Дисфункція ендотелію має місце при низці захворювань серцево-судинної системи [1, 2], церебральній патології [3], гестозах вагітних [4], що доведено низкою клінічних та експериментальних досліджень. Останніми роками увага науковців прикута до змін ендотелію при гострих станах, больовому шоці, стресі [5]. Ендотелій кровоносних судин першим реагує на різноманітні зрушення в судинному руслі, які виникають у відповідь на стрес, травматичний шок та ендотоксикоз за умов синдрому тривалого стиснення (СТС). Стрес є одним із вагомих патогенним чинників, що має ушкоджуючий вплив на ендотелій серця та судин [6, 7]. Довготривалість та інтенсивність больового синдрому за умов синдрому тривалого стиснення та ендогенна інтоксикація зумовлюють ураження тканин міокарда та ендотеліоцитів,