

## ВИЗНАЧЕННЯ ЕМБРІОТОКСИЧНОСТІ АЦЕТАТУ СВИНЦЮ У КОМБІНАЦІЇ З ЦИТРАТАМИ МЕТАЛІВ НА РІЗНИХ СТРОКАХ ВАГІТНОСТІ ЩУРІВ

**ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»**

Вивчали вплив ацетату свинцю в ізольованому вигляді та у комбінації з цитратами металів на репродуктивну систему та на ембріональний розвиток в експерименті на щурах.

Порівняння результатів ембріотропної дії низьких доз свинцю з показниками контрольної групи виявило його ембріотоксичність, що проявляється в достовірному зниженні кількості живих плодів на 23% та збільшенні ембріональної смертності в 2,2 рази.

Проведенні дослідження показали, що комбіноване введення цитратів заліза, золота, срібла попереджує негативний вплив свинцю на репродуктивну систему та процеси ембріонального розвитку плодів, який проявляється у зниженні показників ембріолетальності та збільшенні кількості жовтих тіл вагітності, кількості живих плодів та свідчить про їх біоантагонізм. Найбільш виражений біоантагонізм ми спостерігали в групах комбінованого впливу ацетату свинцю та цитрату золота або цитрату срібла.

**Ключові слова:** ембріональний розвиток, цитрат срібла, цитрат золота, цитрат заліза, ацетат свинцю.

Дослідження виконано відповідно договору про наукову співпрацю між Національним медичним університетом ім. О. О. Богомольця, Інститутом нанобіотехнологій та ресурсозбереження України та ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» у рамках науково-дослідної роботи «Біологічні основи морфогенезу органів та тварин під впливом нанометалів в експерименті», № державної реєстрації 0115U004879.

**Вступ.** Серед хімічних елементів, що забруднюють навколишнє середовище, як і раніше пильну увагу привертає свинець. Отруєння сполуками свинцю супроводжуються порушенням функціонування нервової, серцево-судинної, травної та інших систем і органів, ураженням кровотворення, репродуктивної системи [2, 6, 9], тому вивчення структурних і функціональних аспектів свинцевої інтоксикації є актуальним завданням.

Особливий інтерес викликає ембріотоксична дія свинцю, в першу чергу, його вплив на репродуктивну

систему, який призводить до різних порушень в розвитку плоду, що підтверджено експериментальними дослідженнями [10, 19, 4]: зміна сперматогенезу у чоловіків і оваріально-менструального циклу у жінок; гормональні розлади, ускладнення перебігу вагітності та пологів у людини і тварин, спонтанні аборти [11, 16, 18]. Ембріони й плоди людини та тварин повністю не захищені від впливу токсикантів ні на одній зі стадій свого розвитку. У ранні періоди онтогенезу у ембріона практично відсутні механізми адаптації і специфічні реакції у відповідь на дію патогенних агентів. При потрапленні свинцю в організм вагітних тварин відбувається значне збільшення його вмісту в крові, завдяки проходженню через гемо-плацентарний бар'єр, при цьому свинець може викликати порушення загального розвитку, зниження ростових показників ембріонів, збільшення частоти захворюваності, вроджених вад розвитку [5, 23].

Таким чином, вплив свинцю та його сполук на організм та хід ембріогенезу і органогенез є досить різнобічним і мультифакторним явищем. Тому важливими є пошук шляхів захисту від негативного впливу низьких доз свинцю на організм в цілому, на репродуктивну систему та на організм ембріону у пренатальному онтогенезі.

**Мета дослідження.** Дослідити вплив ацетату свинцю та його комбінацій з розчинами цитратів металів (залізо, золото, срібло), на репродуктивну систему та хід ембріогенезу дослідних тварин. Визначити можливу ембріотоксичну та тератогенну дію ацетату свинцю при ізольованому введенні та при комбінованому введенні з цитратами металів.

**Матеріали і методи.** Вивчення впливу розчинів металів на ембріогенез, репродуктивну систему проводилося на 120 вагітних білих статевозрілих щурах-самицях лінії Вістар. Дослідження на тваринах проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013), які узгоджуються з Європейською конвенцією про захист експериментальних тварин (Страсбург, 1985). В експериментальних моделях використовували розчини ацетату свинцю та цитрату срібла,

золота та заліза, отриманих за аквананотехнологією [Л. В. Новинюк. 2009].

Щури були розподілені на групи в залежності від агенту впливу та стадії, на якій планувалось вилучати плоди для подальших досліджень (табл. 1). Всі щури були розділені на 3 групи по 24-25 тварин в кожній:

I група – самки з терміном вагітності 12 діб, n=24;

II група – самки з терміном вагітності 16 діб, n=24;

III група – самки з терміном вагітності 20 діб, n=24.

В кожній групі вагітні самки поділені на 5 підгруп:

1 підгрупа – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у дозі 0,05 мг/кг, n=8;

2 підгрупа – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у дозі 0,05 мг/кг та розчин цитрату золота у дозі 1,5 мкг/кг, n=8;

3 підгрупа – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у дозі 0,05 мг/кг та розчин цитрату срібла у дозі 2 мкг/кг, n=8;

4 підгрупа – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у дозі 0,05мг/кг та розчин цитрату заліза у дозі 1,5 мкг/кг, n=8;

5 підгрупа – контрольна, тварини які отримували дистильовану воду, n=8.

Самиць щурів спарювали за стандартною схемою. Першим днем вагітності вважали з моменту виявлення сперматозоїдів у вагінальних мазках. Згідно загальноприйнятим інструкціям проведення експериментальних робіт, розчин ацетату свинцю та цитратів металів вагітним самицям вводили через зонд один раз на добу, в один і той же час, у I групі з 1 по 11 день, у II – з 1 по 15 день і у III – з 1 по 19 день вагітності. В період проведення експерименту спостерігали загальний стан, поведінку вагітних самиць, реєстрували динаміку маси тіла. На 12-й, 16-й та 20-й день вагітності проводили оперативний забій. Означені терміни вагітності обрано для дослідження тому, що на 11-12 добі ембріогенезу відбувається закладка органів сечостатевої системи та органів кровотворення. Одним із головних органів кровотворення у внутрішньоутробний період розвитку є печінка, яка закладається на 11-12 добу розвитку, а на 16-ту добу відбувається максимальний приріст її маси, що дає можливість відокремити печінку від тіла ембріону [1, 15].

Плацента щурів завершує формуватися на 13 добу вагітності, в цей час плодовмістища в рогах матки маленькі за розмірами, розташовуються на певних відстанях один від одного, нагадуючи намистинки. Кожне з них оточене стінкою матки, крізь яку просвічуються тіла плацент і плоди. Однак відокремити їх від тіл плацент важко. На 16 добу вагітності розмір плодовмістища збільшується, і відокремити плід від плаценти стає легко можливим [2, 4, 14]. Під час розтину вагітних самок щурів виділяли яєчники та роги матки з ембріонами та виводили з експерименту способом передозування ефірного наркозу. В яєчниках визначали кількість жовтих тіл вагітності, а в рогах матки – кількість живих, мертвих та резорбованих плодів. Плоди та їх органи досліджували макро- та мікроскопічними методами дослідження, зважували, визначали стать, масу тіла плодів виражали в г, масу яєчників, плаценти та печінки плодів – в мг. Видалені ембріони 20-ї доби вагітності поміщали в розчин Буена (метод Вільсона, 1986) для вивчення стану внутрішніх органів.

Ембріотоксичну дію досліджуваних речовин оцінювали за наступними показниками: індекс плодовитості, загальна ембріональна смертність, преімплантаційна та постімплантаційна смертність, кількість плодів на 1 самку, маса плодів,

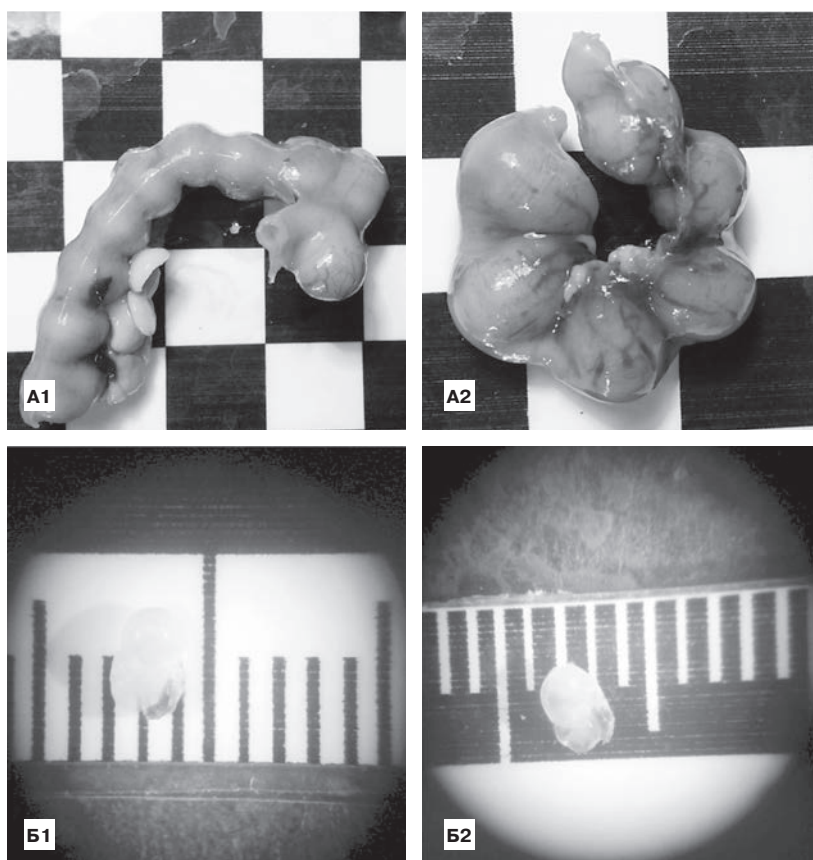
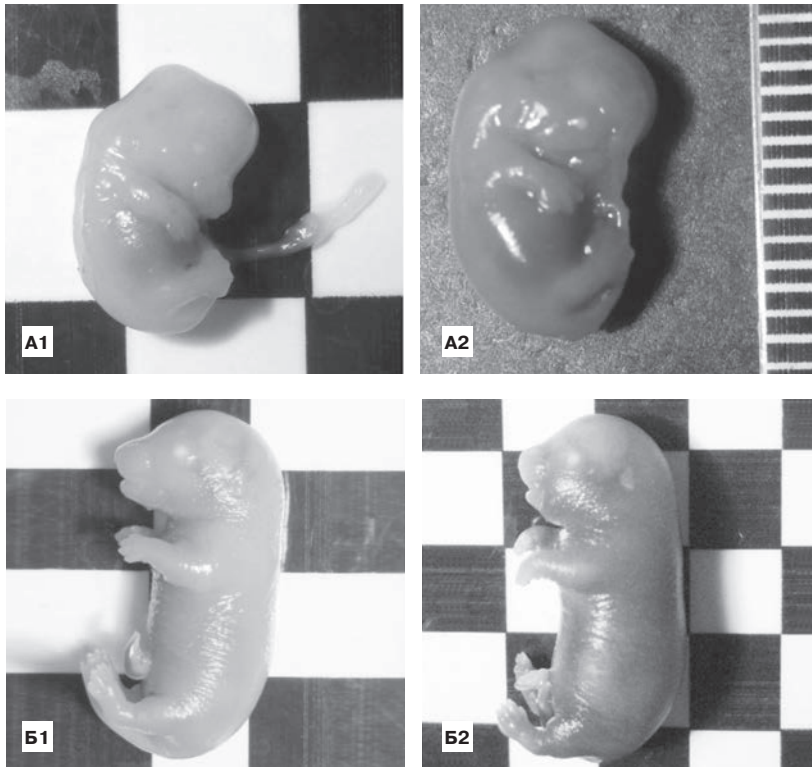


Рис. 1. А – Фіксовані роги матки самиць 12-ї доби вагітності: А1 – лівий ріг матки самиці контрольної групи, А2 – лівий ріг матки самиці групи свинцевої інтоксикації; Б – фіксовані ембріони 12-ї доби вагітності: Б1 – контрольна група, Б2 – група впливу ацетату свинцю.



**Рис. 2.** Фіксовані плоди. А – 16-ї доби вагітності: А1 – контрольна група, А2 – група впливу ацетату свинцю, Б – 20-ї доби вагітності: Б1 – контрольна група, Б2 – група впливу ацетату свинцю.

плодо-плацентарний коефіцієнт. Визначення тератогенності проводили за загальноприйнятими методиками, згідно Вільсона. Показниками тератогенної дії є наявність зовнішніх аномалій розвитку та аномалій розвитку внутрішніх органів (рис. 1, 2).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Під ембріотоксичними властивостями розуміють здатність тієї чи іншої речовини виявляти токсичну дію на зародки, що розвиваються. Ембріотоксичність може проявлятися як у підвищенні рівня ембріональної смертності, так і у вигляді анатомічних, гістологічних, цитологічних, біохімічних, нейрофізіологічних відхилень від норми, що виявляються до або після народження (тератогена дія) [11]. Крім того, ембріотоксичність може проявлятися у зміні маси тіла, краніокаудальному розміру плодів, затримці осифікації скелета, збільшенні перинатальної

Таблиця 1

**Показники ембріонального розвитку плодів контрольної та дослідних груп**

Показник	Доба	Контроль	Дослідні групи			
			ацетат свинцю	ацетат свинцю + цитрат заліза	ацетат свинцю + цитрат золота	ацетат свинцю + цитрат срібла
Кількість живих плодів на 1 самицю	12	8,85±0,63	6,5±0,42**	9,12±0,35***	8,85±0,63**	9,25±0,67**
	16	9,37±0,53	7,0±0,46**	9,62±0,32***	9,5±0,32**	10,25±0,55***
	20	9,0±0,4	7,5±0,53*	9,13±0,27*	11,50±0,9*,**	10,13±0,3*,**
	Середнє значення	9,07±0,15	7,0±0,28**	9,29±0,16***	9,95±0,79**	9,87±0,31*,***
Кількість жовтих тіл вагітності на 1 самицю	12	10,25±0,61	9,5±0,5	10,75±0,41	10,75±0,43	10,5±0,56
	16	10,75±0,45	9,5±0,32*	11,25±0,41**	11,25±0,31**	11,50±0,56**
	20	10,13±0,44	9,75±0,31	10,50±0,37	12,88±0,97*,**	11,13±0,44*
	Середнє значення	10,37±0,18	9,58±0,08*	10,83±0,19***	11,62±0,6**	11,04±0,29**
Маса тіла 1 плода, г	12	0,012±0,0004	0,010±0,0002***	0,012±0,0004***	0,012±0,0003***	0,012±0,0002***
	16	0,36±0,005	0,28±0,006***	0,37±0,005***	0,36±0,007***	0,38±0,004***
	20	2,38±0,08	2,21±0,17	2,21±0,12	2,28±0,04	2,25±0,09
Маса плаценти, мг	12	-	-	-	-	-
	16	0,31±0,008	0,28±0,004**	0,30±0,007*	0,30±0,008*	0,30±0,006*
	20	0,59±0,02	0,57±0,02	0,55±0,02	0,55±0,02	0,54±0,01
Плодо-плацентарний коефіцієнт	12	-	-	-	-	-
	16	0,86±0,02	0,98±0,02**	0,85±0,02***	0,84±0,02***	0,80±0,02***
	20	0,24±0,02	0,25±0,02	0,25±0,02	0,24±0,02	0,25±0,02

**Примітка:** \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,001 по відношенню до контролю; ° – p < 0,05; °° – p < 0,01; °°° – p < 0,001 по відношенню до групи з ацетатом свинцю.

Таблиця 2

## Показники ембріотоксичності контрольної та дослідних груп

Показник	Доба	Контроль	Дослідні групи			
			ацетат свинцю	ацетат свинцю + нанозалізо	ацетат свинцю + нанозолото	ацетат свинцю + наносрібло
Загальна ембріональна смертність, %	12	12,99±4,22	29,86±6,7*	14,46±3,81	15,23±5,77	12,33±2,4°
	16	12,57±3,82	26,17±4,63*	14,12±2,55°	15,37±2,81	10,69±2,84°
	20	11,11±4,43	24,05±1,33*	8,4±2,46***	10,68±3,82°	8,99±4,46°
	Середнє значення	12,22±0,56	26,69±1,69**	12,32±1,96***	13,76±1,54***	10,67±0,96***
Передімплантаційна смертність, од	12	0,12±0,04	0,27±0,05*	0,13±0,04°	0,10±0,07	0,11±0,02°
	16	0,11±0,03	0,23±0,06	0,11±0,03	0,14±0,02	0,10±0,02
	20	0,10±0,05	0,23±0,06	0,09±0,04	0,11±0,10	0,09±0,04
	Середнє значення	0,11±0,006	0,24±0,01**	0,11±0,01***	0,12±0,001***	0,10±0,005***
Постімплантаційна смертність, од	12	-	0,03±0,03	0,01±0,01	0,04±0,02	0,01±0,01
	16	0,01±0,01	0,02±0,02	0,02±0,02	0,01±0,01	-
	20	0,01±0,01	0,02±0,02	-	-	-

**Примітка:** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  по відношенню до контролю; ° –  $p < 0,05$ ; °° –  $p < 0,01$ ; °°° –  $p < 0,001$  по відношенню до групи з ацетатом свинцю.

смертності. Результати проведеного експерименту наведено у **таблиці 1**.

Обчислення отриманих експериментальних даних показало, що індекс плодовитості самиць у дослідних та контрольній групах становить 0,82-0,89 і не має достовірних відмінностей ( $p > 0,05$  при усіх порівняннях): контроль 0,89±0,05, ізольоване введення ацетату свинцю 0,85±0,02, ацетат свинцю при комбінованому введенні з цитратом заліза 0,85±0,02, ацетат свинцю при комбінованому введенні з цитратом золота 0,82±0,02, ацетат свинцю при комбінованому введенні з цитратом срібла 0,89±0,05.

При порівнянні показників морфо-функціонального стану репродуктивної системи виявлено, що за умов свинцевої інтоксикації відбувається зменшення кількості жовтих тіл у середньому на 7,6% порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ), а у дослідних групах, навпаки, відзначається тенденція ( $p$  від 0,05 до 0,1) до збільшення показника на 4,4% (комбіноване введення ацетату свинцю з цитратом заліза), на 6,5% (комбіноване введення ацетату свинцю з цитратом срібла) та на 12,1% (комбіноване введення ацетату свинцю з цитратом золота).

Збільшення кількості жовтих тіл вагітності в яєчниках щурів дослідних груп обумовило пропорційне збільшення кількості живих ембріонів на 20-ту добу вагітності: у групі комбінованого введення ацетату свинцю з цитратом заліза на 1,4%, у групі комбінованого введення ацетату свинцю з цитратом срібла на 12,6% ( $p < 0,05$ ) і у групі комбінованого введення ацетату свинцю з цитратом золота на 27,8% ( $p < 0,05$ ). За умов свинцевої інтоксикації відбувається зменшення кількості плодів у середньому на 22,8% порівняно з контрольною групою ( $p < 0,01$ ), що узгоджується з даними проведених раніше досліджень [4, 9, 11].

На всіх строках вагітності спостерігалось зменшення маси ембріонів у групі свинцевої інтоксикації на 16,7% на 12-ту добу вагітності ( $p < 0,001$ ), на 22,2% на 16-ту добу ( $p < 0,001$ ) та на 7,1% на 20-ту добу ( $p > 0,05$ ) [19, 20, 23]. У групах комбінованої дії з цитратами металів маса ембріонів наближувалась до контрольних показників ( $p > 0,05$  при усіх порівняннях), що дає підставу вважати цитрати золота, срібла та заліза речовинами, які модифікують стан організму матері та плоду в умовах впливу важкими металами [6, 10, 16].

Маса плаценти поступово зростає на протязі вагітності, досягає свого максимального значення на 20-й день, перед пологами її маса знижується. У контрольній групі показник маси плаценти на 16-ту добу становить 0,31±0,008 г, до нього наближаються показники й експериментальних груп комбінованого впливу, що становить 0,30 г (0,30±0,007 для групи комбінованого впливу з цитратом заліза, 0,30±0,008 для комбінації із цитратом золота та 0,30±0,006 для комбінації з цитратом срібла). Маса плаценти 16-ї доби за умов інтоксикації розчином ацетату свинцю зменшується на 9,7% ( $p < 0,01$ ), 20-ї доби лише на 3,4% менше у порівнянні із контролем ( $p > 0,05$ ).

Для виявлення затримки розвитку плодів вивчали плодо-плацентарний коефіцієнт, як один із важливих показників зрілості фето-плацентарного комплексу. На 12-ту добу вагітності неможливо відокремити ембріон від плаценти, тому обчислення плодо-плацентарного коефіцієнту не проводилось. На 16-ту добу вагітності плодо-плацентарний коефіцієнт у контрольних тварин складав 0,86±0,02, а на 20-ту добу вагітності 0,24±0,02. В експериментальних групах на 20-ту добу вагітності плодо-плацентарні показники практично не змінюються у порівнянні із контрольними ( $p > 0,05$  при усіх порівняннях).

Аналізуючи показники ембріотоксичності ацетату свинцю при ізольованому введенні та його комбінацій з цитратами металів (залізо, срібло, золото) було виявлено, що рівень загальної ембріональної (ЗЕС), перед- (ПерІС) та постімплантаційної (ПостІС) смертності був найвищим у групі ізольованого введення ацетату свинцю у порівнянні із контролем більше ніж у 2 рази (табл. 2).

У групі комбінованого впливу ацетату свинцю та цитрату заліза показники ЗЕС, ПерІС, ПостІС не відрізнялися від контрольної, а у відношенні до ацетату свинцю спостерігалось зменшення смертності на всіх термінах вагітності. У групі комбінованого впливу ацетату свинцю та цитрату золота відмічено незначне збільшення загальної ембріональної та передімплантаційної смертності, а показник постембріональної смертності дорівнював аналогічному у групі ізольованого впливу свинцю. У групі комбінованого впливу ацетату свинцю та цитрату срібла відзначалось покращення показників загальної ембріональної та передімплантаційної смертності, ніж у контрольній та дослідних групах, рівень постімплантаційної смертності дорівнював показникам контрольної групи.

Таким чином, за результатами комбінованого впливу ацетату свинцю та цитратів заліза, срібла, золота, отриманих за нанотехнологіями на

експериментальних тварин можна говорити про протекторну дію цитратів металів при свинцевій інтоксикації, що проявляється більш вираженим збільшенням кількості живих плодів, жовтих тіл вагітності, зниженням показників загальної та доімплантаційної ембріональної смертності або їх відповідності до контрольних.

**Висновки.** Порівняння результатів ембріотропної дії низьких доз свинцю з показниками контрольної групи виявило його ембріотоксичність, що проявляється в достовірному зниженні кількості живих плодів на 23% та збільшенні ембріональної смертності в 2,2 рази.

Проведенні дослідження показали, що комбіноване введення цитратів заліза, золота, срібла попереджує негативний вплив свинцю на репродуктивну систему та процеси ембріонального розвитку плодів, який проявляється у зниженні показників ембріолетальності та збільшенні кількості жовтих тіл вагітності, кількості живих плодів та свідчить про їх біоантагонізм. Найбільш виражений біоантагонізм ми спостерігали в групах комбінованого впливу ацетату свинцю та цитрату золота або цитрату срібла.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальших наукових дослідженнях доцільним є визначення впливу ацетату свинцю та цитратів заліза, золота та срібла на гістологічному рівні.

### Список літератури

1. Внутриутробное развитие человека / Руководство для врачей / Под редакцией профессора А. П. Милованова, профессора С. В. Савельева. – М. : МДВ, 2006. – 384 с.
2. Динерман А. А. Роль загрязнителей окружающей среды в нарушении эмбрионального развития / А. А. Динерман. – М. : Медицина, 1980. – 191 с.
3. Доклад для международного совета по управлению риском. Управление риском для применений нанотехнологий в продуктах питания и косметических средствах / [А. М. Сердюк, М. П. Гулич, В. Г. Каплуненко и др.] // Сб. : Проблемы окружающей среды и природных ресурсов. Обзорная информация. – Москва, 2009. – Вып. 5. – С. 3-79.
4. Зайцева Н. В. Свинец в системе мать – новорожденный как индикатор опасности химической нагрузки в районах экологического неблагополучия / Н. В. Зайцева, Т. С. Уланова, Я. С. Морозова [и др.] // Гигиена и санитария. – 2002. – № 4. – С. 45–46.
5. Изменение морфологического состояния сердца крыс в условиях хронической интоксикации ацетатом свинца / О. С. Шубина, В. С. Бардин, Н. А. Мельникова, Ю. В. Киреева // Фундаментальные исследования. – М. : Академия естествознания, 2011. – № 7. – С. 230–232.
6. Измеров Н. Ф. Свинец и здоровье. Гигиенический и медико-биологический мониторинг / Н. Ф. Измеров. – М. : Наука, 2000. – 256 с.
7. Исследование жизнеспособности клеток при воздействии ацетата свинца на организм крысы / [Н. А. Мельникова, О. С. Шубина, Н. А. Дуденкова та ін.]. // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – Режим доступа URL: <http://www.science-education.ru/111-10588>.
8. Картель М. Т. Концепція методології ідентифікації та токсикологічних досліджень наноматеріалів і оцінки ризику для людського організму та довкілля при їх виробництві і застосуванні / М. Т. Картель, В. П. Терещенко // Химия, физика и технология поверхности : Межвед. сб. науч. труд. – К. : Наукова Думка, 2008. – Вып. 14. – С. 565–583.
9. Корбакова А. И. Свинец и его действие на организм / А. И. Корбакова, Н. С. Соркина, Н. Н. Молодкина [и др.] // Мед. труда и пром. экология. – 2001. – № 5. – С. 29–34.
10. Морфологічні передумови виникнення природжених вад та варіантів будови жіночих статевих органів / В. М. Круцяк, Ю. Т. Ахтемійчук, Д. Г. Манчуленко, О. М. Слободян // Матер. наук. -практ. конф. «Акт. пит. морфогенезу та регенерації» // Укр. мед. альманах. – 2000. – Т. 3, № 1. – С. 34.
11. Мудрый И. В. Изучение эмбриотоксического и тератогенного воз-действия свинца на организм белых крыс / И. В. Мудрый, Р. П. Петрова // Гигиена и санитария. – 1993. – № 4. – С. 51-52.
12. Нарбутова Т. Е. Морфологическое обоснование использования эрбисола для коррекции негативного влияния свинца на репродуктивную систему у мышей в эксперименте / Т. Е. Нарбутова // Актуал. пробл. сучасн. мед. : Вісн. Укр. мед. стомат. акад. : Науково-практичний ж-л. – 2011. – Т. 11, № 3. – С. 66-69.
13. Новинюк Л. В. Цитраты – безопасные нутриенты / Л. В. Новинюк // Пищевые ингредиенты. Сырье и добавки. – 2009. – № 3. – С. 70-71.
14. Ноздрачев А. Д. Анатомия крысы / А. Д. Ноздрачев, Е. Л. Поляков // Объекты биологии развития / А. Д. Ноздрачев, Е. Л. Поляков. – М. : Наука, 1975. – С. 505–563.

15. Перспективы использования достижений нанотехнологии для решения проблемы дефицита микроэлементов в питании населения / А. М. Сердюк, М. П. Гулич, В. Г. Каплуненко, Н. В. Косинов // Сб. Матеріали VI Міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання та організаційно-правові засади співробітництва України та КНР у сфері високих технологій» (Київ, 2 червня 2009 р.). – К., 2009. – С. 135-140.
16. Роль тяжелых металлов в возникновении репродуктивных нарушений / [Н. М. Паранько, Н. И. Рублевская, Э. Н. Белицкая и др.] // Гигиена и санитария. – 2002. – № 1. – С. 28-30.
17. Романенко О. А. Дослідження розвитку судинного русла печінки на етапах ембріогенезу щурів / О. А. Романенко, Г. В. Довгаль, В. Ф. Шаторна. // Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – № 3. – С. 246–248.
18. Сетко Н. П. Кинетика металлов в системе мать-плод-новорожденный при техногенном воздействии / Н. П. Сетко, Е. А. Захарова // Гигиена и санитария. – 2008. – № 6. – С. 65-67.
19. Техногенне навантаження важкими металами та зміни глибокого кисневого статусу у вагітних в умовах інтенсивної промислової зони / [Е. М. Білецька, К. В. Воронін, В. А. Потапов та ін.] // Медичні перспективи. – 2000. – С. 83–89.
20. Якубчак О. М. Ефективність використання нанокompозиту порошку феромагнетика в якості мікродобавки до корму для курчат-бройлерів / О. М. Якубчак, Л. В. Коваленко, Л. В. Бусол // Науковий Вісник НУБіП України. – 2010. – Вип. 151, ч. 2. – С. 366–370.
21. Hoshno A. Physicochemical Properties and Cellular Toxicity of Nanocrystal Quantum Dots Depend on their Surface Modification / A. Hoshno, K. Fujioka, T. Oku [et al.] // Nano Letters. – 2004. – Vol. 4, № 11. – P. 2163-2169.
22. Oberdorster G. Principles for Characterizing the Potential Human Health Effects From Exposure to Nanomaterials: Elements of a Screening Strategy, Particle, Fibre / G. Oberdorster, A. Maynard, K. Donaldson [et al.] // Toxicology. – 2005. – Vol. 2, № 8. – P. 235-246.
23. Shybina O. S. The interaction in the system mother-placenta-fetus in the conditions of exogenous influence of plumbum / O. S. Shybina, Yu. V. Kireeva, N. A. Smertina [et al.] // European journal of natural history. – 2010. – № 4. – P. 13–16.

УДК 618. 3:591. 39:661. 852:661. 782-092. 9

#### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭМБРИОТОКСИЧНОСТИ АЦЕТАТА СВИНЦА В СОЧЕТАНИИ С ЦИТРАТАМИ МЕТАЛЛОВ НА РАЗНЫХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ КРЫС**

**Колосова И. И., Майор В. В., Бельская Ю. А., Гарец В. И., Шаторная В. Ф.**

**Резюме.** Изучали влияние ацетата свинца в изолированном виде и в сочетании с цитратами металлов на репродуктивную систему и на эмбриональное развитие в эксперименте на крысах.

Сравнение результатов эмбриотропного действия низких доз свинца с показателями контрольной группы выявило его эмбриотоксичность, что проявляется в достоверном снижении количества живых плодов на 23% и увеличении эмбриональной смертности в 2,2 раза.

Проведенное исследование показало, что комбинированное введение цитратов железа, золота, серебра предупреждает негативное влияние свинца на репродуктивную систему и процессы эмбрионального развития плодов, что проявляется в снижении показателей эмбриолетальности и увеличении количества желтых тел беременности, количества живых плодов и свидетельствует о биоантагонизме золота, серебра и железа в отношении ацетата свинца. Наиболее выраженный биоантагонизм мы наблюдали в группах комбинированного воздействия ацетата свинца и цитрата золота и цитрата серебра.

**Ключевые слова:** эмбриональное развитие, цитрат серебра, цитрат золота, цитрат железа, ацетат свинца.

UDC 618. 3:591. 39:661. 852:661. 782-092. 9

#### **Definition of Embryotoxicity of Lead Acetate in Combination with Metal Citrates on Various Terms of Pregnancy in Rats**

**Kolosova I. I., Maior V. V., Belska I. O., Harets V. I., Shatorna V. F.**

**Abstract.** The influence of lead compounds on human organism during prenatal and postnatal development is an important topic of discussing for modern scientists. Effects of lead exposure are multifaceted and cause wide range of changes in organs of human body. Particularly sensitive to lead exposure pregnant woman and fetus. So it is important to find ways to protect mother's and child's organism from the negative effects of lead.

The aim of the research work: to investigate the effect of lead acetate and combination of lead acetate and solutions of iron, gold and silver citrates on the reproductive system and on embryogenesis of experimental animals. Identify possible embriotoxic and teratogenic action of lead acetate in isolated form and in combination with metal citrates. Study was conducted on 120 white mature pregnant female rats Wistar. All animals were divided into groups depending on the investigated substances and the stage at which were planning to remove the fetus from female organism. All rats were divided into 3 groups ( 24-25 animals in each group): Group I – females with 12 days pregnant term, n=24; Group II – females with 16 days pregnant term, n=24; III group – females with 20 days pregnant term, n=24. Each group of pregnant females was divided into five subgroups: 1<sup>st</sup> subgroup – animals injected with solution of lead acetate at a dose of 0.05 mg/kg, n=8; 2<sup>nd</sup> subgroup – animals injected with solution of lead acetate at a dose of 0.05 mg/kg and solution of gold citrate at a dose of 1.5 mcg/kg, n=8; 3<sup>rd</sup> subgroup – animals injected with solution of lead acetate at a dose of 0.05 mg/kg and solution of silver citrate at a dose of 2 mcg/kg, n=8; 4<sup>th</sup> subgroup – animals injected with solution of lead acetate at a dose of 0.05 mcg/kg and solution of iron citrate at a dose of 1.5 mcg/kg, n=8; 5<sup>th</sup> subgroup – control, animals injected with distilled water), n=8.

Rats were mated by the standard scheme. First day of pregnancy was identified from the moment of determining of sperm in vaginal swab. Solutions of heavy metals and nanometals were injected to pregnant female through a tube once a day, at one and the same time. During the experiment observed the general condition, behavior of pregnant females, dynamics of body weight. Operative slaughter was performed on 12<sup>th</sup>, 16<sup>th</sup> and 20<sup>th</sup> day of pregnancy. Ovaries and uterus with embryo were separated. The animals were taken out of the experiment by an overdose of ether anesthesia. Number of corpora lutea was determined in ovaries. Number of live, dead and resorbed fetuses was determined in uterus. Fetuses were studied by macro- and microscopic methods of investigation, weighed. Fetus weight expressed in grams, ovaries, placenta and liver of fetus – in milligrams. 20<sup>th</sup> day fetuses were placed in Buen solution (Wilson's method, 1986) for further study of internal organs.

Embryotoxic effect of lead acetate and metal citrates was estimated by the next indicators: fertility index, total embryonic mortality, preimplant and postimplant mortality, number of fetuses per 1 female and fetal-placental ratio. Determination of teratogenicity was performed by conventional methods, according to Wilson. Indicators of teratogenic effects is the presence of external anomalies and anomalies of the internal organs.

Embryotoxicity of lead acetate was found, which was manifested in a significant reduction in the number of live fetuses by 23% and increase fetal mortality 2.2 times in comparison with control group.

The study showed that the combined injection of iron, gold, silver citrates against the background of the effects of lead prevents negative influence of lead acetate on the reproductive system and processes of embryonic development of fetus, which is manifested in the decrease of embryomortality and increasing the number of corpora lutea of pregnancy, number of live fetuses. In study was shown bioantagonism of silver, gold and iron. The most pronounced bioantagonism was observed in groups of combined influence of lead acetate and silver and gold citrates.

**Keywords:** embryonic development, silver citrate, gold citrate, iron citrate, lead acetate.

Стаття надійшла 30.11.2015 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*