

УДК [546.48'131+221.1-168]:[612.12:559.323.4]:57.084

ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ПІСЛЯ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ХЛОРИДУ КАДМІЮ ТА НАНОЧАСТИНОК СУЛЬФІДУ КАДМІЮ РІЗНОГО РОЗМІРУ

Апихтіна О. Л.

Державна установа «Інститут медицини праці Національної академії медичних наук України», м. Київ

Вступ. Упровадження наночастинок (НЧ) сполук кадмію у виробництво обумовлює необхідність вивчення механізму їхньої дії як на клітинному рівні, так і на рівні органів і систем, визначення біомаркерів їхнього впливу, особливо порівняно з іонною формою.

Мета дослідження – порівняльна оцінка змін гематологічних показників крові експериментальних тварин за умов тривалої експозиції НЧ сульфід кадмію різного розміру та хлоридом кадмію.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проводили на щурах-самцях статевозрілого віку лінії Вістар вагою 160–180 г, яким внутрішньоочеревинно вводили CdCl_2 та НЧ CdS розміром 4–6 нм та 9–11 нм та в дозі 0,08 мг/кг/добу у перерахунку на кадмій. Токсичні ефекти оцінювали після 30 введень (1,5 міс.), 60 введень (3 міс.) та через 1,5 міс. після припинення експозиції. Кров у тварин забирали одразу після декапітації. Дослідження проводили на гематологічному аналізаторі ABX MICROS 60.

Результати. Експозиція сполуками кадмію призводила до суттєвих морфо-функціональних змін клітин крові щурів, що характеризувалися зниженням концентрації гемоглобіну в крові, гематокриту, ураженням клітин еритроцитарного ряду (зменшення кількості еритроцитів, середнього об'єму еритроцитів та зростання показника гетерогенності еритроцитів), клітин лейкоцитарного ряду (зростання відносної та абсолютної кількості гранулоцитарних лейкоцитів та зменшення кількості лімфоцитів) та тромбоцитів (зростання тромбоцитів, середнього об'єму тромбоцитів та показника гетерогенності тромбоцитів). Порівняно з іонною формою кадмію (CdCl_2), НЧ CdS спричиняли більш суттєві порушення досліджуваних показників. Зокрема, більші відхилення показників клітин еритроцитарного ряду, гемоглобіну та тромбоцитів спостерігали за дії НЧ CdS розміром 4–6 нм, у той час НЧ CdS розміром 9–11 нм викликали виражені відхилення в клітинах лейкоцитарного ряду. Через 1 міс. після припинення експозиції відновлення морфо-функціональних показників спостерігали серед клітин лейкоцитарного ряду, а саме: часткове – показників тромбоцитів, незначне – показників клітин еритроцитарного ряду, що свідчить про більшу чутливість червоного ростка до дії сполук кадмію.

Висновки. При проведенні токсикологічних досліджень кадмійвмісних наночастинок та наноматеріалів необхідно вивчати зміни гематологічних показників крові експериментальних тварин, що дозволить оцінити особливості їхньої дії на організм, визначити ризики та розробити заходи профілактики їхнього негативного впливу.

Ключові слова: кадмій, наночастинок, гематологічні показники, гематотоксична дія

Вступ

Кадмій та його сполуки належать до глобальних забруднювачів навколишнього середовища [1]. У разі надлишкового надходження в організм в умовах гострої експозиції кадмій спричиняє ураження легень, нирок, печінки, репродуктивних органів, в умовах хронічної експозиції проявляє переважно нефро-, гемато-, імуно- та остеотоксичну дію [2, 3]. Загалом, сполуки кадмію належить до високотоксичних речовин, характеризуються мутагенною та генотоксичною дією, мають високі кумулятивні властивості, проявляють канцерогенні ефекти [4–6].

Із розвитком нанотехнологій розпочалися наукові дослідження щодо синтезу та дії наночастинок (НЧ) сполук важких металів, їхнього застосування в різних галузях промисловості. Кадмійвмісні наноматеріали широко використовуються в оптичних та електронних пристроях [7]. Сульфід кадмію як напівпровідник р-типу широко використовується в електроніці, зокрема, є активним середовищем у напівпровідникових лазерах, матеріалом для виготовлення фотоелементів, сонячних батарей, фото- і світлодіодів. Квантові точки на основі сполук кадмію можна використовувати як біологічні мітки

(маркери). Завдяки своїм оптичним властивостям квантові точки на основі халькогенідів кадмію перспективні для надчутливої багатокольорової реєстрації біологічних об'єктів, медичної діагностики, цитометрії, у дослідженнях методами оптичної та електронної мікроскопії та флуоресцентного аналізу [8].

Впровадження НЧ сполук кадмію у виробництво обумовлює необхідність вивчення механізму їхньої дії як на клітинному рівні, так і на рівні органів і систем, визначення біомаркерів їхнього впливу, особливо порівняно з іонною формою. Разом з тим, система крові є досить чутливою до дії потенційно небезпечних хімічних факторів, зокрема сполук кадмію. Зниження концентрації гемоглобіну та гематокриту в периферичній крові є ранньою ознакою токсичної дії кадмію на організм. Як зазначають F. Thévenod, W. K. Lee [9], у розвитку кадміїндукованої анемії провідну роль відіграють три основні чинники: гемолітична дія, дефіцит заліза та ураження нирок. Гемоліз може відбуватися на ранній стадії впливу кадмію внаслідок цитотоксичної дії сполук кадмію при безпосередньому контакті з клітинами крові. Дефіцит заліза виникає внаслідок пригнічення всмоктування в кишківнику та конкурентних взаємозв'язків із кадмієм. Проте в разі інгаляційного надходження кадмію в організмі може розвинути й надлишок заліза внаслідок гемолізу та конкурентного витіснення кадмієм заліза з біологічних молекул. При важкій хронічній інтоксикації, коли має місце розвиток ниркової недостатності, спостерігається пригнічення ниркової продукції еритропоєтину, що надалі спричиняє порушення гемопоєзу та розвиток анемії.

Отже, існує необхідність обов'язкового проведення досліджень гематотоксичної дії при оцінці токсичних властивостей нових сполук та НЧ, що містять важкі метали.

Мета дослідження — порівняльна оцінка змін гематологічних показників крові експериментальних тварин за умов тривалої експозиції НЧ сульфиду кадмію різного розміру та хлоридом кадмію.

Матеріали та методи дослідження

У роботі були використані сполуки кадмію в наноформі: НЧ сульфиду кадмію (НЧ CdS) середнім розміром 4–6 нм та 9–11 нм та в іонній формі: хлорид кадмію (CdCl_2), який добре розчинний у воді. НЧ сульфиду кадмію отримували методом

хімічного синтезу, із використанням стабілізатора поліфосфату натрію (NaPO_3)_n. Розміри НЧ були встановлені методом електронної мікроскопії.

Дослідження проводили на щурах-самцях статевозрілого віку лінії Вістар вагою 160–180 г. Утримували тварини в умовах віварію на стандартизованому харчовому раціоні з вільним доступом до питної водогінної води. Щури були розподілені на 3 дослідні групи та контрольну. 1 дослідній групі вводили НЧ CdS розміром 4–6 нм, 2 — НЧ CdS розміром 9–11 нм, 3 — CdCl_2 ; контрольній групі вводили фізіологічний розчин. Досліджувані речовини вводили внутрішньоочеревинно щоденно 5 разів на 1 тиждень (моделювання робочого тижня) у дозі 0,08 мг/кг у перерахунку на кадмії. Токсичні ефекти оцінювали після 30 введень (1,5 міс.), 60 введень (3,0 міс.) та через 1,5 міс. після припинення експозиції. Кров у тварин забирали натще одразу після декапітації. Дослідження проводили на геманалізаторі ABX MICROS 60 відповідно до інструкцій виробника приладу. Усі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до положень «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою» (Страсбург, 1985 р.).

Статистичну обробку первинних даних проводили за допомогою програми Microsoft Excel 2003 та SPSS 21.0. Достовірність відмінностей між показниками оцінювали за U-критерієм Манна-Уїтні.

Дослідження проведено в рамках науково-дослідних робіт ДУ «Інститут медицини праці НАМН України» «Наукове обґрунтування принципів, методів і показників експериментальної оцінки токсичності наночастинок і наноматеріалів (на прикладі наночастинок металів)» (№ д.р. 0113U001447) та «Дослідження особливостей токсичної дії наночастинок важких металів, пошук та обґрунтування засобів профілактики» (№ д.р. 0116U00497).

Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведеного експериментального дослідження свідчать, що після 30 введень дослідним тваринами сполук кадмію спостерігалися зміни в еритроцитарному ряді клітин крові (табл. 1). Статистично достовірне порівняно з відповідними показниками тварин контрольної групи зниження концентрації гемоглобіну в крові було виявлено після введення як НЧ CdS, так і CdCl_2 , а зниження кількості еритроцитів — лише у тварин, експонованих НЧ

Таблиця 1

Показники еритроцитарного ряду клітин периферичної крові експериментальних тварин, $M \pm m$

Показник	Період дослідження	Контрольна група	Дослідні групи		
			I – CdS 4–6 нм	II – CdS 9–11 нм	III – CdCl ₂
Концентрація гемоглобіну в цільній крові, г/л	30 введень	153,4 ± 1,3	104,10 ± 4,99*~	116,60 ± 3,49*	115,6 ± 5,6*
	60 введень	151,40 ± 2,26	96,00 ± 6,20*~	90,86 ± 2,40*~	107,29 ± 4,32*
Кількість еритроцитів, 10 ⁶ /мл	ПЕП	138,7 ± 1,5	105,9 ± 1,9*~	113,40 ± 1,89*#~	125,10 ± 2,27
	30 введень	7,95 ± 0,07	6,59 ± 0,49*	6,83 ± 0,31*	6,92 ± 0,39*
Середній об'єм еритроциту, мкм ³	60 введень	8,46 ± 0,06	6,53 ± 0,44*	6,20 ± 0,25*	6,60 ± 0,20*
	ПЕП	8,24 ± 0,12	6,78 ± 0,17*~	7,41 ± 0,08*#~	7,88 ± 0,07
Середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах, г/л	30 введень	59,71 ± 0,18	49,13 ± 0,62*~	54,29 ± 1,99*#	55,38 ± 2,81
	60 введень	55,08 ± 1,56	49,09 ± 0,82*~	49,85 ± 1,90*	53,18 ± 0,61
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті, пг	ПЕП	57,89 ± 0,73	54,42 ± 1,0*	52,82 ± 0,77*	55,27 ± 0,79
	30 введень	32,31 ± 0,28	31,41 ± 0,41	31,71 ± 0,40	30,42 ± 0,11
Показник гетерогенності еритроцитів, у. о.	60 введень	33,12 ± 0,63	30,12 ± 0,92*	29,76 ± 0,32*	30,53 ± 0,32*
	ПЕП	29,05 ± 0,25	28,74 ± 0,41	28,91 ± 0,23	28,81 ± 0,22
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті, пг	30 введень	19,30 ± 0,13	15,40 ± 0,09*~	17,21 ± 0,56#	16,87 ± 0,86*
	60 введень	18,22 ± 0,21	14,78 ± 0,28*~	14,76 ± 0,49*~	16,23 ± 0,29*
Показник гетерогенності еритроцитів, у. о.	ПЕП	16,84 ± 0,24	15,62 ± 0,33	15,27 ± 0,29	15,88 ± 0,24
	30 введень	13,63 ± 0,14	15,29 ± 0,44*	14,93 ± 0,82	15,03 ± 0,85*
Показник гетерогенності еритроцитів, у. о.	60 введень	13,39 ± 0,24	16,79 ± 0,37*~	17,74 ± 1,27*	15,09 ± 0,68*
	ПЕП	14,14 ± 0,18	17,86 ± 0,91*~	15,70 ± 0,23#	14,47 ± 0,18

Примітка. Тут і в табл. 2, 3. *Статистично достовірні відмінності показників тварин дослідних груп від показників контрольної групи; #статистично достовірні відмінності між показниками груп тварин, експонованих НЧ сульфіді кадмію різного розміру; ~статистично достовірні відмінності між показниками груп тварин, експонованих НЧ сульфіді кадмію та хлоридом кадмію; р < 0,05.

CdS обох розмірів. Середній об'єм еритроцитів був знижений у тварин усіх трьох дослідних груп порівняно з контрольними показниками, проте, найвираженіші зміни спостерігали після експозиції НЧ CdS, особливо розміром 4–6 нм порівняно з іонною формою. Середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах статистично достовірно знижувалась лише в групі тварин, експонованих CdCl₂, що свідчить про більш виражений вплив іонної форми кадмію на синтез гемоглобіну. Показник гетерогенності еритроцитів, який характеризує ступінь неоднорідності еритроцитів за їхніми розмірами, вказує на те, що НЧ CdS викликають більш виражені статистично достовірні морфологічні зміни в еритроцитах крові тварин порівняно з іонною формою кадмію, що може бути зумовлено порушенням процесів еритропоезу та виходом незрілих форм еритроцитів у судинне русло.

Після 60 введень сполук кадмію зміни в еритроцитарному ряді клітин крові були більш виражені порівняно з першим періодом досліджень. Так, спостерігалось статистично достовірне зменшення кількості еритроцитів та концентрації гемоглобіну у тварин усіх трьох дослідних груп, проте більш вираженим було зниження гемоглобіну за дії НЧ CdS розміром 9–11 нм. Зменшення середнього об'єму еритроцитів та показника гетерогенності еритроцитів було статистично достовірним у тварин першої дослідної групи. Зниження концентрації гемоглобіну в еритроцитах було статистично достовірним у тварин, експонованих НЧ CdS розміром 9–11 нм та CdCl₂.

У постекспозиційному періоді в еритроцитарному ряді клітин крові спостерігалася певна тенденція до відновлення досліджуваних показників, що було статистично достовірним у тварин, експонованих CdCl₂. За дії НЧ кадмію зазначені зміни були більш суттєвими. Зокрема, рівень гемоглобіну в крові

Таблиця 2

Показники гематокриту та тромбоцитів периферичної крові експериментальних тварин, $M \pm m$

Показник	Період дослідження	Контрольна група	Дослідні групи		
			I – CdS 4-6 нм	II – CdS 9-11 нм	III – CdCl ₂
Гематокрит	30 введень	47,53 ± 0,46	32,44 ± 2,56*~	36,72 ± 0,84*	38,06 ± 1,88*
	60 введень	45,87 ± 1,26	32,23 ± 2,42*	30,57 ± 0,82*~	35,09 ± 1,21*
	ПЕП	47,77 ± 0,75	36,79 ± 0,52*~	39,27 ± 0,62*#~	43,44 ± 0,80*
Кількість тромбоцитів, 10 ³ /мл	30 введень	436,1 ± 42,4	743,60 ± 50,93*~	615,10 ± 25,88*~	415,1 ± 83,2
	60 введень	530,0 ± 4,53	717,40 ± 55,58*~	857,4 ± 131,9*~	567,1 ± 56,9
	ПЕП	705,3 ± 22,6	572,4 ± 23,5*	589,1 ± 33,8*	658,3 ± 39,0
Тромбоцит	30 введень	0,40 ± 0,05	0,71 ± 0,04*~	0,49 ± 0,03*~	0,28 ± 0,07*
	60 введень	0,46 ± 0,01	0,72 ± 0,07*~	0,97 ± 0,18*#~	0,480 ± 0,065
	ПЕП	0,50 ± 0,03	0,42 ± 0,02*~	0,42 ± 0,04*	0,51 ± 0,03
Середній об'єм тромбоцитів, мкм	30 введень	8,46 ± 0,43	10,17 ± 0,77~	7,89 ± 0,23#	7,97 ± 0,55
	60 введень	8,63 ± 0,11	10,04 ± 0,53*~	11,26 ± 0,51*~	8,25 ± 0,41
	ПЕП	7,02 ± 0,17	7,26 ± 0,17	7,04 ± 0,31	7,69 ± 0,37
Показник гетерогенності тромбоцитів, у. о	30 введень	3,26 ± 0,99	1,63 ± 0,25*	3,63 ± 1,25#	2,09 ± 1,13
	60 введень	2,80 ± 0,50	3,96 ± 0,53	5,16 ± 1,0*~	3,59 ± 0,60
	ПЕП	10,16 ± 0,23	6,11 ± 1,06*~	4,56 ± 0,99*~	8,47 ± 0,70

був статистично достовірно нижчим за дії НЧ CdS обох розмірів порівняно з показниками тварин контрольної та третьої дослідної груп, причому більш виражені зміни спостерігали за дії НЧ розміром 4–6 нм. Зниження середнього об'єму еритроцитів виявлено лише в щурів другої дослідної групи. Середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах у тварин усіх дослідних груп статистично не відрізнялася від контрольних значень. Найсуттєвіше змінювався показник гетерогенності еритроцитів за дії НЧ CdS, особливо розміром 4–6 нм.

Виявлені зміни свідчать, що клітини еритроцитарного ряду досить чутливі до сполук кадмію: зміни досліджуваних показників спостерігали як після 30 та 60 введень, так і через 1,5 міс. після припинення експозиції. Зниження концентрації гемоглобіну обумовлене порушенням синтезу гемоглобіну та порфіринів, що спостерігається при кадмієвій інтоксикації. Зменшення кількості еритроцитів, зменшення середнього об'єму еритроцитів вказує на порушення процесів еритропоезу. Можливий вихід незрілих форм еритроцитів у судинне русло, що також підтверджується зміною показника гетерогенності еритроцитів. Зазначені зміни були більш виражені після експозиції НЧ CdS, особливо меншого розміру, порівняно з іонною формою кадмію, що проявлялося в усіх періодах дослідження та свідчить про стійкість викликаних ними змін.

Тривале введення експериментальним тваринам досліджуваних сполук кадмію в наноформі спричиняло зміни морфо-функціональних показників тромбоцитів периферичної крові тварин (табл. 2). Так, після 30 введень НЧ CdS спостерігали статистично достовірне зростання тромбоцитів як порівняно із відповідними показниками контрольної групи тварин, так і з показниками тварин, експонованих CdCl₂, особливо за дії НЧ меншого розміру. Це може бути обумовлене зростанням кількості тромбоцитів, що статистично виявлялося на рівні тенденції. Також у тварин, експонованих НЧ CdS, спостерігали зростання середнього об'єму тромбоцитів, особливо за дії НЧ розміром 4–6 нм, що зумовило зростання показника гетерогенності тромбоцитів (статистично – на рівні тенденції).

У тварин, експонованих сполуками кадмію, у першому періоді дослідження спостерігали зниження гематокриту, що може бути наслідком зменшення кількості клітинної маси внаслідок порушення процесів гемопоезу. У другому періоді дослідження в периферичній крові тварин дослідних груп спостерігали

статистично достовірне зниження показника гематокриту, зростання середнього об'єму тромбоцитів, зростання тромбокриту та кількості тромбоцитів (на рівні тенденції), що було більш вираженим та статистично достовірним за дії НЧ CdS розміром 9–11 нм.

У постекспозиційному періоді спостерігали повне відновлення досліджуваних тромбоцитарних показників до контрольних рівнів у тварин, експонованих CdCl₂, та часткове відновлення в щурів, експонованих НЧ CdS. Зокрема, кількість тромбоцитів, гематокрит та показник гетерогенності тромбоцитів були статистично достовірно зниженими за контрольні значення. Це свідчить про більш виражений вплив НЧ CdS на тромбоцитарний ряд клітин крові порівняно з іонною формою кадмію.

У тварин дослідних груп спостерігали незначні порушення в лейкоцитарному ряді клітин крові порівняно з показниками контрольної групи (табл. 3). Зокрема, не було зареєстровано змін кількості лейкоцитів. Кількість лімфоцитів статистично достовірно знижувалася лише після 60 введень НЧ CdS розміром 9–11 нм, проте знижувався відсоток лімфоцитів у першому періоді досліджень за дії НЧ CdS розміром 4–6 нм, у другому періоді – у крові щурів усіх дослідних груп. Кількість моноцитів у абсолютних та відносних показниках незначно зростала у тварин першої та третьої дослідної групи після 60 введень сполук кадмію, а у постекспозиційному періоді спостерігали зростання відсотка моноцитів у всіх експонованих груп щурів. Кількість гранулоцитарних лейкоцитів статистично достовірно зростала в крові тварин після 30 та 60 введень НЧ CdS обох розмірів. Таким чином, у постекспозиційному періоді спостерігали практично повне відновлення досліджуваних показників клітин крові лейкоцитарного ряду в тварин усіх дослідних груп.

Таблиця 3

Показники лейкоцитарного ряду клітин периферичної крові експериментальних тварин, М ± m

Показник	Період дослідження	Контрольна група	Дослідні групи		
			I – CdS 4–6 нм	II – CdS 9–11 нм	III – CdCl ₂
Кількість лейкоцитів, 10 ³ /мл	30 введень	9,50 ± 1,17	9,90 ± 1,23	12,01±0,80	11,70±1,92
	60 введень	9,39 ± 0,36	12,14 ± 1,86*	9,56±0,70	9,81±1,18
Кількість лімфоцитів, 10 ³ /мл	ПЕП	13,27 ± 1,67	9,96 ± 1,09	9,71±0,60	9,63±1,06
	30 введень	5,63 ±0,80	4,83 ± 0,56~	7,06±0,48	7,19±1,13
Кількість лімфоцитів, %	60 введень	6,59 ± 0,19	6,79 ± 0,96	3,80±0,48*#	5,51±0,54
	ПЕП	7,69 ± 1,23	5,22 ± 0,57	5,08±0,34	5,03±0,58
Кількість лімфоцитів, %	30 введень	61,47 ± 2,17	49,66 ± 1,47*~	59,67±0,64#	62,33±0,64
	60 введень	70,59 ± 1,24	56,66 ± 1,39*	41,09±4,73*#~	59,14±2,94*
Кількість моноцитів, 10 ³ /мл	ПЕП	56,57 ± 2,34	52,53 ± 0,75	52,76±0,97	52,33±2,55
	30 введень	1,50 ± 0,17	1,90 ± 0,31	1,89±0,13	2,24±0,34
Кількість моноцитів, %	60 введень	0,85 ± 0,06	1,67 ± 0,27*	1,02±0,12~	1,72±0,21*
	ПЕП	1,27 ± 0,19	1,35 ± 0,19	1,15±0,08	1,30±0,20
Кількість моноцитів, %	30 введень	17,31 ± 0,74	19,94 ± 1,56	16,19±0,47	19,81±0,58
	60 введень	9,46 ± 0,30	13,97 ± 1,09*	10,91±0,89~	18,13±1,05*
Кількість гранулоцитарних лейкоцитів, 10 ³ /мл	ПЕП	9,64 ± 0,47	13,40 ± 1,00*	12,36±0,29*	13,71±0,82*
	30 введень	1,90 ± 0,23	3,17 ± 0,45*	3,00±0,24*	2,27±0,46
Кількість гранулоцитарних лейкоцитів, %	60 введень	1,95 ± 0,15	3,68 ± 0,71*~	4,73±0,84*~	2,29±0,40
	ПЕП	4,30 ± 0,31	3,38 ± 0,36	3,49±0,23	3,30±0,38
Кількість гранулоцитарних лейкоцитів, %	30 введень	20,99 ± 2,66	30,40 ± 1,11*~	24,14±0,80#~	17,86±1,00
	60 введень	19,96 ± 0,99	29,37 ± 2,00*	48,00±5,44*#~	22,73±2,50
ПЕП	33,79 ± 2,38	33,93 ± 1,34	34,89±1,06	33,93±2,71	

Висновки

1. Експозиція сполуками кадмію призводила до суттєвих морфо-функціональних змін клітин крові, що характеризувалися зниженням концентрації гемоглобіну в крові, гематокриту, ураженням клітин еритроцитарного ряду (зменшення кількості еритроцитів, середнього об'єму еритроцитів та зростання показника гетерогенності еритроцитів), клітин лейкоцитарного ряду (зростання відносної та абсолютної кількості гранулоцитарних лейкоцитів та зменшення кількості лімфоцитів) та тромбоцитів (зростання тромбоцитів, середнього об'єму тромбоцитів та показника гетерогенності тромбоцитів).
2. Порівняно з іонною формою кадмію (CdCl_2), НЧ CdS спричиняли більш суттєві порушення досліджуваних показників. Зокрема, більші відхилен-

ня показників клітин еритроцитарного ряду, гемоглобіну та тромбоцитів спостерігали за дії НЧ CdS розміром 4–6 нм, у той час НЧ CdS розміром 9–11 нм викликали виражені відхилення в клітинах лейкоцитарного ряду.

3. Через 1 міс. після припинення експозиції відновлення морфо-функціональних показників спостерігали серед клітин лейкоцитарного ряду, часткове – показників тромбоцитів, незначне – показників клітин еритроцитарного ряду, що свідчить про більшу чутливість червоного ростка до дії сполук кадмію.
4. При проведенні токсикологічних досліджень кадмійвмісних наночастинок та наноматеріалів необхідно вивчати зміни гематологічних показників крові експериментальних тварин, що дозволить оцінити особливості їхньої дії на організм, визначити ризики та розробити заходи профілактики їхнього негативного впливу.

Література

1. Health effects of cadmium exposure – a review of the literature and a risk estimate / L. Jarup, M. Berglund, C. Elinder [et al.] // Scandinavian Journal of Work, Environment & Health. – 1998. – V. 1. – P. 1–52.
2. The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health / J. Godt, F. Scheidig, C. Grosse-Siestrup [et al.] // Journal of Occupational Medicine and Toxicology. – 2006. – V. 1. – P. 22–28.
3. Non-renal effects and the risk assessment of environmental cadmium exposure / A. Åkesson, L. Barregard, I. A. Bergdahl [et al.] // Environmental Health Perspectives. – 2014. – V. 122 (5). – P. 431–438.
4. Cadmium and cadmium compounds. Arsenic, Metals, Fibres and Dusts. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 100C. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer, 2012.

5. Cadmium-induced Cancers in Animals and in Humans / J. Huff, R. M. Lunn, M. P. Waalkes [et al.] // International Journal of Occupational and Environmental Health. – 2007. – V. 13 (2). – P. 202–212.

6. Joseph P. Mechanisms of cadmium carcinogenesis / P. Joseph // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2009. – V. 238 (3). – P. 272–279.

7. Genotoxicity and Cytotoxicity of Cadmium Sulfide Nanomaterials to Mice: Comparison Between Nanorods and Nanodots / L. Liu, M. Sun, Q. Li [et al.] // Environmental Engineering Science. – 2014. – V. 31 (7). – P. 373–380.

8. Cadmium sulfide nanoparticles prepared by chemical bath deposition / N. S. Kozhevnikova, A. S. Vorokh, A. A. Uritskaya // Russian Chemical Reviews. – 2015. – V. 84 (3). – P. 225–250.

9. Thévenod F. Toxicology of cadmium and its damage to mammalian organs / F. Thévenod, W. K. Lee // Metal Ions in Life Sciences. – 2013. – V. 11. – P. 415–490.

Апыхтина Е. А.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ХЛОРИДА КАДМИЯ И НАНОЧАСТИЦ СУЛЬФИДА КАДМИЯ РАЗНЫХ РАЗМЕРОВ

Государственное учреждение «Институт медицины труда Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев

Введение. Внедрение наночастиц (НЧ) соединений кадмия в производство обуславливает необходимость изучения механизма их действия как на клеточном уровне, так и на уровне органов и систем, определения биомаркеров их влияния, особенно по сравнению с ионной формой.

Цель исследования – сравнительная оценка изменений гематологических показателей экспериментальных животных в условиях длительной экспозиции НЧ сульфида кадмия разного размера и хлорида кадмия.

Материалы и методы исследования. Исследование проводили на крысах-самцах половозрелого возраста линии Вистар весом 160–180 г, которым внутрибрюшинно вводили CdCl_2 и НЧ CdS размером 4–6 нм и 9–11 нм в дозе

0,08 мг/кг/сутки в пересчете на кадмий. Токсические эффекты оценивали после 30 введений (1,5 мес.), 60 введений (3 мес.) и через 1,5 мес. после прекращения экспозиции. Кровь у животных забирали сразу после декапитации. Исследования проводили на гематологическом анализаторе ABX MICROS 60.

Результаты. Экспозиция соединениями кадмия приводила к существенным морфо-функциональным изменениям клеток крови крыс, которые характеризовались снижением концентрации гемоглобина в крови, гематокрита, поражением клеток эритроцитарного ряда (уменьшение количества и среднего объема эритроцитов и повышение показателя гетерогенности эритроцитов), клеток лейкоцитарного ряда (увеличение относительного и абсолютного количества гранулоцитарных лейкоцитов, уменьшение количества лимфоцитов) и тромбоцитов (повышение тромбоцрита, среднего объема и показателя гетерогенности тромбоцитов). По сравнению с ионной формой кадмия (CdCl_2), НЧ CdS вызывали более существенные нарушения исследуемых показателей. В частности, более выраженные изменения клеток эритроцитарного ряда, гемоглобина и тромбоцитов наблюдали при воздействии НЧ CdS меньшего размера, в то время более существенные изменения в клетках лейкоцитарного ряда были вызваны НЧ CdS большего размера. Через 1 мес. после прекращения экспозиции восстановление морфо-функциональных показателей наблюдали среди клеток лейкоцитарного ряда, частичное – показателей тромбоцитов, незначительное – показателей клеток эритроцитарного ряда, что свидетельствует о большой чувствительности красного ростка к действию соединений кадмия.

Выводы. При проведении токсикологических исследований кадмийсодержащих наночастиц и наноматериалов необходимо изучать изменения гематологических показателей крови экспериментальных животных, что позволит оценить особенности их воздействия на организм, определить риски и разработать меры профилактики их негативного влияния.

Ключевые слова: кадмий, наночастицы, гематологические показатели, гематотоксическое действие

Apykhtina O. L.

HEMATOLOGICAL INDICATORS IN EXPERIMENTAL ANIMALS AFTER EXPOSURE TO CADMIUM CHLORIDE AND CADMIUM SULPHIDE NANOPARTICLES OF VARIOUS SIZE

State Institution «Institute for Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

Introduction. The implementation of nanoparticles (NP) of cadmium compounds in production provides for a need to study mechanisms of action both at the cellular level and at the level of organs and systems, determining biomarkers of their effect, especially as compared to an ionic type.

The aim of the study was a comparative assessment of changes in hematological parameters of experimental animals in conditions of a prolonged exposure to NPs of CdS of different size and cadmium chloride.

Materials and methods. The study was conducted on Wistar male rats in a mature age, weighing 160–180 g, whom intraperitoneally were given NHs of CdCl_2 and CdS of 4–6 nm and 9–11 nm size in the dose of 0,08 mg/kg/day, calculated by cadmium. Toxic effects were evaluated after 30 injections (1,5 months), 60 injections (3 months), and in 1,5 months after ceasing the exposure. The blood of animals was taken immediately after decapitation. The study was performed using a hematological analyzer ABX MICROS 60.

Results. The exposure to cadmium compounds resulted in significant morphological and functional changes in rats' blood cells, characterized by the decrease in the concentration of hemoglobin, hematocrit, erythrocyte cell lesion (decrease in the erythrocyte count, mean erythrocyte volume and increase in the rate of heterogeneity of red blood cells), leukocyte cell number (growth of the relative and absolute number of granulocyte of white blood cells and reducing the number of lymphocytes) and platelets (growth of the thrombocrit, average platelet volume and index of platelets' heterogeneity). As compared to the ionic type of cadmium (CdCl_2), NP of CdS caused more significant disorders of the studied parameters. In particular, more pronounced changes of cells of the erythrocyte number, hemoglobin and platelet counts were observed after effect of NPs of CdS of 4–6 nm size, while the NPs of CdS of 9–11 nm size caused significant changes in cells of the leucocyte number. One month after the cessation of the exposure the recovery of morphological and functional parameters of cells of the leucocyte number were found, partial recovery of the platelet counts, insignificant recovery of cells of the erythrocyte number, pointing to a greater sensitivity of red sprout to the action of cadmium compounds.

Conclusions. When conducting toxicological studies on cadmium-containing nanoparticles and nanomaterials it is necessary to investigate changes in hematological parameters of blood of experimental animals in order to assess peculiarities of their effect on the body, to define risks and to develop preventive measures against their negative effect.

Key words: cadmium, nanoparticles, haematological parameters, hematotoxic effect

References

1. Jarup, L., Berglund, M., Elinder, C. et al. 1998, «Health effects of cadmium exposure – a review of the literature and a risk estimate», *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, v. 1, pp. 1–52.

2. Godt, J., Scheidig, F., C. Grosse-Siestrup, V. et al. 2006, «The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health», *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, v. 1, p. 22–28, doi: 10.1186/1745-6673-1-22

3. Åkesson, A., Barregard, L., Bergdahl, I. A. et al. 2014, «Non-renal effects and the risk assessment of environmental cadmium exposure», *Environmental Health Perspectives*, v. 122 (5), p. 431–438.
4. Cadmium and cadmium compounds. 2012, *Arsenic, Metals, Fibres and Dusts. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, No. 100C, IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer.
5. Huff, J., Lunn, R.M., Waalkes, M. P. et al. 2007, «Cadmium-induced Cancers in Animals and in Humans», *International Journal of Occupational and Environmental Health*, v. 13 (2), pp. 202–212.
6. Joseph, P. 2009, «Mechanisms of cadmium carcinogenesis», *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 238(3), pp. 272–279.
7. Liu, L., Sun, M., Li, Q. [et al.] 2014, «Genotoxicity and Cytotoxicity of Cadmium Sulfide Nanomaterials to Mice: Comparison Between Nanorods and Nanodots», *Environmental Engineering Science*, v. 31 (7), pp. 373–380.
8. Kozhevnikova, N. S., Vorokh, A. S., Uritskaya, A. A. 2015, «Cadmium sulfide nanoparticles prepared by chemical bath deposition», *Russian Chemical Reviews*, v. 84 (3), pp. 225–250.
9. Thévenod, F., Lee, W. K. 2013, «Toxicology of cadmium and its damage to mammalian organs», *Metal Ions in Life Sciences*, v. 11, p. 415–490. doi: 10.1007/978-94-007-5179-8_14.

Надійшла: 12 березня 2017 р.

Контактна особа: Апихтіна Олена Леонідівна, кандидат медичних наук, лабораторія промислової токсикології та гігієни праці при використанні хімічних речовин, ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», буд. 75, вул. Саксаганського, м. Київ, 01033. Тел.: + 38 0 44 289 51 85. Електронна пошта: ol_apyht@ukr.net