

ных объемов ее паренхимы. На основании проведенного исследования и полученных результатов установлено, что удаление левой и правой долей печени у белых крыс приводит к пострезекционной портальной гипертензии, выраженного роста активностей аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы в плазме крови, структурных изменений в печени, которые морфометрически характеризуются существенным ростом размеров гепатоцитов их ядер, ядерно-цитоплазматических и стромально-паренхиматозных отношений, увеличением относительных объемов поврежденных паренхиматозных клеток.

Ключевые слова: печень, резекция, пострезекционная портальная гипертензия.

PECULIARITIES OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF THE LIVER AT RESECTION OF DIFFERENT VOLUMES OF ITS PARENCHYMA

Monastyrskaya N. Ya., Tatarchuk L. V., Hnatjuk M. S.

Abstract. Resection of the liver is often performed in surgical hospitals today. Resection of large volumes of the liver can lead to portal hypertension. Postresection portal hypertension leads to structural restructuring of the organs of the portal hepatic vein and functional and structural changes of the liver.

The purpose of the research – to study peculiarities of structural and functional changes of the liver at resection of different volumes of its parenchyma.

Object and methods. The complex of functional and morphological methods examined the liver of 45 white rats, which were divided into 3 groups. The first group consisted of 15 intact animals, the 2-15 rats after resection of the left lateral lobe – 31.5% of the liver parenchyma, the 3-15 animals after removal of the right and left lateral lobes of the liver (58.1%). Euthanasia of animal was performed by bloodletting under thiopental anesthesia month after the start of the experiment. The activity of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and alkaline phosphatase was determined in the blood plasma of rats. From the liver were made histological micropreparations. Morphometrically diameter of hepatocytes was determined, their nuclei, nuclear cytoplasmic ratios in these cells, stromal parenchymal ratios, and the relative volume of damaged hepatocytes. Correlation analysis between biochemical and morphometric parameters was studied. Biochemical and morphometric parameters were processed statistically.

Results and discussion. Studies have shown that resection 31.5% parenchyma of the liver did not lead to marked changes biochemical and the majority morphometric parameters. Removal of left and right lobes of the liver in white rats leads to postresection portal hypertension, pronounced increase activities alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase in blood plasma, structural changes in the liver, which are morphometrically characterized by significant increase in the size of hepatocytes, their nuclei, nuclear cytoplasmic and stromal-parenchymal relationships, increasing the relative volumes of damaged parenchymal cells of investigated organ.

Key words: liver, resection, postresection portal hypertension.

Рецензент – проф. Проніна О. М.

Стаття надійшла 06.05.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2020-2-156-274-280

УДК 611.12-076:611.013:616-092.9:669.018.674

Нефьодова О. О., Гальперін О. І., Нефьодов О. О.

ЗМІНИ КАРДІОГЕНЕЗУ ПІД ВПЛИВОМ ЦИТРАТІВ ГЕРМАНІЯ ТА ЦЕРІУ НА ТЛІ КАДМІЄВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ЩУРІВ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро)

elenanefedova1803@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана відповідно до теми кафедральної наукової роботи кафедри клінічної анатомії, анатомії та оперативної хірургії «Морфофункціональний стан органів і тканин експериментальних тварин та людини в онтогенезі в нормі та під впливом зовнішніх і внутрішніх чинників», № державної реєстрації 0117U003181.

Вступ. Серед розроблюваних в сучасній морфології проблем фундаментального і прикладного характеру увагу дослідників привертає вивчення закономірностей протікання базисних процесів морфогенезу та органогенезу під впливом несприятливих факторів зовнішнього середовища, серед яких найбільш шкідливими є сполуки важких металів. Діяльність людини призвела до перерозподілу мікроелементів, підвищення забрудненості зовнішнього середовища токсичними речовинами, тому сучасні дослідники-медики все більше уваги приділяють мі-

кроелементам і мікроелементам та активно досліджуються особливості елементного складу організму людини при різних функціональних станах і захворюваннях і способи підвищення адаптаційно-приспосувальних функцій організму за допомогою корекції мікроелементного обміну [1]. Найважливішою особливістю функціонування хімічних елементів в організмі є їх взаємодія один з одним, яка проявляється у вигляді синергічних або антагоністичних ефектів [2].

Проведені дослідження функціональної значущості кадмію для серцевої діяльності довели [3,4], що цей метал, як і свинець, має високий тропізм до ендотелію судин, викликаючи в ньому структурні і функціональні зміни. Вважається, що основним механізмом цитотоксичної дії є його вплив на внутрішньоклітинні процеси, які опосередковані кальцієм. Досліджується причина того «внутрішньоклітинного метаболічного хаосу» з морфологічними змінами в різних пластах судинної стінки: ендотеліоцитах,

гладком'язових клітинах і прилеглих клітинах сполучної тканини, який є результатом його цитотоксичної дії. Кадмій, як і деякі інші метали, безпосередньо впливає на ендотелій судин, що супроводжується виділенням ендотеліну, до якого гладенькі клітини мають специфічні рецептори і механізм дії якого на ці клітини пов'язаний з активацією входу іонів кальцію через потенціал-залежні кальцієві канали [5,6]. У серцево-судинній системі кадмій може викликати порушення структури екстрацелюлярного матриксу, особливо синтез глікозаміногліканів і безпосередньо впливати на структуру і метаболізм ендотелію, що також може провокувати розвиток атеросклеротичних бляшок і розвиток захворювань периферичних артерій [7,8].

Пошук нових можливих біоантогоністів кадмієвій інтоксикації організму серед мікро- та ультрамікроелементів стає все більш актуальним. Перспективним напрямком пошуку є такі елементи як церій та германій. Надзвичайно цікавими є результати експериментів вітчизняних дослідників з впливу діоксиду церію на стан репродуктивної системи старіючих самок та самиць щурів. Отримані результати свідчать, що введення старіючим самцям церію в дозі 1 мг/кг впродовж 10 днів значно підвищує рівень тестостерону, кількість сперматозоїдів і кількість дитинчат в приплоді. При цьому в дослідній групі фізичний і статевий розвиток їх нащадків не відрізнялися від контролю [9,10,11]. Доведено, що в організмі органічні сполуки германію беруть участь у транспортуванні кисню до тканин, попереджуючи розвиток гіпоксії на тканинному рівні [12,13]. Зокрема, результати досліджень вказують на стимулюючий вплив цитрату германію, отриманого методом нанотехнології, на імунобіологічну реактивність організму самиць щурів і його репродуктивну і детоксикаційну функцію [14].

Вплив солей кадмію на розвиток серця впродовж ембріогенезу залишається малодослідженою областю. Актуальним залишається і пошук нових речовин, які можуть проявляти антагоністичні властивості щодо токсичності солей кадмію, тому вважаємо, що дане морфологічне експериментальне дослідження є актуальним.

Мета дослідження – експериментально визначити вплив на кардіогенез цитратів германію або церію за умов хронічної інтоксикації самиць солями кадмію у щурів.

Об'єкт і методи досліджень. В якості експериментальних тварин були обрані самиці щурів лінії Wistar (розплідник «Далі», м. Київ). Для проведення ембріологічного експерименту отримували самиць з датованим терміном вагітності методом вагінальних мазків, яким протягом всієї вагітності щоденно ентерально вводили розчини досліджуваних речовин солей кадмію (цитрат, хлорид) ізольовано та в комбінації з цитратом германію, церію, отриманих за аквананотехнологією. Вагітні самиці були розділені на 7 груп: № 1 – контрольна (n самиць=8; n ембріонів=76); № 2 – тварини, яким вводили розчин хлориду кадмію у дозі 1,0 мг/кг (n самиць=8; n ембріонів=63); № 3 – тварини, яким вводили розчин цитрату кадмію у дозі 1,0 мг/кг (n самиць=8; n ембріонів=70); № 4 – тварини, яким вводили розчин хло-

риду кадмію у дозі 1,0 мг/кг та розчин цитрату церію у дозі 1,3 мг/кг (n самиць=8; n ембріонів=68); № 5 – тварини, яким вводили розчин цитрату кадмію у дозі 1,0 мг/кг та розчин цитрату церію у дозі 1,3 мг/кг (n самиць=8; n ембріонів=72); № 6 – тварини, яким вводили розчин хлориду кадмію у дозі 1,0 мг/кг та розчин цитрату германію у дозі 0,1 мг/кг (n самиць=8; n ембріонів=68); № 7 – тварини, яким вводили розчин цитрату кадмію у дозі 1,0 мг/кг та розчин цитрату германію у дозі 0,1 мг/кг (n самиць=8; n ембріонів=71).

На 13-й та 20-й добі ембріогенезу проводили оперативний забій тварин, вилучали ембріонів з матки, вилучали серце для подальшого гістологічного дослідження. Частина самиць народжувала щурят, вплив досліджуваних мікроелементів припиняли і на 10-й день постнатального розвитку забивали щурят для аналізу віддаленого впливу на розвиток серця досліджуваних чинників. Враховуючи специфіку поставленої мети, в даному дослідженні на гістологічних зрізах була проведена кількісна оцінка наступних показників кардіогенезу:

- товщина компактного міокарду передсердя та шлуночка серця ембріону в нормі та в експерименті (мкм), $M \pm m$;

- товщина міжшлуночкової перегородки серця ембріону в нормі, та в експерименті (мкм), $M \pm m$.

Вимірювання вказаних параметрів серця проводили на тринокулярному цифровому мікроскопі Primo Star (ZEISS) з системою візуалізації на базі відеокамери AXIOCAM ERc5s з використанням ліцензійних програм для лінійних вимірювань мікроскопічних препаратів.

Проводили також визначення наступних морфометричних параметрів:

- середня кількість ембріонів на 1 самицю в групі, $M \pm m$;

- вагові показники ембріона в нормі та в експерименті (мг), $M \pm m$;

- вагові показники ізольованого серця ембріона (волога вага) в нормі та при впливі досліджуваних речовин (мг), $M \pm m$;

- кардіофетальний індекс (%), $M \pm m$, який розраховувався нами за формулою:

$$KFI = \frac{m}{M} \times 100\%$$

- де КФІ – кардіофетальний індекс; m – маса серця; M – маса ембріона щура.

Статистичне опрацювання та аналіз результатів виконані за загальноприйнятими методиками з використанням ліцензійних програм статистичного аналізу Statistica v.6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA) та Microsoft Excel. Оцінку вірогідності статистичних досліджень проводили за допомогою t-критерію Ст'юдента.

Дослідження виконувались у відповідності до «Загальних етичних принципів експериментів над тваринами», що затверджені І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.) згідно з положеннями «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших навчальних цілях» (Страсбург, 18.03.1986 р.).

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження впливу на загальний хід кардіогенезу

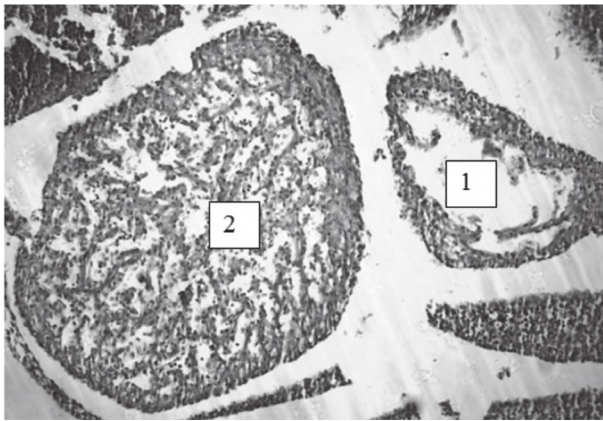


Рисунок 1 – Гістологічний зріз серця ембріона щура 13-ї доби розвитку групи впливу кадмій хлорид+церію. Забарвлення: гематоксилін Гейденгайна. 36 х40. 1. Передсердя. 2. Шлуночок.

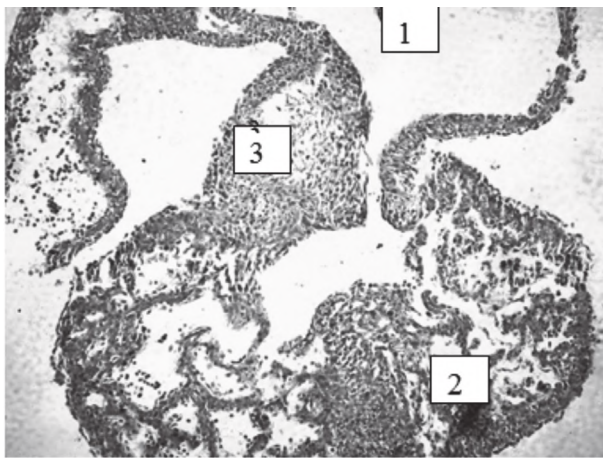


Рисунок 2 – Гістологічний зріз серця ембріона щура 13-ї доби розвитку групи впливу кадмій хлорид+германій. Забарвлення: гематоксилін Гейденгайна. 36 х40. 1. Передсердя. 2. Шлуночок. 3. Атріовентрикулярний канал з ендокардіальними подушками.

солей кадмію (хлориду та цитрату) при ізолюваному введенні впродовж вагітності у щурів довело зміни в будові ембріонального серця на макро- та макрорівнях. Збільшення показника кардіофетального індексу в групі впливу хлоридом кадмію вказує на збільшення вагових показників серця в групі при зниженні маси тіла ембріона внаслідок інтоксикації. В групі впливу цитратом кадмію, показник кардіофетального індексу не має достовірної різниці з контрольними значеннями, хоча маса тіла ембріонів була найнижчою з досліджених груп (табл. 1, 2).

В групах комбінованого введення досліджуваних речовин, ми проводили порівняння не тільки до групи контролю, але й до груп ізолюваного введення. Тому результати доречно представляти по групах комбінацій з солями кадмію. Комбіноване введення хлориду кадмію з цитратами церію/германію вплинуло на морфометричні дані розвитку серця на 13-ту добу ембріогенезу наступним чином. В групі комбінації кадмію хлориду з цитратом церію товщина стінки передсердя була недостовірно нижчою за контрольні показники, хоча ізолюване введення хлориду кадмію призводило до достовірного потовщення стінок передсердь. Так в тонких ділянках стінки передсердя становили в середньому $23,70 \pm 1,85$ мкм при комбінованому введенні хлориду кадмію з цитратом церію (в контролі $25,38 \pm 1,60$ мкм) в той час як при

ізолюваному впливі хлориду кадмію збільшувалась і становила $30,63 \pm 1,28$ мкм (рис. 1).

Потовщені частини передсердь в групі комбінованого впливу кадмію хлориду з цитратом церію $46,78 \pm 2,34$ мкм також не мали достовірної різниці з контролем – $43,75 \pm 1,06$ мкм, але були достовірно нижчими ($p < 0,05$) у порівнянні до аналогічного показника групи ізолюваного впливу ($53,25 \pm 1,92$ мкм). Товщина первинних шлуночків ембріонального серця зберігала таку ж тенденцію: в групі комбінованого впливу становила $62,14 \pm 1,94$ мкм (контроль $61,13 \pm 2,44$ мкм) проти групи ізолюваного впливу – $74,87 \pm 1,24$ мкм. Такі дані свідчать про компенсаторний вплив цитрату церію на кардіогенез у 13-ти денних ембріонів щурів на тлі ураження хлоридом кадмію.

В групі комбінованого введення хлориду кадмію та цитрату германію на 13-й добі ембріогенезу спостерігалось збільшення товщини серцевої стінки як передсердь так і шлуночків (рис. 2).

Морфометричні показники камер серця на 13-тій добі ембріогенезу в цій групі були достовірно більшими ($p < 0,05$) за контроль та недостовірно перевищували навіть групу ізолюваного введення хлориду кадмію. Товщина різних частин передсердь становила від $36,40 \pm 2,12$ мкм до $62,17 \pm 2,82$ мкм, тобто була у 1,4 рази вища за контрольні значення та у 1,2 рази перевищувала показники групи ізолюваного введення хлориду кадмію. Збільшувалась у 1,2 рази і товщина стінки шлуночків до $74,32 \pm 4,21$ мкм та міжшлуночкової перегородки, що перевищувало навіть розміри в групі впливу хлоридом кадмію ізолювано.

Загалом ембріональне серце в обох групах комбінованого впливу сформоване, всі шари серцевої стінки розвинуті, відділи серця чітко виражені. В області атріовентрикулярного каналу ендокардіальні подушки містять мезенхімні клітини та залишки кардіогелю, міокард шлуночків розподілено на компактний зовнішній шар та трабекулярний внутрішній. Вад розвитку серця у ембріонів, що пережили вплив досліджуваних чинників ми не виявили.

В експериментальних групах впливу цитрату кадмію з цитратом церію або германію порівняння отриманих морфометричних даних проводили до групи контролю та групи ізолюваного введення цитрату кадмію. Аналіз товщини передсердь виявив достовірне ($p < 0,005$) потовщення стінки цих камер ембріонального серця в експерименті на щурах. Так, тонкі ділянки передсердь становили в групі комбінованого введення цитрату кадмію з цитратом германію $36,40 \pm 2,12$ мкм, а потовщення досягали $62,17 \pm 2,82$ мкм. Тобто, дані показники у 1,4 рази перевищували контрольні, а показник ізолюваного впливу цитратом кадмію у 1,7 разів. Товщина стінки шлуночку теж зростала у ембріонів переживших комбінований вплив до $71,42 \pm 3,14$ мкм, та ж тенденція визначалась і в будові міжшлуночкової перегородки. Потовщення стінок камер ембріонального серця є показником компенсаторних механізмів гістогенетичних процесів на вплив негативних факторів.

В групі комбінованого введення цитрату кадмію з цитратом церію досліджувані показники кардіогенезу на 13-й добі розвитку були достовірно ($p < 0,05$) ви-

щими за контрольні та недостовірно перевищували групу ізольованого введення цитрату кадмію. Так, товщина передсердь в тонкій та товстій ділянках серця ембріонів щура становила відповідно $38,74 \pm 6,11$ мкм та $63,52 \pm 4,17$ мкм, що в 1,5 разів перевищувало контрольні значення. Товщина стінки шлуночку збільшувалась у порівнянні до контролю у 1,3 рази та становила в середньому $78,44 \pm 4,15$ мкм, тобто реакція на вплив досліджуваних чинників з боку передсердь та шлуночків серця ембріонів була досить різною.

Таким чином, результати морфометричних досліджень показали зміни в кардіогенезі щурів 13-ї доби розвитку в групах комбінованого введення солей кадмію та цитратів германію та церію. Різні камери серця (передсердя та шлуночки) по різному реагували на вплив досліджуваних чинників, що, можливо, пов'язано з їх різним джерелом походження. В групах комбінованого введення цитратів церію та германію з хлоридом кадмію, не дивлячись на збільшення показників товщини стінок при ізольованому введенні хлориду кадмію, дана тенденція зберігалась лише в групі комбінації з цитратом германію, а при комбінованому введенні з цитратом церію досліджувані показники не мали достовірної різниці з контролем. При комбінованому введенні цитрату кадмію з цитратом церію відбувалось навпаки достовірне потовщення передсердь та недостовірне потовщення шлуночків та міжшлуночкової перегородки. Введення цитрату германію з цитратом кадмію зберігало тенденцію до збільшення показника товщини стінок камер серця, але в меншому ступені.

Наступні дослідження впливу германію та церію на кардіогенез в експерименті при комбінованому введенні з солями кадмію проводились наприкінці ембріогенезу щура, тобто на 20-й добі. У фіксованих ембріонів вилучалось серце, обраховувався кардіофетальний індекс, а самі серця заливали в парапласт для подальших гістологічних досліджень. В групах комбінованого введення цитратів германію/церію на тлі кадмієвої інтоксикації визначались досить різні напрямки змін маси серця та самих ембріонів. В групі введення кадмію хлориду+цитрат церію кардіофетальний індекс (КФІ) не мав достовірної різниці з контролем і дорівнював $1,22 \pm 0,06$, хоча, як зазначалось вище, в групі ізольованого введення даний показник був достовірно ($p < 0,05$) вищий за контроль ($1,33 \pm 0,04$) (табл. 1).

Тобто, до кінця ембріогенезу цитрат церію мав компенсаторну дію на хлорид кадмію по впливу на кардіогенез і вага серця не збільшувалась як при ізольованій дії хлориду кадмію. В групі впливу хлориду кадмію з цитратом германію зберігалась тенденція збільшення маси

Таблиця 1 – Показники кількості та маси ембріонів щурів і кардіофетального індексу на 20-ту добу ембріогенезу в експерименті з ізольованим введенням хлоридом кадмію та в комбінації з цитратами германію та церію

Показник	Контроль	Групи впливу		
		хлорид кадмію	хлорид кадмію+цитрат церію	хлорид кадмію+цитрат германію
Кількість живих плодів на 1 самицю	$9,50 \pm 0,13$	$7,88 \pm 0,40^*$	$8,25 \pm 0,40^*$	$8,50 \pm 0,20^*$
Маса тіла 1 плода, г	$2,76 \pm 0,07$	$2,72 \pm 0,08$	$2,71 \pm 0,05$	$2,71 \pm 0,05$
Маса серця ембріона, мг	$34,08 \pm 0,53$	$34,80 \pm 0,58$	$33,10 \pm 1,24$	$40,23 \pm 3,04$
Кардіофетальний індекс	$1,23 \pm 0,02$	$1,33 \pm 0,04^*$	$1,22 \pm 0,06$	$1,48 \pm 0,03^*$

Примітка. * – $p < 0,05$; по відношенню до контролю.

серця як і в групі ізольованого впливу хлоридом кадмію та навіть перевищила показники ізольованого введення, що продемонструвало обрахування кардіофетального індексу (табл. 1).

Як показав аналіз отриманих результатів, при впливі цитратом кадмію на вагітну самицю, відбуваються зміни не лише в кількості та масі живих ембріонів в посліді, а і зміни в масометричних показниках серця. Як видно з отриманих даних, зниження маси серця відбувалось лише в групі ізольованого введення цитрату кадмію, а в групах комбінації з цитратами металів маса серця достовірно збільшувалась, що призвело до збільшення кардіофетального індексу в цих групах (табл. 2).

Таким чином, комбіноване введення цитратів германію та церію з солями кадмію має модифікуючу дію на кардіотоксичність кадмію в експерименті на щурах.

Для співставлення морфогенетичних змін у будові камер серця під впливом цитратів германію та церію на тлі введення солей кадмію нами на 20 добу експерименту також визначались товщина стінки шлуночків, передсердь та компактного міокарду міжшлуночкової перегородки.

В групі комбінованого введення хлориду кадмію з цитратом германію зберігалась тенденція збільшення товщини камер серця як і в групі ізольованого введення хлориду кадмію. В даній групі КФІ був найвищий, що підтверджується морфометричними показниками. На тлі недостовірного зниження у порівнянні до ізольованого введення хлориду кадмію середньої частини лівого шлуночку ($1053,76 \pm 62,12$

Таблиця 2 – Показники кількості та маси ембріонів щурів і кардіофетального індексу на 20-ту добу ембріогенезу в експерименті з ізольованим введенням цитрату кадмію та в комбінації з цитратами германію та церію

Показник	Контроль	Групи впливу		
		цитрат кадмію	цитрат кадмію+цитрат церію	цитрат кадмію+цитрат германію
Кількість живих плодів на 1 самицю	$9,50 \pm 0,13$	$8,75 \pm 0,27^*$	$9,00 \pm 0,29^*$	$8,88 \pm 0,24^*$
Маса тіла 1 плода, г	$2,76 \pm 0,07$	$2,64 \pm 0,05$	$2,78 \pm 0,06$	$2,73 \pm 0,05$
Маса серця ембріона, мг	$34,08 \pm 0,53$	$31,10 \pm 1,29$	$41,10 \pm 2,62^*$	$40,30 \pm 2,08^*$
Кардіофетальний індекс	$1,23 \pm 0,02$	$1,22 \pm 0,06$	$1,45 \pm 0,07^*$	$1,46 \pm 0,07^*$

Примітка. * – $p < 0,05$; по відношенню до контролю.

мкм) визначалось потовщення апікальної частини до $304,16 \pm 11,13$ мкм та базальної частини $407,18 \pm 16,12$ мкм.

Потовщення стінки правого шлуночку відбувалось рівномірно і показники товщини стінки були на 20-28 мкм більші за групу впливу хлоридом кадмію. В даній групі відбувалось потовщення і міокарду міжшлуночкової перегородки в середньому до $549,74 \pm 11,02$ мкм. Міокард шлуночків та міжшлуночкової перегородки мав розширені судини з високим кровонаповненням. Трабекулярний шар внутрішньої поверхні шлуночків був сформованим та добре вираженим.

Аналогічна тенденція морфометричних показників визначалась і в передсердях ембріонального серця щурів даної групи. Збільшення товщини правого передсердя достовірно перевищувало ($p \leq 0,05$) показники контрольної групи і недостовірно групу ізольованого введення хлориду кадмію. Показники в правому передсерді визначались в межах $58,14 \pm 6,19$ мкм та $169,19 \pm 8,14$ мкм, що було у 1,4 та 1,2 рази більше за контрольні значення.

Досліджуючи серця 10-ти денних щурят, що після народження не отримували агенти впливу, ми мали змогу порівняти віддалені результати експериментального введення солей кадмію. Як показав аналіз отриманих результатів, розвиток різних камер серця після припинення дії кадмію, відбувається по різному. Товщина передсердь в групі впливу цитратом кадмію на 10-й добі була найвищою і дорівнювала в правому передсерді $110,53 \pm 13,40$ мкм та $9,07 \pm 1,24$ мкм в товстих та тонких ділянках відповідно. В лівому передсерді дані показники переважали над правими і становили $186,32 \pm 12,54$ мкм та $17,74 \pm 1,26$ мкм. Передсердя контрольної групи дорівнювали в правій половині – $78,43 \pm 3,52$ мкм та $7,05 \pm 0,58$ мкм, в лівій – $98,63 \pm 3,73$ мкм та $53,90 \pm 2,96$ мкм. Зміни товщини стінки передсердь в групі впливу хлоридом кадмію відбувались за різним напрямком: тонкі ділянки правого передсердя достовірно ($p \leq 0,05$) потовщувались ($31,73 \pm 3,54$ мкм), а товсті ($101,80 \pm 9,58$ мкм) перевищували контроль, але ж були меншими за групу впливу цитратом кадмію. Досліджуючи зміни в формуванні стінок правого та лівого шлуночків серця 10-ти денного щура досліджуваних експериментальних груп, визначали наступну тенденцію. В правому шлуночку недостовірно перевищувала товщина середньої частини в групі впливу цитратом кадмію ($504,43 \pm 23,17$ мкм), в той час як в групі впливу хлоридом кадмію ($434,613 \pm 17,21$ мкм) та контролю ($459,83 \pm 27,12$ мкм) дані майже не відрізнялись. В лівому шлуночку навпаки максимальне і достовірне ($p \leq 0,001$) потовщення середньої частини стінки визначалось в групі хлориду кадмію і становило $1253,80 \pm 36,93$ мкм, в той час як в контролі даний показник сягав $849,37 \pm 15,24$ мкм, а в групі цитрату кадмію був ще нижчий ($780,91 \pm 32,11$ мкм). В групі впливу хлоридом кадмію відмічалось також і потовщення міжшлуночкової перегородки до $1258,70 \pm 38,91$ мкм і даний показник достовірно перевищував ($p \leq 0,005$) розміри перегородки в контролі ($759,78 \pm 19,82$ мкм) та групи впливу цитратом кадмію ($714,26 \pm 16,39$ мкм).

Тобто, морфометричні дослідження серця 10-ти денних щурят продемонстрували, що незважаючи на припинення введення солей кадмію після їх народження в анатомічній будові серця зберігаються відмінності, що притаманні змінам під впливом цитрату та хлориду кадмію у ембріонів.

В групах комбінованого введення солей кадмію з цитратами германію/церію на 10 добу життя щурят досліджувані параметри серця недостовірно відрізнялись від контрольних значень, що свідчить про модифікуючий вплив цитратів церію та германію на кардіотоксичність кадмію.

Висновки

1. Як показали результати морфометричних досліджень у ембріонів 13-тої доби переживших вплив солей кадмію, відбуваються наступні зміни в розвитку камер серця: хлорид кадмію провокує збільшення товщини передсердь, шлуночків та міжшлуночкової перегородки, а дія цитрату кадмію збільшує товщину передсердь, а товщина шлуночків та міжшлуночкової перегородки не має достовірної різниці з досліджуваними показниками контрольної групи.

2. Наприкінці ембріогенезу (20-та доба) введення хлориду кадмію вагітним самицям призводить до потовщення стінки шлуночку: у 2,13 разів в середній частині стінки шлуночку, а базальна та апікальна частини збільшувались в 1,20 разів. Вплив цитрату кадмію мав протилежний напрямок і призводив до витончення стінок шлуночків та передсердь.

3. При комбінованому введенні солей кадмію з цитратами германію та церію визначалась модифікуюча дія цитратів на кардіотоксичність кадмію різного напрямку змін маси серця та маси ембріонів. В групі введення кадмію хлориду+цитрат церію кардіофетальний індекс не мав достовірної різниці з контролем, а при впливі хлориду кадмію з цитратом германію зберігалась тенденція збільшення маси серця як і в групі ізольованого впливу хлоридом кадмію. Зниження маси серця відбувалось в групі ізольованого введення цитрату кадмію, а в групах комбінації з цитратами металів маса серця достовірно збільшувалась, що призвело до збільшення кардіофетального індексу в цих групах.

4. Морфометричні дослідження серця 10-ти денних щурят груп ізольованого введення солей кадмію продемонстрували, що незважаючи на припинення введення солей кадмію після їх народження в анатомічній будові серця зберігаються відмінності, що притаманні змінам під впливом цитрату та хлориду кадмію у ембріонів. В групах комбінованого введення солей кадмію з цитратами германію/церію досліджувані параметри серця недостовірно відрізнялись від контрольних значень, що підтверджує модифікуючий вплив цитратів церію та германію на кардіотоксичність кадмію при їх комбінованому введенню в експерименті на щурах.

Перспективи подальших досліджень. Подальші експериментальні роботи з комбінованого введення мікроелементів з солями кадмію дозволять виявити серед мікроелементів нових біоантогоністів кардіотоксичності сполук кадмію.

Література

1. Skal'nyy AV, Rudakov IA. Bioelementy v meditsine. M.: Izdatel'skiy dom «ONIKS 21 vek» Mir; 2004. 100 s. [in Russian].
2. Oberlis D, Skal'nyy AV, Skal'naya MG. Patofiziologiya mikroelementov. Patogenez. 2016;14.2:20-7. [in Russian].
3. Glivenko AV. Funktsional'naya znachimost' svintsa i kadmiya dlya serdechnoy deyatel'nosti studentov meditsinskogo universiteta. Uchenyye zapiski Tavricheskogo natsional'nogo universiteta im. VI. Vernadskogo. Ser. biologiya, khimiya. 2005;3:9-12. [in Russian].
4. Jhun HJ, Kim H, Paek DM. The association between blood metal concentrations and heart rate variability: a cross-sectional study. Int Arch Occup Environ Health. 2005 Apr;78(3):243-7.
5. Wagner DD, Frenette PS. The vessel wall and its interactions. Blood. 2008;111:5271-81.
6. Ostrovs'ka SS. Morfometrychno doslidzhennya sudyn miokarda pry diyi ionizuyuchoho vyprominyuvannya ta soley vazhkykh metaliv. Tavricheskyi medyko-byolohicheskyy vestnyk. 2013;16(1):175-8. [in Ukrainian].
7. Kranias EG, Bers DM. Calcium and cardiomyopathies. Subcell. Biochem. 2007;45:523-37.
8. Navas-Acien A, Silbergeld EK, Sharrett R, Calderon-Aranda E, Selvin E, Guallar E. Metals in urine and peripheral arterial disease. Environ Health Perspect. 2005 Feb;113(2):164-9.
9. Spivak NYa, Shepel EA, Hollenberg PF. Ceria nanoparticles boost activity of aged murine oocytes. Nano Biomed Eng. 2012;4(4):188.
10. Shatorna VF, Harets' VI, Nefodova OO, Kaplunenko VH, Chekman IS. Rol' nanochastok tsytrativ metaliv u poshuku novykh bioantohonistiv yembriotoksychnosti atsetatu svyntsyu [monohrafiya]. Dnipropetrovsk: Serednyak TK; 2016. 118 s. [in Ukrainian].
11. Spivak NYa, Nosenko ND, Zholobak NM. Nanokrystalicheskyi dyoksyd tseryya povyshaet funktsional'nyu aktivnost' reproduktyvnoy systemy stareyushchykh samtsov krysa. Nanosystemy: fizyka, khymiya, matematyka. 2013;4(1):72-7. [in Russian].
12. Borysevych VB, Kaplunenko VH, Kosinov MV. Nanomaterialy v biolohiyi. Osnovy nanoveterynariyi. K.: VD «Avitsena»; 2010. 416 s. [in Ukrainian].
13. Shatorna VF, Garets VI, Kononova II, Stepanov SV, Dikhno NI. Kombinuyuchy vplyv vazhkykh metaliv na embriogenez shchura v eksperymenty. Svit medytsyny ta biolohiyi. 2014;4:170-4. [in Ukrainian].
14. Nefyodova OO, Yeroshenko GA, Zadesenets IP, Shatorna VF, Nefyodov OO, Kuznetsova OV. Vplyv nyz'kykh doz kadmiyu tsytratu na kardiohenez embriioniv shchuriv. Svit medytsyny ta biolohiyi. 2019;1(67):166-70. [in Ukrainian].

ЗМІНИ КАРДІОГЕНЕЗУ ПІД ВПЛИВОМ ЦИТРАТИВ ГЕРМАНІЯ ТА ЦЕРІЮ НА ТЛІ КАДМІЄВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ЩУРІВ

Нефьодова О. О., Гальперін О. І., Нефьодов О. О.

Резюме. Мета дослідження – експериментально визначити вплив на кардіогенез цитратів германію або церію за умов хронічної інтоксикації самиць солями кадмію у щурів. Експериментальні дослідження були проведені на самицях щурів лінії Wistar. Для моделювання впливу хлоридом кадмію протягом всієї вагітності самицям щодня через зонд вводили водний розчин хлориду кадмію або цитрату кадмію в дозі – 1,0 мг/кг ізольовано та в комбінації з цитратом церію/германію. Досліджували серця ембріонів на 13-й і 20-й добі ембріогенезу та на 10 день постнатального розвитку.

Як показали результати морфометричних досліджень у ембріонів 13-тої доби переживших вплив солей кадмію, відбуваються наступні зміни в розвитку камер серця: хлорид кадмію провокує збільшення товщини передсердь, шлуночків та міжшлуночкової перегородки, а дія цитрату кадмію збільшує товщину передсердь, товщина шлуночків та міжшлуночкової перегородки не має достовірної різниці з досліджуваними показниками контрольної групи. На 20-ту добу введення хлориду кадмію вагітним самицям призводить до суттєвого потовщення стінки шлуночку: у 2,13 разів, а вплив цитрату кадмію призводив до витончення стінок шлуночків та передсердь.

В групах комбінованого введення солей кадмію з цитратами германію/церію досліджувані параметри серця недостовірно відрізнялись від контрольних значень, що свідчить про модифікуючий вплив цитратів церію та германію на кардіотоксичність кадмію при їх комбінованому введенню в експерименті на щурах.

Ключові слова: кардіогенез, шлуночок серця, передсердя, кадмій, цитрат германію, цитрат церію, ембріон щура.

ИЗМЕНЕНИЯ КАРДИОГЕНЕЗА ПОД ВЛИЯНИЕМ ЦИТРАТОВ ГЕРМАНИЯ И ЦЕРИЯ НА ФОНЕ КАДМИЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У КРЫС

Нефедова Е. А., Гальперин А. И., Нефедов А. А.

Резюме. Цель исследования – экспериментально определить влияние на кардиогенез цитратов германия или церия в условиях хронической интоксикации самок солями кадмия у крыс. Экспериментальные исследования были проведены на самках крыс линии Wistar. Для моделирования влияния хлоридом кадмия в течение всей беременности самкам ежедневно через зонд вводили водный раствор хлорида кадмия или цитрата кадмия в дозе – 1,0 мг/кг изолированно и в сочетании с цитратом церия/германия. Исследовали сердца эмбрионов на 13-й и 20-й сутки эмбриогенеза и на 10 день постнатального развития.

Как показали результаты морфометрических исследований, у эмбрионов 13-ти дней, переживших воздействие солей кадмия, происходят следующие изменения в развитии камер сердца: хлорид кадмия провоцирует увеличение толщины предсердий, желудочков и межжелудочковой перегородки, а действие цитрата кадмия увеличивает толщину предсердий, при этом толщина стенки желудочков и межжелудочковой перегородки не имеет достоверной разницы с исследуемыми показателями контрольной группы. На 20-е сутки введение хлорида кадмия беременным самкам приводит к существенному утолщению стенки желудочка: в 2,13 раз, а влияние цитрата кадмия приводит к истончению стенок желудочков и предсердий.

В группах комбинированного введения солей кадмия с цитратами германия/церия исследуемые параметры сердца достоверно отличались от контрольных значений, что свидетельствует о модифицирующем влиянии цитратов церия и германия на кардиотоксичность кадмия при их комбинированном введении в эксперименте на крысах.

Ключевые слова: кардиогенез, желудочек сердца, предсердия, кадмий, цитрат германия, цитрат церия, эмбрион крысы.

CHANGES IN CARIOGENESIS UNDER THE INFLUENCE OF GERMANIUM AND CERIUM CITRATES ON THE BASIS OF CADMIUM INTOXICATION IN RATS

Nefodova O. O., Halperin O. I., Nefodov O. O.

Abstract. *The aim of the study was to experimentally determine the effect on the cardiogenesis of germanium or cerium citrates under conditions of chronic intoxication of females with cadmium salts in rats. Experimental studies were performed on female Wistar rats. To simulate the effects of cadmium chloride throughout pregnancy, female Wistar rats were daily administered per os via an aqueous solution of cadmium chloride or cadmium citrate at a dose of 1.0 mg/kg alone and in combination with cerium/germanium citrate. Embryonic hearts were examined on the 13th and 20th days of embryogenesis and on the 10th day of postnatal development.*

An increase in the cardiofetal index in the group exposed to cadmium chloride indicates an increase in the weight of the heart in the group with a decrease in body weight of the embryo due to intoxication. Microscopically detected in 12.3% of atrial endocardial hyperplasia and in 26-29% led to changes in the formation of the ventricular wall of embryos: thickening of both compact and trabecular layers of the myocardium and the formation of abnormal trabeculae.

As shown by the results of morphometric studies in embryos of the 13th day surviving cadmium salts, the following changes occur in the development of the heart chambers: cadmium chloride provokes an increase in the thickness of the atria, ventricles and interventricular septum, and the action of cadmium citrate increases the thickness of the atria. has a significant difference with the studied indicators of the control group.

At the end of embryogenesis (20th day), the introduction of cadmium chloride to pregnant females leads to a significant thickening of the ventricular wall: 2.13 times in the middle part of the ventricular wall, and the basal and apical parts increased 1.20 times. The effect of cadmium citrate had the opposite direction and led to thinning of the walls of the ventricles and atria.

Combined administration of germanium and cerium citrates with cadmium salts was determined by modifying the effect of citrates on cardiotoxicity of cadmium. In the groups of combined administration of germanium/cerium citrates on the background of cadmium intoxication, different directions of changes in heart weight and embryos were determined. In the group of cadmium chloride + cerium citrate administration, the cardiofetal index did not have a significant difference with the control, and under the influence of cadmium chloride with germanium citrate there was a tendency to increase heart weight as in the group of isolated exposure to cadmium chloride. The decrease in heart weight occurred in the group of isolated administration of cadmium citrate, and in the groups of combination with metal citrates, the heart weight increased significantly, which led to an increase in the cardiofetal index in these groups.

Morphometric studies of the hearts of 10-day-old rats in the isolated cadmium salts group showed that despite the cessation of cadmium salts after birth, the anatomical structure of the heart remained different from the changes in cadmium citrate and chloride in embryos. In the groups of combined administration of cadmium salts with germanium/cerium citrates, the studied heart parameters differed insignificantly from the control values, which indicates a modifying effect of cerium and germanium citrates on the cardiotoxicity of cadmium when combined in a rat experiment.

Key words: cardiogenesis, ventricle, atria, cadmium, germanium citrate, cerium citrate, rat embryo.

Рецензент – проф. Єрошенко Г. А.

Стаття надійшла 07.05.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2020-2-156-280-286

УДК 611.12/13-053.13:616-007.7-092.9:669.018.674

Нефьодова О. О., Задесенець І. П., Демиденко Ю. В., Мальчугін Р. К.

**ВПЛИВ СОЛЕЙ КАДМІЮ НА РОЗВИТОК СУДИН ТА ПРЕДСЕРДНО-ШЛУНОЧКІВ
КЛАПАНІВ СЕРЦЯ ЩУРІВ ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ ЦИТРАТОМ СЕЛЕНУ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро)

elenanefedova1803@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана згідно теми кафедральної наукової роботи «Морфофункціональний стан органів і тканин експериментальних тварин та людини в онтогенезі в нормі та під впливом зовнішніх і внутрішніх чинників», № державної реєстрації 0117U003181.

Вступ. Зростаюче забруднення навколишнього середовища промислово розвинутих країн вимагає вивчення впливу екологічних факторів на стан здоров'я людини. Одними з найбільш розповсюджених і небезпечних забрудників довкілля є важкі метали. Останні, потрапляючи до організму людини, призводять до гострих та відтермінованих ускладнень,

змінюють баланс мікроелементних систем, перебіг захворювань, вагітності, спричиняють вади розвитку [1,2,3].

Разом із свинцем, ртуттю та арсенієм, кадмій належить до групи важких металів, що становлять серйозну небезпеку для здоров'я. Кадмій – це один з небагатьох токсичних металів, що не має відомих фізіологічних функцій в організмі. Він є токсичним при дуже низьких рівнях, чинить гострий і хронічний вплив на здоров'я. Кадмій накопичується в організмі людини впродовж всього життя та має довгий біологічний період напіврозпаду (від 17 до 30 років) [4]. Дослідження морфологічних змін, що виникають під впливом кадмію як в постнатальному так і в прена-