

5. Bobrytska V. [Training of Master's degree seekers in Education in Ukraine: Current Challenges, Problems, Findings]. Bulletin of the National Aviation University: Series: Pedagogy. Psychology, Publishing house for KNAU: Nau-print. Kyiv. 2017;1(10):20-23. doi: <https://doi.org/10.18372/2411-264x.10.12457>

6. Ubohov S, Trokhymchuk VV, Todorova VI, Zahoriy VA. [Process model of the pharmaceutical integrated management system]. Wiadomosci Lekarskie. 2019 Jan. 1;72(2):201-8.

Стаття надійшла до редакції
14.04.2020



УДК 612.646:612.17:546.48]-092.9

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214628>

**О.О. Нефьодова,
О.І. Гальперін,
В.Ф. Шаторна,
І.В. Шевченко,
Ю.В. Деміденко,
І.О. Придиус,
Ю.П. Мясойд**

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИЗНАЧЕННЯ НАКОПИЧЕННЯ В СЕРЦІ ЕМБРІОНІВ СОЛЕЙ КАДМІЮ ТА ЇХ ВПЛИВУ НА КАРДІОГЕНЕЗ ЩУРА

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра клінічної анатомії, анатомії та оперативної хірургії
(зав. – д. мед. н., доц. О.О. Нефьодова)
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044 Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
department of clinical anatomy, anatomy and operative surgery
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: elenanefedova1803@gmail.com*

Цитування: *Медичні перспективи. 2020. Т. 25, № 3. С. 8-16*
Cited: *Medicni perspektivi. 2020;25(3):8-16*

Ключові слова: *ембріон щура, кардіогенез, кадмій, цитрати металів, цитрат сірки, цитрат йоду, серце*
Ключевые слова: *эмбрион крысы, кардиогенез, кадмий, цитраты металлов, цитрат серы, цитрат йода, сердце*
Key words: *rat embryo, cardiogenesis, cadmium, metal citrate, sulfur citrate, iodine citrate, heart*

Реферат. *Экспериментальное определение накопления в сердце эмбрионов солей кадмия и их влияния на кардиогенез крысы. Нефедова Е.А., Гальперин А.И., Шаторная В.Ф., Шевченко И.В., Демиденко Ю.В., Придиус И.А., Мясоед Ю.П. В статье рассмотрены результаты экспериментального влияния на кардиогенез внутрижелудочного введения кадмия хлорида и цитрата беременным самкам крыс. Изучался аспект накопления солей кадмия в сердце эмбриона при условии ежедневного введения раствора солей самкам с первого дня беременности до конца эмбриогенеза (20 дней). Кроме групп изолированного введения кадмия, были группы комбинированного введения солей кадмия с цитратами германия, церия и композита йод+сера. Второй задачей было изучение влияния исследуемых растворов солей на кардиогенез крысиных эмбрионов, для чего*

изготавливались серийные гистологические срезы сердца и проводились измерения толщины камер сердца и межжелудочковой перегородки. Измеряли толщину компактного миокарда камер сердца как основного показателя кардиогенеза. Использование полиэлементного анализа подчеркнуло, что наиболее высокий уровень накопления кадмия обнаружен в группе введения цитрата кадмия как монокомпонента на фоне снижения содержания цинка в тканях сердца эмбриона. Доказано, что цитрат кадмия сохраняет высокий уровень накопления и в группах комбинированного введения с цитратом церия, цитратом германия, композитом цитратов йод+сера, но в этих группах достоверно повышается уровень цинка в миокарде, что может расцениваться как элемент компенсаторного действия цитрата церия, германия и композита йод+сера. Влияние указанных доз солей кадмия на кардиогенез у крыс отражался на толщине миокардиального слоя различных камер сердца по-разному: хлорид кадмия приводил к утолщению стенки левого и правого желудочка, обеих предсердий с утолщением межжелудочковой перегородки. Цитрат кадмия провоцирует истончение миокарда стенки обоих желудочков и локальное утолщение межжелудочковой перегородки. В группах комбинаций показатели толщины компактного миокарда восстанавливались, что говорит о модифицирующем влиянии цитратов исследуемых микроэлементов на кардиотоксичность солей кадмия.

Abstract. Experimental determination of the accumulation of cadmium salts in the heart of the embryo of rat and their effect on rat cardiogenesis. Nefedova E.A., Halperin A.I., Shatornaya V.F., Shevchenko I.V., Demidenko Yu.V., Pridius I.A., Myasoyed Yu.P. The article discusses the results of an experimental effect of cadmium chloride / cadmium citrate on the cardiogenesis in conditions of intragastric administration to pregnant female rats. The aspect of accumulation of cadmium salts in the heart of the embryo was studied under the condition of daily administration of a salt solution to female rats from the first day of pregnancy to the end of embryogenesis (20 days). In addition to the groups of isolated cadmium administration, there were groups of combined administration of cadmium salts with citrates of germanium, cerium, and the iodine + sulfur composite. The second task was to study the effect of the studied salt solutions on the cardiogenesis of rat's embryos, for which serial histological sections of the heart were made. The thickness of the compact myocardium of the heart chambers was measured as the main indicator of cardiogenesis. The use of multielement analysis showed that the highest level of cadmium accumulation was found in the group of isolated cadmium citrate administration against the background of a decrease in the zinc content in the heart tissues of the embryo. It has been proven that cadmium citrate maintains a high level of accumulation in the groups with combined administration of cerium citrate, germanium citrate, iodine + sulfur citrate composites, but in these groups the level of zinc in the myocardium significantly increases, which can be regarded as an element of the compensatory effect of cerium citrate, germanium and composite iodine + sulfur. The effect of the indicated doses of cadmium salts on cardiogenesis in rats was reflected in the thickness of the myocardial layer of all chambers of the heart in different ways: cadmium chloride thickened the walls of the left and right ventricles, both atria with a thickening of the interventricular septum. Cadmium citrate provokes thinning of the myocardium of the wall of both ventricles and local thickening of the interventricular septum. In the groups of combined administration, the indicators of the thickness of the compact myocardium restored, which indicates the modifying effect of citrates of the studied trace elements on the cardiotoxicity of cadmium salts.

Натепер значну увагу науковців привертають проблеми фундаментального і прикладного характеру з дослідження закономірностей перебігу базових аспектів морфо- та органогенезу під впливом несприятливих факторів зовнішнього середовища, серед яких найбільш шкідливими є сполуки важких металів [7, 9]. Вплив комплексного забруднення довкілля на організм людини, яке виникає завдяки промисловим факторам, та багатьох інших сприяє виникненню або загостренню хронічних захворювань, що визначається в сучасній науці як екологічна патологія. Перерозподіл мікроелементів, викликаний діяльністю людства, збільшення забруднення зовнішнього середовища речовинами-токсинами призвели до того, що медицина сучасності все більше уваги приділяє мікроелементам і мікроелементозам. Сталий хімічний склад організму людини є запорукою та обов'язковою умовою для нормальної життєдіяльності організму людини. Дефіцит мікроелементів, які є життєво

важливими, і збільшення концентрації токсинів у навколишньому середовищі призводять до того, що несприятливі впливи чинять дію на життєдіяльність людини та хід ембріо- та органогенезу [3, 5]. Активно досліджуються механізми, за допомогою яких кадмій може відігравати роль у порушенні функції серцево-судинної системи: підвищення кров'яного тиску, збільшення рівня холестерину в крові, збільшення мутацій у клітинах артеріальної стінки [1, 10]. 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 [11]. Довготривалий вплив на організм експериментальних тварин хлориду кадмію призводить до виражених морфологічних змін міокарда на всіх рівнях його структурної організації. При цьому виявлялося

істотне збільшення маси різних частин серця, дилатація їх камер, ураження кардіоміоцитів, ендотеліоцитів, зменшення резервних обсягів шлуночків, зниження пропускної здатності артерій, розширення венозної частини серця, гіпоксії та ін. [2, 8], проте вплив кадмію на розвиток серця впродовж ембріогенезу залишається малодослідженою ділянкою. Отже, спираючись на вищезазначені факти, провідним вектором у морфологічних експериментальних дослідженнях є встановлення спектра порушень кардіогенезу при дослідженні впливу солей кадмію на самиць щурів у період вагітності та за умов компенсації.

Мета дослідження – визначення в експерименті ступеня збільшення кількості кадмію в організмі ембріонів та дію на кардіогенез солей кадмію при одноосібному введенні та в комбінуванні з цитратами металів, цитратами йоду та сірки у щурів за умов хронічної інтоксикації самиць.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Експерименти були проведені на самицях щурів лінії Wistar (розплідник «Далі», м. Київ). На початку експерименту всі досліджувані тварини були оглянуті, зважені, бралися до уваги їхня рухова активність та стан шкірного покриву. Після зовнішньої оцінки та вибраковування розпочинали експериментальні дослідження одночасно з групою контролю. До початку та під час проведення експерименту тварини знаходились у віварії ДМА при температурі 20-25°C, показниках вологості не менш 50%, у вентильованих приміщеннях та світловому режимі день/ніч у стандартних пластикових клітках не більше 3-4 осіб у кожній, зі стандартним харчовим раціоном. Для проведення ембріологічного експерименту отримували щурів жіночої статі з відповідним датованим терміном вагітності методом вагінальних мазків. Задля моделювання впливу і токсичної дії експозиції солями кадмію ми протягом усієї вагітності самицям щурів лінії Wistar щоденно перорально здійснювали введення розчинів речовин, що досліджувалися. В експериментальних моделях використовували розчини цитрату германію, церію, композиту сірки та йоду, отриманих за аквананотехнологією. Цитрати (солі лимонної кислоти) біометалів безпечні, більше того, вони мають антиоксидантні і радіопротекторні властивості, чинять позитивну дію на серцево-судинну й імунну системи організму. Експериментальні тварини були розподілені на такі 9 груп:

1 група – контрольна (n самиць =8; n ембріонів =76); 2 група – тварини, які отримували роз-

чин кадмію хлориду в дозуванні 1,0 мг/кг (n самиць =8; n ембріонів =63); 3 група – тварини, які отримували розчин кадмію цитрату в дозуванні 1,0 мг/кг (n самиць =8; n ембріонів =70); 4 група – тварини, які отримували розчин кадмію хлориду в дозуванні 1,0 мг/кг та розчин церію цитрату в дозуванні 1,3 мг/кг (n самиць =8; n ембріонів =68); 5 група – тварини, що отримували розчин кадмію цитрату в дозуванні 1,0 мг/кг та розчин церію цитрату в дозуванні 1,3 мг/кг (n самиць =8; n ембріонів =72); 6 група – тварини, які отримували розчин кадмію хлориду в дозуванні 1,0 мг/кг та розчин германію цитрату в дозуванні 0,1 мг/кг (n самиць =8; n ембріонів =68); 7 група – тварини, які отримували розчин кадмію цитрату в дозуванні 1,0 мг/кг та розчин германію цитрату в дозуванні 0,1 мг/кг (n самиць =8; n ембріонів =71); 8 група – тварини, які отримували розчин кадмію хлориду в дозуванні 1,0 мг/кг та розчин сірки та йоду цитратів у дозуванні 0,003 мг/кг (n самиць =8; n ембріонів =73), 9 група – тварини, які отримували розчин кадмію цитрату в дозуванні 1,0 мг/кг та розчин сірки та йоду цитратів у дозуванні 0,003 мг/кг (n самиць =8; n ембріонів =71).

Спираючись на відповідні вимоги та виконання умов перебігу та здійснення експериментів ембріонального періоду, забезпечувалися повноцінні – раціон харчування, пиття та спостереження за щурами жіночої статі; зондуванням проводили введення досліджуваних розчинів металів з першого дня вагітності щоденно у відповідний час доби (з 10 до 12 години) [4, 6]. На 20-й добі ембріогенезу проводили оперативний забій тварин, вилучали ембріонів з матки, зважували, виміряли довжину, фотографували, вилучали серце для подальшого гістологічного дослідження. Частина ембріонів піддавалася заморожуванню для вимірювання вмісту металів (кадмію, цинку) в ембріональних пробах згідно з методикою поліелементного аналізу. Поліелементний аналіз матеріалів біологічних середовищ згідно з методом атомної емісії з електродуговою атомізацією проводився в Державному підприємстві «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту» Міністерства охорони здоров'я України (м. Одеса) згідно з договором про науково-творче співробітництво (2018 р.). Підготовка проб і вимірювання вмісту металів проводилася відповідно до ГОСТ 30823-2002.

Ураховуючи специфіку поставленої мети, в цьому дослідженні за допомогою гістологічних зрізів проведено кількісне оцінювання низки показників кардіогенезу:

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

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

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

Проводили також визначення таких морфометричних параметрів:

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

- вагові показники ембріона в цілому (волога вага) в нормі та при впливі цитрату кадмію (мг), $M \pm m$;

- вагові показники ізольованого серця ембріона (волога вага) в нормі та при впливі цитрату кадмію (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.

Статистична оцінка та аналіз результатів виконувалися за загальноприйнятими методами з використанням ліцензійних програм статистичного аналізу Statistica v.6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA) та Microsoft Excel. За допомогою t-критерію Стьюдента оцінювали вірогідність статистичних досліджень.

Експерименти виконувалися згідно з принципами Гельсінської декларації, яку було прийнято Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (2000 р.), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997 р.), відповідними положеннями ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.), «Загальними етичними принципами експериментів над тваринами», що затверджені І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.), керуючись положеннями «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших навчальних цілях» (Страсбург, 18.03.1986 р.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі експериментальні самиці вижили. При введенні зазначених доз в ембріонів нами не виявлено проявів тератогенної дії, а саме: зовнішніх каліцтв, ектопій, кили та інших вад

розвитку, при використанні солей кадмію та інших речовин, що досліджувалися за такого способу введення та відповідних дозах.

Використання поліелементного аналізу продемонструвало, що вміст кадмію в серцях ембріонів 20-ї доби розвитку змінювався не тільки в групах впливу солями кадмію, але й у групах комбінованого введення. Так, у групі контролю (група 1) рівень накопичення кадмію становив $0,00042 \pm 0,000022$ мкг/г, а в групі ізольованого введення хлориду кадмію (група 2) зазначений показник більше ніж вдвічі перевищував контрольні значення і дорівнював $0,00102 \pm 0,000051$ мкг/г (різниця була достовірною $p < 0,001$), що свідчить про проникнення кадмію хлориду через плацентарний бар'єр та опосередковану інтоксикацію плодів щура при введенні самиці щоденно досліджуваного чинника в дозуванні 1,0 мг/кг per os. Згідно з літературними даними останніх років, отримані результати не суперечать можливості сполук кадмію проходити плаценту і накопичуватися у внутрішніх органах ембріонів та плодів [1]. Зміна вмісту кадмію в тканинах серця ембріона супроводжувалась перерозподілом вмісту есенціального металу – цинку, а саме: якщо в контролі рівень цинку визначався $6,02 \pm 0,143196$ мкг/г, то вплив хлориду кадмію достовірно збільшував ($p < 0,001$) цей показник і дорівнював $14,22 \pm 0,442347$ мкг/г. У той же час у групі ізольованого введення кадмію цитрату (група 3) накопичення кадмію в серці в 12 разів перевищувало контрольні значення і становило $0,00507 \pm 0,00029$ мкг/г, що пояснюється нанорозміром кадмію цитрату і його здатністю минати плацентарний бар'єр та більшою мірою накопичуватися в тканинах ембріонів.

У цій групі знижувався також і рівень цинку ($4,85 \pm 0,34$ мкг/г) майже на 25% порівняно з контролем, достовірність різниці становила $p < 0,001$ як по відношенню до контролю, так і по відношенню до групи впливу хлориду кадмію (табл. 1).

Отримані результати не суперечать визначеним тенденціям останніх досліджень із зсувів мікроелементного балансу в організмі, які довели, що токсичні властивості кадмію, його всмоктувальність і розподіл в організмі можуть впливати на вміст цинку й міді, хоча ці дані в науковій літературі досить суперечливі. Мідь та цинк інгібують процеси всмоктування та депонування кадмію, дослідження накопичення та розподілу кадмію залежить від дози цинку в раціоні, а антагоністичний характер цих елементів є досить різним для окремих органів та залежить від віку [2].

Порівняння вмісту кадмію та цинку в серцях ембріонів щура на 20-у добу ембріонального розвитку в усіх групах дослідження (M±m)

Група експерименту	Вміст кадмію (мкг/г)	Вміст цинку (мкг/г)
Контроль	0,00042 ± 0,000022	6,02 ± 0,143196
Кадмію хлорид	0,00102 ± 0,000051 ***	14,22 ± 0,442347 ***
Кадмію цитрат	0,00507 ± 0,00029 ***, ###	4,85 ± 0,34 ***, ###
Кадмію хлорид + церію цитрат	0,00044 ± 0,00002 ###	5,49 ± 0,25 ###
Кадмію цитрат + церію цитрат	0,00086 ± 0,000037 ***, @@@	7,23 ± 0,25 ***, @@@
Кадмію хлорид + германію цитрат	0,00053 ± 0,000039 *, ###	5,76 ± 0,35 ###
Кадмію цитрат + германію цитрат	0,00068 ± 0,000051 ***, @@@	8,76 ± 0,59 ***, @@@
Кадмію хлорид + йод, сірка	0,00061 ± 0,000045 ***, ###	7,12 ± 0,24 ***, ###
Кадмію цитрат + йод, сірка	0,00074 ± 0,000035 ***, @@@	10,85 ± 0,51 ***, @@@

Примітки: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; відносно контролю; # – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001; відносно групи кадмію хлориду; @ – p<0,05; @@ – p<0,01; @@@ – p<0,001; відносно групи кадмію цитрату

При комбінованому введенні хлориду кадмію+цитрат церію (4 група) виявлено, що вміст кадмію в серцях ембріонів становив 0,00044±0,00002 мкг/г (не мав достовірної різниці з контролем, проте мав різницю p<0,001 з групою ізольованого введення хлориду кадмію), що свідчить про модифікуючий вплив цитрату церію на здатність хлориду кадмію накопичуватись в ембріональних тканинах. Рівень цинку також наближався до значень контролю і становив 5,49±0,25 мкг/г. У групі введення цитрату кадмію з цитратом церію рівень кадмію становив 0,00086±0,000037 мкг/г, що майже в 6 разів менше порівняно з групою ізольованого введення кадмію цитрату. Таким чином, церію цитрат зменшує накопичення кадмію у внутрішніх органах ембріона (а саме серце) при його введенні в комбінації з кадмію цитратом або хлоридом в експерименті на щурах у зазначених дозах (рис. 1).

У групі введення хлориду кадмію із германію цитратом (група 6) вміст кадмію в серці ембріона в 1,3 раза був вищий за контрольні значення і становив 0,00053±0,000039 мкг/г, при цьому рівень цинку мав показник 5,76±0,35 мкг/г. При введенні самицям комбінації цитрат кадмію+цитрат германію (група 7) вміст кадмію був достовірно більший і дорівнював 0,00068±0,000051 мкг/г, при цьому вміст цинку підвищувався до 8,76±0,59 мкг/г. Отримані експериментальні дані доводять, що компенсаторна

дія германію цитрату має вплив на можливість кадмію накопичуватись у внутрішніх структурах ембріона при пероральному введенні у щурів (рис. 1). Вміст кадмію в серцях ембріонів щура при впливі комбінації кадмію хлориду із йодом та сіркою становив 0,00061±0,000045 мкг/г, і в 1,45 раза перевищував значення групи контролю, при цьому отримані показники вмісту цинку в тканинах ембріонального серця також перевищували контрольні значення і становили 7,12±0,24 мкг/г, що мало достовірність p<0,05 як по відношенню до контролю, так і по відношенню до групи одноосібного введення кадмію хлориду. У групі комбінації кадмію цитрату з йодом та сіркою (група 9) рівень кадмію становив 0,00074±0,000035 мкг/г, що порівняно з групою поодинокого введення кадмію цитрату в 7,7 раза менше, але при цьому концентрація цинку мала позитивну динаміку і зросла до 10,85±0,51 мкг/г, тобто наноконкомпозит сірки та йоду знижує кількість кадмію в серці ембріонів при його експериментальному комбінуванні у щурів. Проведений аналіз літературних джерел з приводу проведених нами досліджень показав, що визначити чи порівняти наукові дані ми не мали змоги у зв'язку з відсутністю експериментальних даних щодо одночасного впливу солей кадмію з германієм, церієм або композитом йоду з сіркою з боку їх мікроелементарного накопичення.

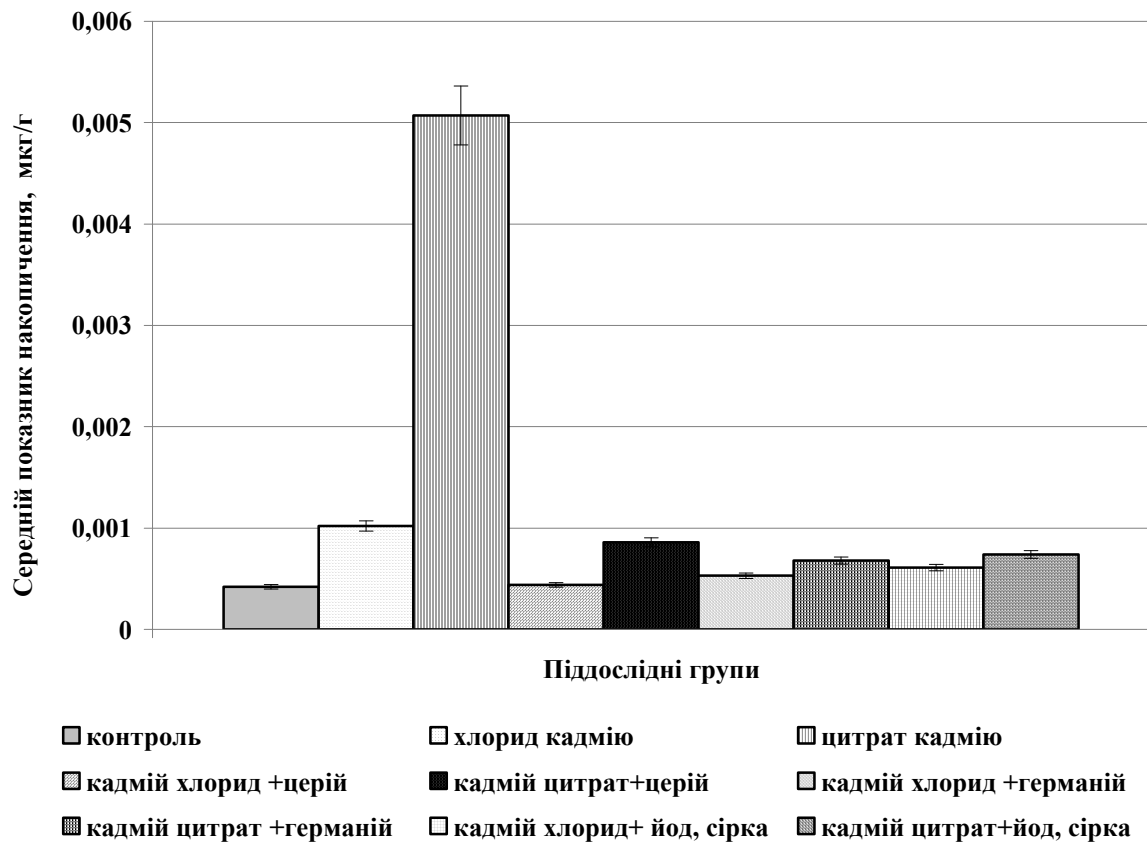


Рис. 1. Показники накопичення кадмію в серцях ембріонів щурів у контрольній та експериментальній групі на 20-у добу вагітності (мкг/г)

Виходячи з вищезазначеного, експериментальні результати поліелементного аналізу з використанням атомної емісії довели зниження вмісту кадмію у внутрішніх органах ембріонів при комбінуванні солей кадмію з церію цитратом / германію цитратом / цитратом йоду з сіркою при введенні 10^{-5} г/кг в експериментальних дослідженнях на щурах. Досліджувані елементи представляються можливими біоантогоністами солей кадмію. Доведено також, що накопичення кадмію в тканинах ембріона в цитратній формі достовірно більше порівняно з хлоридом кадмію.

Порушення ходу кардіогенезу в експерименті виявлялось вже при дослідженні макроскопічних параметрів, а саме на рівні зважування серця ембріонів щурів, тобто: в групі кадмієвої інтоксикації спостерігалось як зниження показників маси самих ембріонів, так і достовірно зменшення маси серця. Аби виключити похибки щодо впливу зниження маси ембріонів та маси сердець на показники кардіотоксичності, нами обраховувався кардіофетальний індекс. З урахуванням аналізу отриманих результатів, при впливі кадмію хлоридом на вагітну самицю

відбуваються зміни не лише в кількості живих ембріонів у посліді, а й зміни в масометричних показниках самих ембріонів. Так, по відношенню до контрольної групи, достовірно зменшення кількості живих ембріонів визначалось у групі впливу солями кадмію, хоча середні показники маси плоду і маси серця не мали достовірної різниці (табл. 2). У той же час кількісні показники ембріонів у групі впливу кадмію цитратом були ближчими до контрольних, а маса серця зменшувалась в порівнянні до обох груп. Зростання показника кардіофетального індексу при одноосібному впливі хлориду кадмію вказує на збільшення вагових показників серця в групі при зменшенні параметрів маси тіла ембріона внаслідок інтоксикації. У групі впливу цитратом кадмію показник кардіофетального індексу був майже рівним контрольним значенням, хоча маса тіла ембріонів була найнижчою з досліджених груп.

Для визначення морфогенетичних змін камер серця під впливом солей кадмію нами визначались товщина компактного міокарда шлуночків, міжшлуночкової перегородки та передсердь на 20 добу експерименту. Товщина

шлуночка визначалась з урахуванням особливості будови камери серця в 3 зонах: апікальна частина, середня частина та базальна. У контрольній групі (група 1) найнижчі показники товщини компактного міокарда шлуночків визначались в апікальній частині як лівого, так і правого шлуночків і дорівнювали відповідно: $241,38 \pm 10,34$ мкм та $163,38 \pm 4,11$ мкм. Найбільш вираженим є компактний міокард середньої частини шлуночків, товщина якого в контролі сягала $512,13 \pm 3,98$ мкм у лівому та $314,88 \pm 5,17$ мкм у

правому, товщина міжшлуночкової перегородки (в середній її частині) в цій групі дорівнювала $420,75 \pm 7,82$ мкм. Передсердя мали виражено неоднорідну товщину, тому проводились заміри найтовщих та найтонших ділянок стінки для подальшого обрахування. Товщина міокарда правого передсердя коливалась у межах $40,25 \pm 1,33$ мкм, $133,63 \pm 2,79$ мкм, лівого – $52,13 \pm 1,86$ та $142,63 \pm 3,71$ мкм. На цьому терміні розвитку передсердя мають у контролі добре сформовані трабекули та виражений епікардіальний шар.

Таблиця 2

Показники кількості та маси ембріонів щурів і кардіофетального індексу на 20-у добу ембріогенезу ($M \pm m$)

Показник	Контроль	Групи впливу	
		хлорид кадмію	цитрат кадмію
Кількість живих плодів на 1 самицю	$9,50 \pm 0,13$	$7,88 \pm 0,40^*$	$8,75 \pm 0,27^*$
Маса тіла 1 плода, г	$2,76 \pm 0,07$	$2,72 \pm 0,08$	$2,64 \pm 0,05$
Маса серця ембріона, мг	$34,08 \pm 0,53$	$34,80 \pm 0,58$	$31,10 \pm 1,29^*$
Кардіофетальний індекс	$1,23 \pm 0,02$	$1,33 \pm 0,04^*$	$1,22 \pm 0,06$

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

У шлуночках компактний міокард містить розвинуті судини, а трабекулярний шар складається з розділених сформованих трабекул. Епікард щільно прилягає до міокарда, міжшлуночкова перегородка повністю сформована.

Гістологічні дослідження показали, що в групі впливу хлоридом кадмію (група 2) виявлені зміни в будові передсердь та шлуночків. У 12,3% досліджених об'єктів визначалась гіперплазія ендокарда передсердь (рис. 2), при цьому ендокард шлуночків залишався в нормі. Процеси гіперплазії можуть свідчити про формування компенсаторних механізмів з боку ендотелію у відповідь на токсичний вплив хлориду кадмію впродовж ембріогенезу. У групі впливу цитратом кадмію гіперплазії ендотелію не зустрічалося. Також вплив хлоридом кадмію призводив до локального потовщення стінки передсердь на цьому терміні розвитку. Неоднорідність товщини передсердної стінки спонукала нас проводити заміри найтовщих та найтонших ділянок передсердь. Якщо в контролі середня товщина правого передсердя становила $40,25 \pm 1,33$ мкм у стоншених ділянках, то при впливі кадмію хлоридом

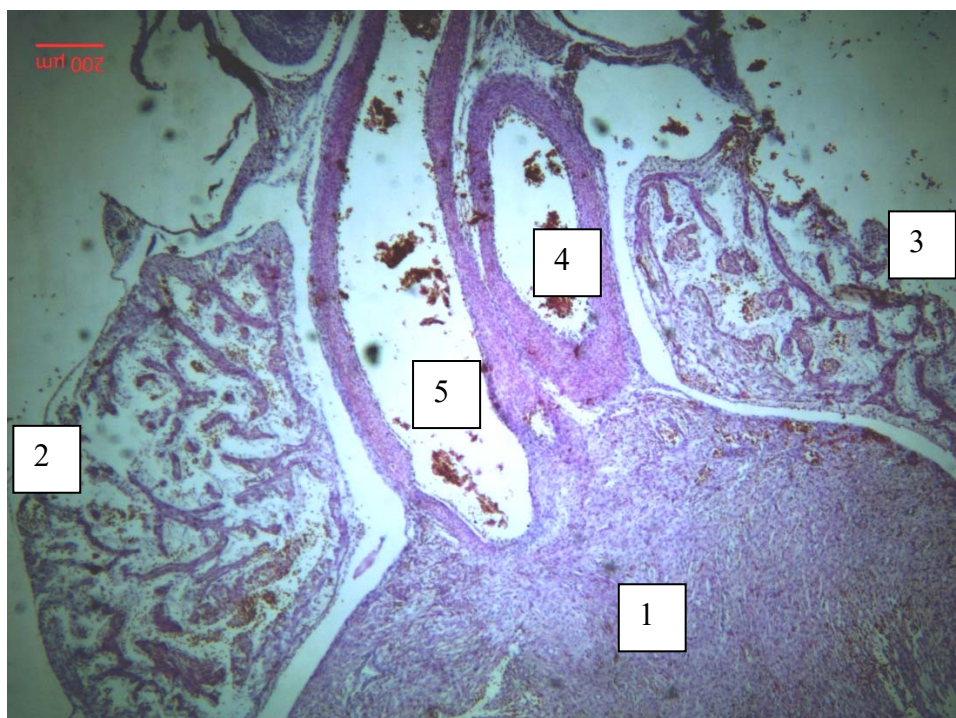
(група 2) спостерігалось потовщення до $49,88 \pm 1,72$ мкм, а в групі впливу кадмію цитратом, навпаки, визначалось стоншення стінки до $35,50 \pm 2,30$ мкм.

Під впливом кадмію хлориду збільшувалась товщина міжшлуночкової перегородки серця ембріона з $420,75 \pm 7,82$ мкм у контролі до $494,16 \pm 6,71$ мкм, а в групі впливу кадмію цитратом визначалось зменшення товщини міжшлуночкової перегородки до $381,50 \pm 8,11$ мкм, хоча в 12,4% спостерігалось локальне потовщення середньої частини перегородки.

Таким чином, різні камери серця реагують на вплив солей кадмію по-різному, що пояснюється різним гемодинамічним навантаженням камер серця. Права половина серця не несе в ембріона великого гемодинамічного навантаження через наявність артеріальної протоки та відсутності газообміну в легенях, мале коло кровообігу не має функціонально високого навантаження і вплив на міокард цієї частини органа мало виражений. Більше ушкоджується ліва половина, що пов'язана з великим колом кровообігу і має більше гемодинамічне навантаження. Слід

сказати, що на момент народження ембріона щура його серце не є дефінітивним органом, судини, клапанний апарат і міокард остаточно формуються в перші 2 тижні після народження. Але при впливі рівними дозами різних солей кадмію визначались різнонаправлені процеси розвитку серця, а саме: вплив хлориду кадмію призводив до збільшення шару компактного міокарда всіх камер серця та міжшлуночкової перегородки, а введення цитрату кадмію зменшувало товщину стінок камер та пере-

городки на тлі зменшення маси серця. У групах комбінацій солей кадмію з цитратами досліджуваних мікроелементів показники компактного міокарда відновлювались, що свідчить про антагоністичний характер впливу досліджуваних речовин на кардіотоксичність кадмію. У групі впливу цитратом кадмію показники накопичення кадмію в тканинах ембріону є найвищими і достовірно ($p < 0,001$) перевищують накопичення в групі впливу кадмію хлоридом, незважаючи на тотожність дози за кадмієм.



**Рис.2. Мікрофотографія серця ембріона щура в групі контролю.
Зафарбовування: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.10 х об.4**

Позначення: 1. Шлуночок. 2. Праве передсердя. 3. Ліве передсердя. 4. Аорта. 5. Легеневий стовбур

ВИСНОВКИ

1. Використання поліелементного аналізу довело, що найвищий рівень накопичення кадмію виявлено в групі ізольованого введення цитрату кадмію ($p < 0,001$ порівняно з групою 2) на тлі зниження вмісту цинку в тканинах серця ембріона. Доведено, що кадмію цитрат зберігає високий рівень накопичення в тканинах серця ембріонів щурів і в групах комбінацій з цитратом церію та германію, але в цих групах достовірно підвищується рівень цинку в міокарді, що може розцінюватись як елемент компенсаторної дії церію та германію.

2. Вплив зазначених доз солей кадмію на кардіогенез у щурів відбивався на товщині міо-

кардіального шару різних камер серця по-різному: кадмію хлорид призводив до потовщення в 1,8 раза стінок шлуночків та в 1,2 раза стінок передсердя з локальним потовщенням міжшлуночкової перегородки (з $420,75 \pm 7,82$ мкм у контролі до $494,16 \pm 6,71$ мкм у групі 2). Кадмію цитрат (група 3) провокує стоншення міокарда стінки обох шлуночків та міжшлуночкової перегородки ($381,50 \pm 8,11$ мкм), у 12,4% спостерігалось локальне потовщення середньої частини перегородки. У групах комбінованого введення солей кадмію з цитратами металів визначалось відновлення показників компактного міокарда.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Апыхтина О. Л. Изменения биохимических показателей сыворотки крови экспериментальных животных после экспозиции хлоридом кадмия и наночастицами сульфида кадмия разных размеров. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2017. № 1. С. 47-51.
2. Вплив низьких доз кадмію цитрату на кардіогенез ембріонів щурів / О. О. Нефьодова та ін. *Світ медицини та біології*. 2019. Т. 67, № 1. С. 166-170. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-1-67-166>
3. Гжегоцкий М. Р., Суходольская Н. В. Влияние меди, цинка, кадмия и свинца на вероятность развития угрозы прерывания беременности у женщин. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2014. Т. 31, № 1. С. 43-49.
4. Динерман А. А. Роль загрязнителей окружающей среды в нарушении эмбрионального развития. Москва: Медицина, 1980. 191 с.
5. Експериментальне вивчення впливу нанометалів на ембріогенез і розвиток серця / В. Ф. Шаторна та ін. *Інтегративна антропологія*. 2017. № 1. С. 59-63.
6. Методичні підходи до визначення ембріотоксичності та тератогенності важких металів в морфологічних експериментах / В. І. Гарець та ін. *Укр. журнал медицини, біології та спорту*. 2015. Т. 1, № 1. С. 189-194.
7. Оберлис Д., Скальный А. В., Скальная М. Г., Никонорова А. А. Патопфизиология микроэлементозов. *Патогенез*. 2016. Т. 14. № 2. С. 20-27.
8. Скальный А. В. Оценка и коррекция элементного статуса населения – перспективное направление отечественного здравоохранения и экологического мониторинга. *Микроэлементы в медицине*. 2018. Т. 19, № 1. С. 5-13. DOI: <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2018-19-1-5-13>
9. Шафран Л. М., Пихтеева О. Г., Большой Д. В. Алгоритм лабораторных исследований при подозре на дисгомеостаз важных металлов. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2014. Т. 1 (38-1), № 4. С. 97-105.
10. Environmental toxic metal contaminants and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis / R. Chowdhury et al. *BMJ*. 2018. Vol. 362. P. k3310. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k3310>
11. Lamas G. A., Navas-Acien A., Mark D. B., Lee K. L. Heavy metals, cardiovascular disease, and the unexpected benefits of edetate chelation therapy. *J Am Coll. Cardiol*. 2016. Vol. 67. P. 2411-2418. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.066>

REFERENCES

1. Apykhtina OL. [Changes in the biochemical parameters of the blood serum of experimental animals after exposure to cadmium chloride and cadmium sulfide nanoparticles of different sizes]. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2017;1:47-51. Russian.
2. Garets VI, Shatorna VF, Ostrovskaya SS, Kononova II, Krasnov OO. [Methodical approaches to determination of embryotoxicity and teratogenicity of heavy metals in morphological experiments]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. 2015;1(1):189-94. Ukrainian.
3. Grzhegotsky MR, Sukhodolskaya NV. [The effect of copper, zinc, cadmium and lead on the likelihood of developing a threat of termination of pregnancy in women]. *Reproductive health*. 2014;1(31):43-49. Russian.
4. Dinerman AA. The role of environmental pollutants in impaired embryonic development. *Moskva: Medicine*, 1980. p. 191. Russian.
5. Nefyodova OO, Yeroshenko GA, Zadesenets IP, Shatorna VF, Nefyodov OO. [Effect of low doses of cadmium citrate on the cardiogenesis of rat embryos]. *The world of medicine and biology*. 2019;1(67):166-70. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-1-67-166>
6. Oberlis D, Skalny AV, Skalnaya MG, Nikonorova AA. [Pathophysiology of microelementoses]. *Pathogenesis*. 2016;14(2):20-27. Russian.
7. Skalny AV. [Assessment and correction of the elemental status of the population is a promising area of domestic health care and environmental monitoring]. *Microelements in medicine*. 2018;19(1):5-13. Russian. doi: <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2018-19-1-5-13>
8. Shatorna VF, Chekman IS, Garets VI, Nefyodova OO, Kaplunenkov VG. [Experimental study of the influence of nanometals on embryogenesis and heart development]. *Integrative Anthropology*. 2017;1:59-63. Ukrainian.
9. Shafran LM, Pikhtieva OG, Bolshoy DV. [An algorithm for laboratory tests for suspected dyshomeostasis of heavy metals]. *Actual problems of transport medicine*. 2014;1(38-1):97-105.
10. Chowdhury R, Ramond A, O'Keeffe LM, Shahzad S, Kunutsor SK, Muka T, Gregson J, Willeit P, Warakula S, Khan H, Chowdhury S. Environmental toxic metal contaminants and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;362:k3310. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k3310>
11. Lamas GA, Navas-Acien A, Mark DB, Lee KL. Heavy metals, cardiovascular disease, and the unexpected benefits of edetate chelation therapy. *J Am Coll. Cardiol*. 2016;67:2411-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.066>

Стаття надійшла до редакції
20.01.2020