

УДК 591.366:546.4:577.118

Онул Н.М.

## ВМІСТ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ В ОРГАНІЗМІ САМКИ І ПЛОДУ ПРИ ФІЗІОЛОГІЧНІЙ ВАГІТНОСТІ ТА ВПЛИВІ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

*Проведені експериментальні дослідження з використанням вагітних самиць щурів 3-3,5 місячного віку для визначення особливостей обміну мікроелементів в системі «мати-плацентаплід» при фізіологічній вагітності та за умови ізольованої і комбінованої дії сполук свинцю та цинку. Встановлено, що за умови фізіологічної вагітності вміст металів в усіх біосубстратах системи «мати-плацента-плід» знижується у напрямку:  $Zn > Cu > Pb > Cd$ . Введення ацетату свинцю у дозі 0,05 мг/кг призводить до підвищення його накопичення в усіх біосубстратах у 1,6-3,2 разу порівняно з контрольною групою тварин та обумовлює розвиток мікроелементного дисбалансу. Корегуюче введення сполук цинку у дозі 1,5 мг/кг на фоні свинцевої інтоксикації знижує ступінь кумуляції свинцю в досліджуваних біосубстратах і характеризується нормалізацією мікроелементного статусу вагітної та плоду, більш виражене для органічної форми металу, що може слугувати науковим обґрунтуванням розробки практичних заходів щодо захисту внутрішньоутробного розвитку плоду в умовах підвищеного техногенного навантаження на організм вагітної.*

Ключові слова: важкі метали, мікроелементи, міграція, вагітність, вплив.

*Дане дослідження є фрагментом НПР ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»: «Особливості формування репродуктивного здоров'я населення внаслідок впливу техногенно забрудненого довкілля та шкідливих професійних факторів» (номер державної реєстрації 0111U009620).*

Широке використання свинцю в усіх сферах життєдіяльності людини призвело до суттєвого забруднення довкілля та внутрішнього середовища організму [1, 2]. При цьому проблема свинцевого забруднення зі сфери професійних захворювань вже давно перейшла у площину екопатології, особливо в умовах техногенно забруднених територій [3]. Відносно низькі його концентрації, що реєструються практично в усіх об'єктах довкілля, досить часто не призводять до клінічно виражених проявів, проте сприяють збільшенню частоти загальної захворюваності населення, репродуктивних розладів, ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду [4, 5].

На фоні глобальності розповсюдження свинцю надзвичайно актуальною постає проблема попередження надходження екотоксикантів біогенного та антропогенного походження в організм тварини та людини, прискорення їх елімінації та зниження проявів токсичності [6, 7]. З такою метою широко застосовуються різноманітні препарати природного або синтетичного походження, яким притаманні іоногенні, сорбційні та антиоксидантні властивості [2, 3, 4]. Питання впливу сполук, що володіють антиоксидантними властивостями, на процеси кумуляції свинцю в організмі, особливості їх комбінованої дії та розподілу в системі «мати-плацента-плід» дуже актуальне на сьогоднішній день, оскільки може слугувати теоретичним підґрунтям для розробки практичних заходів щодо захисту внутрішньоутробного розвитку плоду в умовах підвищеного техногенного навантаження організму вагітної.

### Мета дослідження

Вивчити особливості вмісту мікроелементів в системі «мати-плацента-плід» за умови ізольованої і комбінованої дії сполук свинцю та цинку.

### Матеріали та методи

Експериментальні дослідження проведені на самицях щурів лінії Wistar (розплідник – «Далі-2001»). Після 12-денного карантину 40 тварин зі стійким ритмом естрального циклу віком 3-3,5 міс. з масою тіла 170-200 г в стадії проеструс і еструс парували з інтактними самцями за схемою 2:1. Дослідження на тваринах проводили відповідно Європейської конвенції про захист експериментальних тварин [8].

Самиць щурів з датованим терміном вагітності розподілили на 4 групи. Одна група (№1) - контрольна, тварини якої отримували дистильовану воду. Три інші групи - дослідні, самицям яких за допомогою внутрішньошлункового зонду вводили свинець у дозі 0,05 мг/кг щоденно з 1 по 19 день вагітності у вигляді ацетату свинцю ізольовано (група №2), а також у комбінації з хлоридом цинку у дозі 1,5 мг/кг (група №3) та цитратом цинку, отриманим за аквананотехнологією УкрНДІ Нанобіотехнологій та ресурсозбереження у аналогічній дозі (група №4).

На кінцевому етапі дослідження тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом і проводили забір біологічних матеріалів – крові, плаценти та плодів для подальшого визначення вмісту мікроелементів методом інверсійної вольтамперометрії на приладі АВА-2.

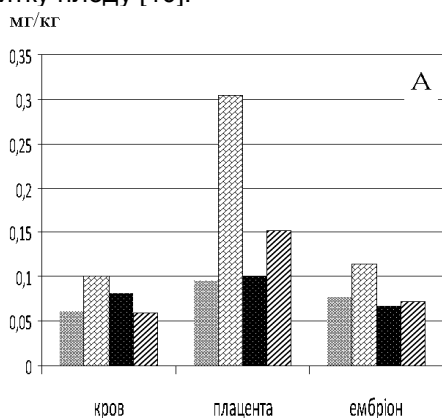
Усі отримані в роботі цифрові дані обробляли комп'ютерними ліцензійними програмами Microsoft Excel, Statistica. Достовірність відмінностей визначали за t-критерієм Стьюдента [9].

### Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів (рис. 1-А) свідчить, що середні значення вмісту свинцю у крові самки за умови фізіологічного перебігу вагітності становила  $0,061 \pm 0,005$  мг/кг, у плаценті -  $0,096 \pm 0,015$  мг/кг, у організмі плоду –

0,077±0,005 мг/кг. Вищенаведені дані підтверджують позицію екотоксикології [3, 4] щодо переважного накопичення ксенобіотика у плаценті, що у 1,6 разу ( $p<0,05$ ) вище порівняно з його вмістом у інших біосубстратах та свідчить про активацію бар'єрно-детоксикаційної функції плаценти під час інтранатального розвитку ембріону. Проте збільшений на 26% ( $p<0,01$ ) вміст свинцю у організмі плоду, порівняно з його концентрацією у крові самки, свідчить про недостатню ефективність фетоплацентарного захисту. Така ситуація, ймовірно, пов'язана з інтенсивним трансплацентарним проникненням металу, особливо на ранніх стадіях, адже відомо [3], що ступінь дифузії металів залежить від величини поверхні та товщини плаценти, які на ранніх етапах плаценто- та ембріогенезу досить незначні. Крім того, активний період плацентації у щурів починається з 4-5 дня вагітності, тобто на ранніх термінах ембріон практично незахищений від прямого токсичного впливу.

Введення ацетату свинцю протягом вагітності обумовлює достовірне зростання вмісту металу в усіх досліджуваних біосубстратах у 1,6-3,2 разу порівняно з контрольною групою, що в кінцевому результаті призводить до збільшення ембріолетальності та порушення внутрішньоутробного розвитку плоду [10].



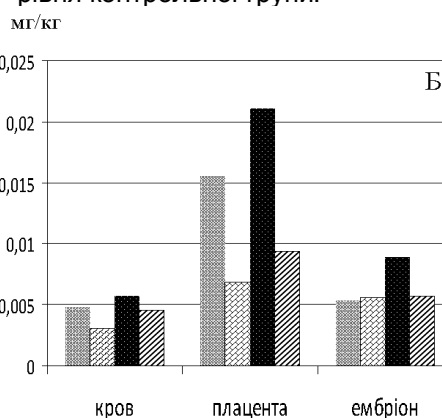
Примітки: ■ - група №1 (контроль), ▨ - група №2, ■ - група №3, ▩ - група №4

Рис. 1. Вміст свинцю (А) та кадмію (Б) в біосубстратах системи «мати-плацента-плід» при фізіологічній вагітності та впливі важких металів

Що стосується іншого абіотичного мікроелементу – кадмію, то за умови фізіологічної вагітності (рис. 1-Б) його концентрація у крові коливається від 0,0048±0,0009 мг/кг у крові до 0,016±0,004 мг/кг – у плаценті. Тобто, як і у випадку із особливостями кумуляції свинцю, найбільш інтенсивне накопичення кадмію спостерігається у плаценті, що у 3,0-3,3 рази ( $p<0,01$ ) вище порівняно із вмістом металу у крові та організмі плоду. При цьому, на відміну від свинцю, вміст металу у крові та ембріоні суттєво не відрізняється, тобто бар'єрні можливості плаценти по відношенню до кадмію більш виражені порівняно зі свинцем.

Введення ацетату свинцю в організм вагітної

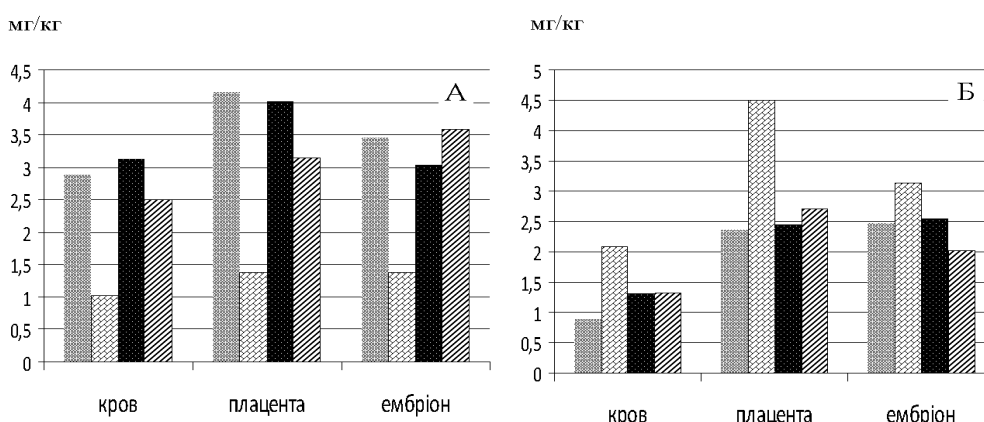
Корежуюче ведення хлориду цинку при свинцевій інтоксикації призводить до зниження концентрації свинцю у крові самки, проте воно недостовірне та перевищує показники інтактних тварин у 1,3 разу ( $p<0,01$ ). В той же час введення цитрату цинку обумовлює більш значне зниження концентрації свинцю - у 1,7 разу ( $p<0,01$ ) порівняно з ізольованим введенням металу та нормалізацією його вмісту у крові порівняно з інтактними тваринами, що може свідчити про більш ефективну біопротекторну дію цитрату цинку по відношенню до ацетату свинцю за рахунок зниження рівня його абсорбції [5]. При комбінованому введенні свинцю та цинку, незалежно від форми останнього, спостерігається зниження вмісту свинцю у плаценті порівняно з ізольованим введенням металу - у 1,6 – 3,0 разу ( $p<0,01$  -  $p<0,001$ ). І якщо у групі, що отримувала хлорид цинку, цей показник відповідає результатам контрольної групи, то у випадку введення цитрату цинку все ще перевищує його у 1,6 разу ( $p<0,05$ ). Що стосується вмісту свинцю у ембріоні, то за умови корегуючого введення сполук цинку на фоні свинцевої інтоксикації, відбувається зниження накопичення свинцю в організмі плоду у 1,6-1,7 разу ( $p<0,01$ ) порівняно з ізольованим введенням металу та нормалізація показника до рівня контрольної групи.



не впливає на концентрацію кадмію у крові самки та у організмі плоду, проте призводить до зниження у 2,3 разу ( $p<0,05$ ) його вмісту у плаценті. Цитрат цинку суттєво не змінює концентрацію кадмію в усіх досліджуваних біосубстратах. В той же час дія хлориду цинку на фоні свинцевої інтоксикації проявляється достовірним збільшенням накопичення кадмію у крові та плаценті у 1,8-3,06 разу порівняно з групою з ізольованим введенням свинцю. І якщо у даних біосубстратах концентрація кадмію суттєво не відрізняється від контрольної групи, то в організмі плоду накопичення кадмію збільшується у 1,6 разу як порівняно з дослідною групою №1, так і з контрольною групою ( $p<0,01$ ).

Біотичні мікроелементи – цинк та мідь також характеризуються певними особливостями їх вмісту за умови фізіологічної вагітності та в разі впливу металів. Так, у тварин контрольної групи концентрації цинку (рис. 2-А) у досліджуваних біосубстратах становлять: 2,89±0,19 мг/кг у крові, 4,15±0,41 мг/кг – у плаценті та 3,46±0,26 мг/кг – в організмі плоду. Тобто, як і у випадку з абіотичними металами, найбільший рівень накопичення цинку характерний для плаценти, що у 1,4 разу ( $p<0,01$ ) вище порівняно з його концентрацією у крові, проте суттєво не відрізняється від його рівня в організмі плоду. Введення ацетату свинцю призводить до зниження вмісту цинку в усіх біосубстратах – у 2,4-3,1 разу ( $p<0,001$ ). При цьому найбільше зниження металу спостерігається у крові, найнижче – в організмі плоду, що свідчить про включення адапта-

ційних механізмів фетоплацентарного комплексу для забезпечення оптимальних умов внутрішньоутробного розвитку ембріону при подвійно несприятливій ситуації – надлишку ксенобіотиків і дефіциті есенціальних мікроелементів в організмі вагітної. Корегуєuche введення неорганічних та органічних сполук цинку на фоні свинцевої інтоксикації призводить до збільшення вмісту цинку в усіх біосубстратах у 2,2-3,1 разу ( $p<0,001$ ) порівняно із ізольованим введенням свинцю та, з урахуванням похибки, відповідає даним інтактних тварин. І якщо за умови введення хлориду цинку спостерігається більш виражене збільшення цинку у крові та плаценті, то введення цитрату цинку призводить до більш суттєвого зростання вмісту металу в організмі плоду.



Примітки: ■ - група №1 (контроль), ▨ - група №2, ■ - група №3, ▩ - група № 4

Рис. 2. Вміст цинку (А) та міді (Б) в біосубстратах системи «мати-плацента-плід» при фізіологічній вагітності та за умови впливу важких металів

Звертає на себе увагу низька концентрація міді у крові самиць контрольної групи – 0,88±0,06 мг/кг (рис. 2-Б), що підтверджує розвиток фізіологічної гіпокупемії під час вагітності [2, 3, 4]. За таких умов співвідношення міді у системі «мати-плацента-плід» складає 1:2,7:2,8, тобто найбільш інтенсивне накопичення металу, на відміну від усіх інших досліджуваних мікроелементів, характерне для організму плоду, що підтверджує підвищену потребу ембріону в даному біотичу для процесів його формування та розвитку. За умови введення свинцю спостерігається зростання концентрації міді у крові та плаценті у 2,4 та 1,9 разу ( $p<0,001$ ) відповідно при відсутності достовірних відмінностей вмісту металу в організмі плоду. При корегуючому введенні хлориду та цитрату цинку концентрація міді у крові знижується на 37% ( $p<0,01$ ) незалежно від форми металу порівняно з ізольованим введенням свинцю та не нормалізується до фізіологічного рівня, залишаючись вищою на 49% ( $p<0,01$ ). У плаценті та організмі плоду вміст міді знижується у 1,2-1,8 разів ( $p<0,01$  -  $p<0,001$ ) порівняно з групою зі свинцевою інтоксикацією, однак достовірно не відрізняється від контрольної групи.

Таким чином, проведені нами дослідження кількісного та якісного вмісту мікроелементів біогенного та абіогенного ряду в системі «мати-плацента-плід» виявили особливості їх міграції та накопичення за умови фізіологічної вагітності та при ізольованій і комбінованій дії свинцю та цинку.

### Висновки:

1. За умови фізіологічної вагітності вміст металів в усіх біосубстратах системи «мати-плацента-плід» знижується у напрямку:  $Zn>Cu>Pb>Cd$ . При цьому для металів абіогенного ряду найбільший ступінь накопичення характерний для плаценти, в той час як для біогенних мікроелементів цей процес практично ідентичний в організмі плоду та плаценті, що свідчить про посилення трансплацентарного переходу есенціальних мікроелементів для забезпечення оптимальних умов формування та розвитку плоду.
2. Введення ацетату свинцю у дозі 0,05 мг/кг під час вагітності призводить до підвищення його накопичення в усіх біосубстратах у 1,6-3,2 разу порівняно з контрольною групою, обумовлює

порушення мікроелементного балансу в організмі самки та плоду, що в кінцевому результаті призводить до збільшення ембріолетальності та порушення внутрішньоутробного розвитку плоду.

3. Корегуюче введення неорганічних та органічних сполук цинку у дозі 1,5 мг/кг на фоні свинцевої інтоксикації обумовлює статистично значуще зниження вмісту свинцю у крові, плаценті та плоді у 1,3 – 3,0 разу порівняно з ізольованим введенням металу і характеризується нормалізацією концентрацій біотичних елементів в усіх біосубстратах, найбільшою мірою – у організмі плоду. При цьому цитрат цинку демонструє більш виражену протекторну дію порівняно з неорганічною формою металу.

4. Встановлені нами особливості вмісту металів в біосубстратах системи «мати-плацента-плід» є важливим теоретичним підґрунтям для розуміння механізмів транслокації мікроелементів біогенного та абіогенного ряду за умов фізіологічної вагітності, токсичного впливу свинцю та корегуючого введення цинку, як наукового обґрунтування розробки практичних заходів щодо захисту внутрішньоутробного розвитку плоду в умовах підвищеного техногенного навантаження на організм вагітної.

## Література

1. Никитин А.И. Вредные факторы среды и репродуктивная система человека (ответственность перед будущими поколениями) / Никитин А.И. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб. – 2005. – 216 с.
2. Трахтенберг І.М. Профілактична токсикологія та медична екологія / Трахтенберг І.М. – К. : Авіцена, 2011. – 120 с.
3. Сердюк А.М. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин / [А.М. Сердюк, Э.Н. Беллицкая, Н.М. Паранько и др.]. – Днепропетровск : АРТ-ПРЕСС, 2004. – 148 с.
4. Ревич Б.А. Экологическая эпидемиология / Ревич Б.А., Авалиани С.Л., Тихонова Г.И. – М. : Издательский дом «Академия», 2004. – 384 с.
5. Білецька Е.М. Важкі метали навколишнього середовища як фактор гіпофертильності чоловіків (огляд) / Е.М. Білецька, Н.М. Онул, Т.А. Головова // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2011. – Т.15, № 1. – С. 9-13.
6. Гельфонд Н.Е. Обмен макро- и микроэлементов при введении свинца и в условиях сорбционной коррекции на фоне беременности / Н.Е. Гельфонд, Е.В. Старкова, В.В. Груф // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 2.
7. Rainbow P.S. Trace metal bioaccumulation: models, metabolic availability and toxicity / P.S. Rainbow // Rainbow Environ Int. – 2007. – Vol. 33, N 4. – P. 576-582.
8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes.-Council of Europe, Strasburg, 1986. – 53 p.
9. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / Антомонов М.Ю. – К. : Фірма малого друку, 2006. – 558 с.
10. Онул Н.М. Экспериментальная оценка эмбриотоксичности свинца як фактору малої інтенсивності / Н.М. Онул // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16. – №1, ч.1 (61). – С. 165-168.

## Реферат

СОДЕРЖАНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ОРГАНИЗМЕ САМКИ И ПЛОДА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ВЛИЯНИИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ

Онул Н.М.

Ключевые слова: тяжелые металлы, микроэлементы, миграция, беременность, влияние.

Проведенные экспериментальные исследования с использованием беременных самок крыс 3-3,5 месячного возраста для определения особенностей обмена микроэлементов в системе "мать-плацента-плод" при физиологической беременности и в условиях изолированного и комбинированного действия свинца и цинка. Установлено, что при физиологической беременности содержание металлов во всех биосубстратах системы "мать-плацента-плод" снижается в направлении: Zn>Cu>Pb>Cd. Введение ацетата свинца в дозе 0,05 мг/кг приводит к повышению его накопления во всех биосубстратах в 1,6-3,2 раза по сравнению с контрольной группой животных и обуславливает развитие микроэлементного дисбаланса. Корректирующее введение соединений цинка в дозе 1,5 мг/кг на фоне свинцовой интоксикации снижает токсичность последнего и характеризуется нормализацией микроэлементного статуса беременной и плода, более выраженной для органической формы металла, что может служить научным обоснованием разработки практических мероприятий по защите внутриутробного развития плода в условиях повышенной техногенной нагрузки на организм беременной.

## Summary

TRACE CONSTITUENTS CONTENT IN FEMALE AND FETUS IN NORMAL PREGNANCY AND UNDER EXPOSURE TO HEAVY METALS

Onul N.M.

Key words: heavy metals, trace elements, migration, pregnancy, influence.

This experimental study was designed to reveal the characteristics of using pregnant female rats 3-3.5 months of age to determine the features of the of trace element metabolism in the "mother-placenta-fetus" system in normal pregnancy and in terms of isolated and combined exposure to lead and zinc. It has been found out that under normal pregnancy the metal content in all biosubstrates of "mother-placenta-fetus" system decreases as follows: Zn> Cu> Pb> Cd. The introduction of lead acetate in a dose of 0.05 mg / kg results in the increase of its accumulation in all biosubstrates in 1.6 – 3.2 times as compared to the control group of animals and causes the development microelement imbalance. Correcting introduction of zinc compounds in a dose of 1.5 mg / kg on the background of lead intoxication reduces the toxicity of the latter and contributes to the normalization of trace element status in both pregnant and the fetus, which is more pronounced for an organic form of the metal. This may serve as a scientific basis to develop practical measures to protect fetal development in the conditions of increased anthropogenic load on the bodies of pregnant women.