

DOI: 10.26693/jmbs03.06.052

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

Нефьодова О. О., Задесенець І. П.

ВПЛИВ ХЛОРИДУ КАДМІЮ ТА КАДМІЮ ЦИТРАТА НА ПОКАЗНИКИ ЕМБРІОГЕНЕЗУ ЩУРІВ ПРИ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОМУ ВВЕДЕННІ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна

izadesenec1@gmail.com

Проблема забруднення навколишнього середовища залишається актуальною на теперішній момент та продовжує погіршуватись. Істотну частину цієї проблеми складає забруднення важкими металами, серед яких варто виділити свинець, кадмій та ртуть. За кордоном та в деяких регіонах нашої країни гранично дозвільні концентрації кадмію в повітрі, продуктах харчування та воді перевищують норму. Розвиток нанотехнологій проходить дуже швидкими темпами, а токсикологічні дослідження не встигають відповідати на актуальні питання щодо безпеки нових форм кадмію для дорослого населення, а, найважливіше, для організму на етапі пренатального онтогенезу. Токсична дія кадмію залежить від багатьох факторів, серед яких варто виділити: дозу, що надходить до організму, шлях потрапляння, тривалість експозиції, форми кадмій-вмісної сполуки, періоду розвитку організму.

Метою цього дослідження було експериментальне визначення впливу низьких доз хлориду кадмію та цитрату кадмію на загальний хід ембріогенезу щурів при внутрішньошлунковому введенні впродовж всього періоду вагітності.

Визначення потенційного ембріотоксичного впливу хлориду кадмію та цитрату кадмію проводилось обрахуванням та порівнянням стандартних показників ембріонального розвитку, а саме: середня кількість плодів, загальна ембріональна смертність, доімплантаційна ембріональна смертність та постімплантаційна ембріональна смертність. Визначення проводили на 13 та 20 добу ембріогенезу. Для дослідження використовували молодих самиць щурів лінії Wistar з вагою 170-200г. Піддослідних тварин розбили на 3 групи (контроль, група кадмію хлориду, кадмію цитрату). З першого по дев'ятнадцятий день вагітності самиці отримували фізіологічний розчин, або кадмію хлорид, або кадмію цитрат відповідно до групи.

На 13-й та 19-й день вагітності самиць забивали під тіопенталовим наркозом. Плоди зважували та фіксували в 10% розчині формаліну для подальших морфометричних досліджень. Підраховували

кількість резорбцій, живих та мертвих плодів у кожному розі матки та жовтих тіл в яєчниках відповідної сторони.

Отримані нами дані свідчать про виражений ембріотоксичний ефект кадмію хлориду в дозі 1 мг/кг, що проявляється достовірними змінами наступних показників у вагітних щурів: зниженням кількості живих плодів на одну самицю, підвищенням загальної ембріональної смертності за рахунок предімплантаційної смертності ембріонів щурів. Хоча в групі кадмію цитрату показник кількості живих плодів достовірно не відрізнявся від групи контролю, показник загальної ембріональної смертності був в 2,3 рази вищий ($p < 0,05$), ніж в групі контролю за рахунок зростання доімплантаційної смертності в середньому в 6,85 разів ($p < 0,05$).

Ключові слова: ембріогенез, ембріональна смертність, хлорид кадмію, цитрат кадмію, експеримент.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно теми кафедральної наукової роботи «Морфофункціональний стан органів і тканин експериментальних тварин та людини в онтогенезі в нормі та під впливом зовнішніх і внутрішніх чинників і», № держ. реєстрації 0117U003181.

Вступ. Серед забруднювачів біосфери, що представляють найбільший інтерес для різних служб контролю її якості, метали (в першу чергу важкі, тобто ті, що мають атомну вагу більше 40) відносяться до числа найважливіших. Значною мірою це пов'язано з біологічною активністю багатьох з них. На організм людини і тварин фізіологічна дія металів різна і залежить від природи металу, типу з'єднання, в якому він існує в природному середовищі, а також його концентрації. В ряду важких металів одні вкрай необхідні для життєзабезпечення людини і інших живих організмів і відносяться до так званих біогенних елементів, інші викликають протилежний ефект і, потрапляючи в живий організм, призводять до його отруєння або загибелі. Ці

метали відносять до класу ксенобіотиків, тобто чужих живому. Фахівцями з охорони навколишнього середовища серед металів-токсикантів виділена пріоритетна група. У неї входять кадмій, мідь, мис'як, нікель, ртуть, свинець, цинк і хром як найбільш небезпечні для здоров'я людини і тварин. З них ртуть, свинець і кадмій найбільш токсичні [1, 2].

Кадмій – це один з декількох токсичних важких металів, які не мають відомих фізіологічних функцій в організмі. Cd токсичний при дуже низьких рівнях і має гострий і хронічний вплив на здоров'я. Найбільш небезпечна характеристика Cd полягає в тому, що він накопичується протягом усього життя. Cd має довгий біологічний період напіврозпаду в організмі людини – впродовж 17–30 років [3].

Кадмій – це важкий метал, присутній у все більш небезпечних концентраціях в ґрунтах, відкладеннях, повітрі та воді у зв'язку зі зростанням техногенного навантаження на навколишнє середовище. На теперішній час кадмій широко використовується у промисловому виробництві сплавів, електротехнічній промисловості [4, 5].

Спектр токсичних ефектів кадмію є досить широким та залежить від експозиції. Результатом гострої інтоксикації сполуками кадмію є ураження легень, печінки, нирок, репродуктивних органів. За умов хронічної експозиції цей метал проявляє переважно нефротоксичну, імунотоксичну, кардіотоксичну та остеотоксичну дію [6, 7, 8].

Основними шляхами надходження кадмію до організму людини є інгаляційний та пероральний. Поглинання кадмію при вдиханні забрудненого повітря знаходиться в межах 10–50% та залежить від розміру часток. Поглинання через шкіру незначне. При потрапленні з їжею абсорбується від 5 до 10%. Кишкова абсорбція кадмію у людини може збільшуватися на тлі дефіциту заліза, кальцію або цинку [9].

Сигаретний дим також є значущим джерелом потраплення цього металу до організму. Вміст кадмію в крові курців в 2–3 рази вищий, ніж у людей, що не палять [10].

Розвиток нанотехнологій включає використання особливих форм важких металів, а саме наночастинок. Кадмієвмісні наноматеріали мають широке застосування в електроніці: при виготовленні фотоелементів, сонячних батарей, фото- і світлодіодів. Фізико-хімічні властивості цих форм важких металів при потрапленні в організм суттєво відрізняються від звичайних солей останніх [11, 12].

В літературі зустрічається велика кількість робіт, присвячених дослідженню впливу різних форм кадмію в постнатальному періоді [2, 9], в той час як вплив кадмію та його форм на хід ембріогенезу вивчено недостатньо.

Мета дослідження: експериментально визначити вплив низьких доз хлориду кадмію та кадмію цитрату (наноаквахелатна форма кадмію) на загальний хід ембріогенезу щурів при внутрішньошлунковому введенні.

Матеріали та методи дослідження. Експериментальні дослідження були проведені на молодих самицях щурів лінії Wistar (розплідник «Далі 2000», м. Київ). Вибір об'єктом дослідження саме цих лабораторних тварин зумовлений низьким рівнем у них спонтанних вад розвитку (0,02–0,85%) порівняно з мишами (0,04–15,7%) та кролями (0,74–4,2%) [13].

На підготовчому етапі перед проведенням експерименту досліджували естральний цикл самиць методом піхвових мазків., що дозволило визначити у кожної самиці тривалість циклу та окремих його фаз, наявність усіх 4 фаз циклу та ритмічність їх чергування. Для подальшого дослідження можливої ембріотоксичної дії самок вагою 170-200 г із стійким ритмом естрального циклу на стадіях проєструсу і еструсу парували з інтактними самцями за схемою 2:1. Перший день вагітності визначали за наявністю сперматозоїдів у піхвових мазках.

Самиць щурів з датованим терміном вагітності розподілили на 3 групи, одна з яких – контрольна, друга та третя – експериментальна. Впливу розчину хлориду кадмію та цитрату кадмію самок щурів піддавали з 1-го по 19-й день вагітності. Для дослідження гаметотоксичного та ембріотоксичного впливу кадмію обрано хлорид та цитрат кадмію. Оскільки Cd є одним з найпоширеніших токсикантів довкілля промислових регіонів України, впливає на якість гамет та на перебіг вагітності за даними літератури. Для проведення досліджень обрано низьку дозу солі кадмію, яка відображає реальну концентрацію в добових раціонах жінок, в тому числі вагітних промислового регіону. Доза по хлориду кадмію складає 1,0 мг/кг маси тіла. Доза по цитрату кадмію також складає 1,0 мг/кг маси тіла.

Згідно загальноприйнятим інструкціям проведення експериментальних робіт, розчин кадмію вводили самицям ентерально через зонд один раз на добу, в один і той же час, з 1-ого по 19-й день вагітності. Під час введення розчинів реєстрували стан та поведінку самок, динаміку маси тіла, ректальну температуру, тривалість вагітності. На 13-й та 20-й день вагітності проводили оперативний забій. Щурят вилучали з матки, перевіряли на тест «живі-мертві», зважували, фотографували та фіксували у 10%-розчині формаліну для подальшого гістологічного дослідження.

Про можливу негативну дію досліджуваної речовини на ембріональний розвиток судили за здатністю підвищувати рівень зембріональної смертності (ембріолетальний ефект). Ембріотоксичну дію

хлориду кадмію оцінювали за наступними показниками [2]:

1. Загальна ембріональна смертність =

$$ЗСЕ = \frac{B - A}{B},$$

де A – кількість живих плодів, B – кількість жовтих тіл вагітності.

2. Предімплантаційна смертність =

$$ПІС = \frac{B - (A + B)}{B},$$

де A – кількість живих плодів, B – кількість загиблих (резорбованих) плодів, B – кількість жовтих тіл вагітності.

3. Постімплантаційна смертність =

$$ПостІС = \frac{B}{A + B},$$

де A – кількість живих плодів, B – кількість загиблих (резорбованих) плодів.

4. Кількість плодів на 1 самицю.

Половину плодів фіксували в 10% розчині формаліну для морфологічних та морфометричних досліджень. Другу половину заморожували для подальшого визначення вмісту важких металів в ембріонах інверсійно-вольтамперометричним методом.

Під час оперування підраховували кількість плодів в кожному розі матки та відповідність кількості жовтих тіл в яєчнику з відповідного боку. При цьому визначали доімплантаційну смертність ембріонів: якщо кількість жовтих тіл вагітності в яєчниках самиці була вищою за кількість ембріонів у відповідному розі матки, це свідчило про ембріотоксичний вплив досліджуваного чинника на процес імплантації та наступну загибель ембріона щура – доімплантаційну смертність. Даний показник є одним з ведучих показників ембріотоксичності досліджуваних сполук.

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики. Оцінку вірогідності статистичних досліджень проводили за допомогою t -критерію Ст'юдента.

Дослідження виконувались у відповідності до принципів Хельсінкської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (2000 р.), Конвенції Ради Європи у правах людини та біомедицини (1997 р.), відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.), «Загальним етичним принципам експериментів над тваринами», що затверджені І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.) згідно з положеннями «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших навчальних цілях» (Страсбург, 18.03.1986 р.).

Результати дослідження та їх обговорення.

Результати експерименту, що проведено, показали, що в групі впливу хлориду кадмію спостерігалось достовірне зменшення кількості ембріонів на обох термінах вагітності та збільшення загальної ембріональної смертності за рахунок збільшення передімплантаційної смертності (**таблиця**). Такі дані свідчать про виражений ембріотоксичний вплив хлориду кадмію на ембріон щура на доімплантаційному періоді ембріогенезу.

Середній показник кількості живих плодів на одну самицю в групі хлориду кадмію на 13 добу вагітності був на 16,4% відсотків нижчим, ніж в групі контролю. Середній показник кількості живих плодів на одну самицю в групі хлориду кадмію на 20 добу вагітності був на 12,7% нижчим, ніж в відповідній групі контролю. В групі кадмію цитрату цей показник достовірно не відрізнявся від групи контролю, що свідчить про менш виражений ембріотоксичний вплив кадмію цитрату на показник кількості живих плодів на 1 самицю. Кількість жовтих тіл

Таблиця – Показники ембріонального розвитку щурів в нормі та в експерименті при впливі хлориду кадмію та цитрату кадмію на 13 та 20 добі ембріогенезу

Показник	Контроль		Кадмію хлорид		Кадмію цитрат	
	13 доба	20 доба	13 доба	20 доба	13 доба	20 доба
Кількість живих плодів на 1 самицю	9,13±1,26	8,88±0,37	7,63±0,28**	7,75±0,27*	8,63±0,6	8,5±0,76
Кількість жовтих тіл вагітності на 1 самицю	9,87±0,37	9,5±0,29	10,13±0,32	9,75±0,27	10,5±0,40	10±0,5
Загальна ембріональна смертність, %	7,72±1,85	6,70±2,12	24,39±3,04***	20,32±2,73***	18,12±3,71*	15,41±4,55*
Предімплантаційна смертність, од	0,02±0,0167	0,013±0,013	0,18±0,04**	0,12±0,01***	0,12±0,04*	0,10±0,04*
Постімплантаційна смертність, од	0,05±0,02	0,05±0,02	0,07±0,03	0,10±0,03	0,06±0,02	0,06±0,02

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; по відношенню до контролю.

вагітності на 1 самицю в усіх піддослідних групах не мала достовірних відмінностей, що не суперечить літературним даним. Показник загальної ембріональної смертності в групах кадмію хлориду був у 3,16 рази вищий ($p < 0,001$), ніж в групі контролю на 13 добу вагітності та в 3 рази вищий ($p < 0,001$), ніж в групі контролю на 20 добу вагітності. В групах кадмію цитрату цей показник був у 2,35 рази вищий ($p < 0,05$), ніж в групі контролю на 13 добу вагітності та у 2,3 рази вищий ($p < 0,05$), ніж в групі контролю на 20 добу вагітності. Збільшення показників загальної ембріональної смертності обумовлено достовірним зростанням показника доімплантаційної смертності в групах кадмію хлориду (в 9 разів відносно контрольної групи на 13 добу вагітності ($p < 0,01$) та в 9,23 рази відносно контрольної групи на 20 добу вагітності ($p < 0,001$)). В групі кадмію цитрату цей показник достовірно перевищував показник доімплантаційної смертності в контрольній групі у 6 разів ($p < 0,05$) на 13 добу вагітності та у 7,7 рази ($p < 0,05$) на 20 добу вагітності. Показники постімплантаційної смертності груп кадмію цитрату та кадмію хлориду достовірно не відрізнялись від групи контролю. Отримані дані свідчать, що за умов впливу негативних факторів під час вагітності самоабортів проходить на ранніх стадіях ембрі-

огенезу (доімплантаційний період), що не суперечить наявним літературним даним [14].

Висновки. Отримані нами дані свідчать про виражений ембріотоксичний ефект кадмію хлориду в зазначеній дозі, що проявляється достовірними змінами наступних показників у вагітних щурів: зниженням кількості живих плодів на одну самицю, підвищенням загальної ембріональної смертності за рахунок предімплантаційної смертності ембріонів щурів. Хоча в групі кадмію цитрату показник кількості живих плодів достовірно не відрізнявся від групи контролю, показник загальної ембріональної смертності був в 2,3 рази вищий ($p < 0,05$), ніж в групі контролю за рахунок зростання доімплантаційної смертності в середньому в 6,85 разів ($p < 0,05$). Таким чином більш виражений ембріотоксичний ефект демонструє іонна форма кадмію хлориду відносно групи кадмію цитрату, що не суперечить літературним даним [15].

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати є початковою ланкою досліджень негативного впливу кадмію на організм, що розвивається. Надалі планується вивчати морфологічні зміни в органах та тканинах, що відбуваються під впливом Cd на пренатальному етапі розвитку.

References

- Budnikov VG. Tyazhelye metally v monitoringe vodnykh ekosistem. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal*. 1998; 5: 24-9. [Russian]
- Trakhtenberg IM, Kolesnikov SV, Lukovenko VP. *Tyazhelye metally vo vneshney srede Sovremennyye gigiyenicheskiye i toksikologicheskiye aspekty*. Minsk; 1994. 123 p. [Russian]
- Järup L, Åkesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009; 238(3): 201-8. [cited 2018 July 17]. PMID: 19409405. DOI: 10.1016/j.taap.2009.04.020
- Montes S, Juárez-Rebollar D, Nava-Ruiz C, Garcia-Sánchez A, Heras-Romero Y, Rios C, et al. Immunohistochemical Study of Nrf2-Antioxidant Response Element as Indicator of Oxidative Stress Induced by Cadmium in Developing Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2015; 2015: 570650. [cited 2018 July 17]. PMID: 26101558. PMCID: PMC4458541. doi:10.1155/2015/570650
- Fomenko OZ, Shaul'skaya OE, Kot YG, Ushakova GA, Shevtsova AI. Vliyaniye raznykh doz kadmiya na aktivnost' matriksnykh metalloproteinaz v serdtse, mozge i syvorotke krovi krysa. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2016; 3: 103-7. [Russian]
- Järup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vahter M. Health effects of cadmium exposure – a review of the literature and a risk estimate. *Scandinav. J Work, Environment & Health*. 1998; 24(1): 1-52. PMID: 9569444
- Åkesson A, Barregard L, Bergdahl IA, Nordberg GF, Nordberg M, Skerfving S. Non-renal effects and the risk assessment of environmental cadmium exposure. *Environmental Health Perspect*. 2014; 122(5): 431-8. PMID: 24569905. PMCID: PMC4014752. DOI: 10.1289/ehp.1307110
- Godt J, Scheidig F, Grosse-Siestrup C, Esche V, Brandenburg P, Reich A, et al. The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health. *J Occupational Med Toxicol*. 2006; 1: 22-8. [cited 2018 July 17]. PMID: 16961932. PMCID: PMC1578573. DOI: 10.1186/1745-6673-1-22
- Bernhoft RA. Cadmium Toxicity and Treatment. *ScientificWorldJournal*. 2013 2013: 394652. [cited 2018 July 17]. PMID: 23844395. PMCID: PMC3686085. doi:10.1155/2013/394652
- Batarlova A, Spevackova V, Benes B, Cejchanovaa M, Smida J, Cerna M. Blood and urine levels of Pb, Cd and Hg in the general population of the Czech Republic and proposed reference values. *Int J Hyg Environ Health*. 2006; 209(4): 359–66. [cited 2018 July 17]. PMID: 16740414. DOI: 10.1016/j.ijheh.2006.02.005
- Liu L, Sun M, Li Q, Zhang H, Alvarez PJ, Liu H, et al. Genotoxicity and Cytotoxicity of Cadmium Sulfide Nanomaterials to Mice: Comparison Between Nanorods and Nanodots. *Environmental Engineering Science*. 2014; 31(7): 373-80. PMID: 25053877. PMCID: PMC4098819. DOI: 10.1089/ees.2013.0417

12. Kozhevnikova NS, Vorokh AS, Uritskaya AA. Cadmium sulfide nanoparticles prepared by chemical bath deposition. *Russian Chemical Reviews*. 2015; 84(3): 225-50.
13. Avtsyn AP, Zhavoronkov AA, Rish MA. *Mikroelementozy cheloveka*. M: Meditsina; 1991. 496 s. [Russian]
14. Skal'nyy AV, Zavalina SV, Yefimov SV. Bioelementy i pokazateli embrional'noy smertnosti laboratornykh kryс. *Vestnik OGU*. 2006; 2: 78-81. [Russian]
15. Jacobo-Estrada T, Santoyo-Sánchez M, Thévenod F, Barbier O. Cadmium Handling, Toxicity and Molecular Targets Involved during Pregnancy: Lessons from Experimental Models. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(7): 1590. [cited 2018 July 17]. PMID: 28737682. PMCID: PMC5536077. DOI:10.3390/ijms18071590

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

ВЛИЯНИЕ ХЛОРИДА КАДМИЯ И ЦИТРАТА КАДМИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭМБРИОГЕНЕЗА КРЫС ПРИ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОМ ВВЕДЕНИИ

Нефедова Е. А., Задесенец И. П.

Резюме. Проблема загрязнения окружающей среды остается актуальной на текущий момент и продолжает ухудшаться. Существенную часть этой проблемы составляет загрязнения тяжелыми металлами, среди которых стоит выделить свинец, кадмий и ртуть. За рубежом и в некоторых регионах нашей страны предельно допустимые концентрации кадмия в воздухе, продуктах питания и воде превышают норму. Развитие нанотехнологий проходит очень быстрыми темпами, а токсикологические исследования не успевают отвечать на актуальные вопросы безопасности новых форм кадмия для взрослого населения, а, главное, для организма на этапе пренатального онтогенеза. Токсическое действие кадмия зависит от многих факторов, среди которых следует выделить: дозу, поступающую в организм, путь попадания, продолжительность экспозиции, формы кадмий-содержащего соединения, периода развития организма.

Целью этого исследования было экспериментальное определение влияния низких доз хлорида кадмия и цитрата кадмия на общий ход эмбриогенеза крыс при внутрижелудочном введении в течение всего периода беременности.

Определение потенциального эмбриотоксического влияния хлорида кадмия и цитрата кадмия проводилось вычислением и сравнением стандартных показателей эмбрионального развития, а именно: среднее количество плодов, общая эмбриональная смертность, доимплантационная эмбриональная смертность и постимплантационная эмбриональная смертность. Определение проводили на 13 и 20 сутки эмбриогенеза. Для исследования использовали молодых самок крыс линии Wistar с весом 170-200г. Подопытных животных разбили на 3 группы (контроль, группа кадмия хлорида, кадмия цитрата). С первого по девятнадцатый день беременности самки получали физиологический раствор или кадмия хлорид, или кадмия цитрат согласно группе.

На 13-й и 19-й день беременности самок забивали под тиопенталовым наркозом. Плоды взвешивали и фиксировали в 10% растворе формалина для дальнейших морфометрических исследований. Подсчитывали количество резорбций, живых и мертвых плодов в каждом роге матки и желтых тел в яичниках соответствующей стороны.

Полученные нами данные свидетельствуют о выраженном эмбриотоксическом эффекте кадмия хлорида в дозе 1 мг / кг, что проявляется достоверными изменениями следующих показателей у беременных крыс: снижением количества живых плодов на одну самку, повышением общей эмбриональной смертности за счет предимплантационной смертности эмбрионов крыс. Хотя в группе кадмия цитрата показатель количества живых плодов достоверно не отличался от группы контроля, показатель общей эмбриональной смертности был в 2,3 раза выше ($p < 0,05$), чем в группе контроля за счет роста доимплантационной смертности в среднем в 6,85 раз ($p < 0,05$).

Ключевые слова: эмбриогенез, эмбриональная смертность, хлорид кадмия, цитрат кадмия, эксперимент.

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

Influence of Cadmium Chloride and Cadmium Citrate on Rats Embryogenesis Indicators in Conditions of Intra-gastric Administration

Nefiodova O. O., Zadesenets I. P.

Abstract. The problem of environmental pollution remains acute at the moment and continues to deteriorate. An important part of this problem is pollution by heavy metals like lead, cadmium and mercury. The maximum permissible concentration of cadmium in air, food and water exceeds the norm overseas and in some

regions of our country. The development of nanotechnologies is very fast, and toxicological studies do not have time to answer the urgent questions about the safety of new forms of cadmium for the adult population, and, most importantly, for the body at the stage of prenatal ontogenesis. Toxic effects of cadmium depend on many factors. We should pay a close attention to the following factors: the dose entering the body, the route of exposure, the duration of exposure, the form of the cadmium-containing compound, the period of the organism development.

The purpose of this study was to experimentally determine the effects of low doses of cadmium chloride and cadmium citrate on the overall course of embryogenesis of rats during intragastric administration throughout the entire period of pregnancy.

Material and methods. Determination of the potential embryotoxic effect of cadmium chloride and cadmium citrate was performed by evaluating and comparing the standard indices of embryonic development: average number of fetuses, total embryonic mortality, preimplantation embryonic mortality and post-implantation embryonic mortality. The determinations were made on the 13th and 20th day of embryogenesis. Young female rats of the Wistar line weighing 170-200 g were used for experimental studies. Experimental animals were divided into 3 groups (control, a group of cadmium chloride, a group of cadmium citrate). From the first to the nineteenth day of pregnancy, the pregnant rats received a saline, or cadmium chloride, or cadmium citrate according to the group.

Results and discussion. On the 13th and 19th day of pregnancy, the female animals were slaughtered under thiopental anesthesia. The fetuses were weighed and fixed in 10% formalin solution for further morphometric studies. We calculated the number of resorptions, live and dead fetuses in each horn of the uterus and corpora lutea in the ovaries of the respective side.

The obtained data showed the marked embryotoxic effect of cadmium chloride in a dose of 1 mg / kg, which manifested by significant changes in the following indices in pregnant rats: a decrease in the number of live fetuses per female, an increase in total embryonic mortality due to preimplantation mortality of embryos in rats. Although in the cadmium citrate group, the indicator of the number of live fetuses did not significantly differ from the control group, the overall embryonic mortality rate was 2.3 times higher ($p < 0.05$) than in the control group due to the growth of preimplantation mortality at an average of 6.85 times ($p < 0.05$).

Keywords: embryogenesis, embryonic mortality, cadmium chloride, cadmium citrate, experiment.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 07.08.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування