

DOI: 10.26693/jmbs04.01.090

УДК 611.1/12;611.127;611.08;611.013

Шевченко І. В.

ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОРУШЕНЬ МОРФОГЕНЕЗУ СЕРЦЯ ЗА УМОВ ЕКСПОЗИЦІЇ АЦЕТАТОМ СВИНЦЮ НА ПРЕНАТАЛЬНОМУ ЕТАПІ РОЗВИТКУ У ЩУРІВ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»,
Дніпро, Україна

inna.sheva5365602@gmail.com

У статті розглядаються питання про пригнічення метаболізму та порушення морфогенезу серця за експозиції ацетату свинцю, а також представлені результати поєднання гістологічних, імуногістологічних та морфометричних досліджень, які присвячені пренатальному розвитку серця, змін морфогенезу за експозиції ацетату свинцю та потенційної цитопротекторної дії лікопіну та інуліну. Результати морфометричних досліджень засвідчили зменшення площі ядер кардіоміоцитів у тварин, яким вводили ацетат свинцю. Результати кількісних вимірювань показали цитопротекторний і відновний ефект при введенні лікопіну і інуліну. Встановлено відновлення морфогенезу правого шлуночка під дією лікопіну, але у більшій мірі цитопротекторний вплив встановлено щодо інуліну. Імуногістохімічне дослідження виявило пригнічення експресії α -SMA, MMP-9 і VEGF у міокарді у терміни 14-18 доби пренатального розвитку, що є проявом структурно-функціонального пошкодження кардіоміоцитів.

Ключові слова: ембріогенез, кардіогенез, експеримент, ацетат свинцю, інулін, лікопін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано згідно теми кафедральної наукової роботи кафедри анатомії людини Державного Закладу «Дніпропетровської медичної академії Міністерства охорони здоров'я України», «Морфогенез органів та систем організму людини та експериментальних тварин в онтогенезі в нормі та під впливом зовнішніх чинників», № державної реєстрації 01170006976.

Актуальність. Морфогенезу серця присвячено ряд публікацій, які детально описують особливості фізіологічного розвитку. Значний інтерес представляють публікації, які присвячені впливу різних цитотоксичних сполук на ембріональний розвиток [11]. Негативно позначається на розвитку серцево-судинної системи інтоксикація сполуками свинцю. Свинець, крім гострої токсичної дії, накопичується у серці [1, 2, 14] і, викликаючи патобіохімічні проце-

си, спричинює порушення розвитку [12]. Зміни судин серця та ішемію міокарду при дії ацетату свинцю описано у окремих статтях [1, 4, 14]. Такі методи дослідження у експериментальній ембріології, як електронна мікроскопія та імуногістохімія, дозволяють отримати багато нових даних про цитологічні та морфофункціональні закономірності морфогенезу серця. Так, у статті [7] показано, що кардіоміоцити на ранніх стадіях пренатального розвитку експресують α -SMA, а далі відбувається зміна синтезу специфічних білків цитоскелету.

Сполуки з антиоксидантною дією розглядають як потенційні протекторні засоби, і засоби корекції токсичного впливу сполук свинцю. Разом з тим, структурні основи пошкодження міокарду в ранньому онтогенезі при інтоксикації сполуками свинцю та молекулярно-біологічна оцінка змін потребують подальшого вивчення. Незважаючи на наявність експериментальних даних щодо хронічної та гострої інтоксикації свинцем у літературі відмічено дефіцит морфологічних даних щодо впливу свинцю під час раннього морфогенезу серця та корекції токсичного впливу сполук свинцю. [8, 13]

Мета роботи – встановити зміни морфогенезу серця на пренатальному етапі за експозиції ацетату свинцю та лікопіну і інуліну у щурів.

Матеріал та методи дослідження. Експерименти проведені на щурах лінії Wistar, 38 самках (маса тіла 200-220 г). Тварин утримували за стандартних умов віварію ДЗ «ДМА МОЗ України»: температура повітря $22\pm 2^\circ\text{C}$, вологість повітря $55\pm 15\%$, 12-годинний світлий/темний цикл, вільний доступ до води та їжі. Інтактним вагітним самкам внутрішньошлунково вводили дистильовану воду із розрахунку 50 мг/кг маси тіла щура на добу (через зонд один раз на добу щоденно протягом всього терміну вагітності) (група 1). Іншим вагітним самкам аналогічно вводили 2,5%-ний розчин ацетату свинцю (група 2). Окремі групи склали тварини, яким вводили ацетат свинцю та лікопін (група 3) і ацетат свинцю та інулін (група 4). Водні розчини

лікопіну (Hubei Pharmaceutical) і інуліну вводили аналогічним способом із розрахунку 500мг/кг маси тіла щура на добу.

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

На 14, 16 і 18 добу вагітності (E14, E16, E18) тварин виводили з експерименту за допомогою ефірного наркозу, видаляли ембріонів, з грудної клітки виділяли серце. Зразки серця фіксували у 10%-му розчині формаліну (на PBS, тривалість фіксації 24 год). Після фіксації зразки промивали у проточній воді для видалення формаліну. Після промивки матеріал зневоднювали у висхідних концентраціях етанолу (70, 80, 90, 96%), хлороформі і заливали у парафін.

Парафінові зрізи товщиною 5 мкм поміщали на скельця з адгезивним покриттям SuperFrost Plus та піддавали нагріванню на водяній бані протягом 20 хвилин у 0,01М цитратному буфері (рН 6,0) за температури 98-101°C для демаскування антигенів. Активність ендогенної пероксидази пригнічували 3% розчином перекису водню, після чого промивали зрізи у 0,01М розчині фосфатно-сольового буфера і наносили блокуючу сироватку для перешкоджання неспецифічному зв'язуванню реагентів з тканинними компонентами. Інкубацію з первинними антитілами (α -SMA, VEGF, MMP-9) проводили у вологій камері термостату за температури 37 °C у відповідності до інструкцій фірми-виробника, після чого надлишок антитіл відмивали за допомогою фосфатного буфера. Інкубацію зрізів із вторинними антитілами, міченими біотином, проводили за кімнатної температури протягом 20 хвилин, після чого зрізи повторно промивали у буфері. Візуалізацію імуногістохімічної реакції проводили з використанням системи детекції LSAB (Labelled Streptavidin-Biotin) і хромогену діамінобензидину (DAB), після чого зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном Майєра [5]. Окремі зрізи з кожного дослідного зразка додатково забарвлювали гематоксиліном та еозином для визначення топографії камер серця.

Мікропрепарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа Leica CM E (Leica Microsystems, Німеччина) при збільшеннях $\times 40$, $\times 100$, $\times 400$, $\times 1000$, і фотографували цифровою фотокамерою Olympus VX 51 (Японія). Для оцінки імуногістохімічної реакції вибирали чотири тест-зони (збільшення $\times 400$), у яких підраховували відсоток клітин з пози-

тивним імунозабарвленням. Кожній тест-зоні у досліджуваному зразку призначали значення у балах, від 0 до 4. Значення балів наступне: 0 – негативна реакція; 1 – число клітин із позитивним забарвленням менше 5%; 2 – число клітин із позитивним забарвленням від 5 до 50%; 3 – число клітин із позитивним забарвленням більше 50%, але слабкою реакцією; 4 – число клітин із позитивним забарвленням більше 50% з вираженою реакцією до антигена (досліджуваного білка). Морфометрію серця проводили з використанням програмного забезпечення CarlZeiss (AxioVision SE64 Rel.4.9.1) при збільшенні $\times 400$.

Статистичну оцінку проводили з використанням непараметричних методів. Критерій Колмогорова-Смірнова використовували для визначення нормальності розподілу вибірок даних. Міжгрупову різницю визначали за непараметричним критерієм Крускала-Уоліса. Результати морфометричного дослідження наведено у вигляді медіани і квартильних інтервалів [Q1-Q3]. Вибірki даних аналізували з використанням програмного забезпечення Origin Lab version 8.0.

Результати дослідження та їх обговорення.

У ембріонів терміном E14, E16 і E18 пренатального розвитку при макроскопічному дослідженні не виявлено явних ознак структурних змін анатомічних утворень грудної клітки, серця і легені звичної топографії. При мікроскопічному дослідженні виявлено сформовані камери серця, клапани серця, судини міокарду і магістральні судини серця (аорта, легеневий стовбур, верхня і нижня порожнисті вени). На **рисунку 1** показано мікрофотографії передсердь і шлуночків серця (ембріони E16), які забарвлені гематоксиліном та еозином, та у яких проведено імуногістохімічне виявлення α -SMA, MMP-9 і VEGF. Загальними проявами порушеного морфогенезу серця на E14-E18 добу розвитку за експозиції ацетату свинцю були зменшення щільності кардіоміоцитів у міокарді, зменшення розмірів ядер кардіоміоцитів, збільшення інтерстиційного простору у корковому (зовнішньому) шарі і проміжків у трабекулярному (внутрішньому) шарі міокарду, зменшення щільності і кровонаповнення кровоносних мікросудин.

Встановлено різке зменшення експресії α -SMA за експозиції ацетату свинцю. Слабке позитивне імунозабарвлення реєстрували лише у цитоплазмі окремих клітин судин міокарду проти позитивної реакції у судинах серця контрольної групи і окремих клітинах зовнішнього контуру міокарду. У групах з лікопіном та інуліном змін експресії α -SMA щодо групи з експозицією тільки ацетату свинцю не виявлено. Реакція була слабка, лише на рівні окремих клітин у стінці судин.

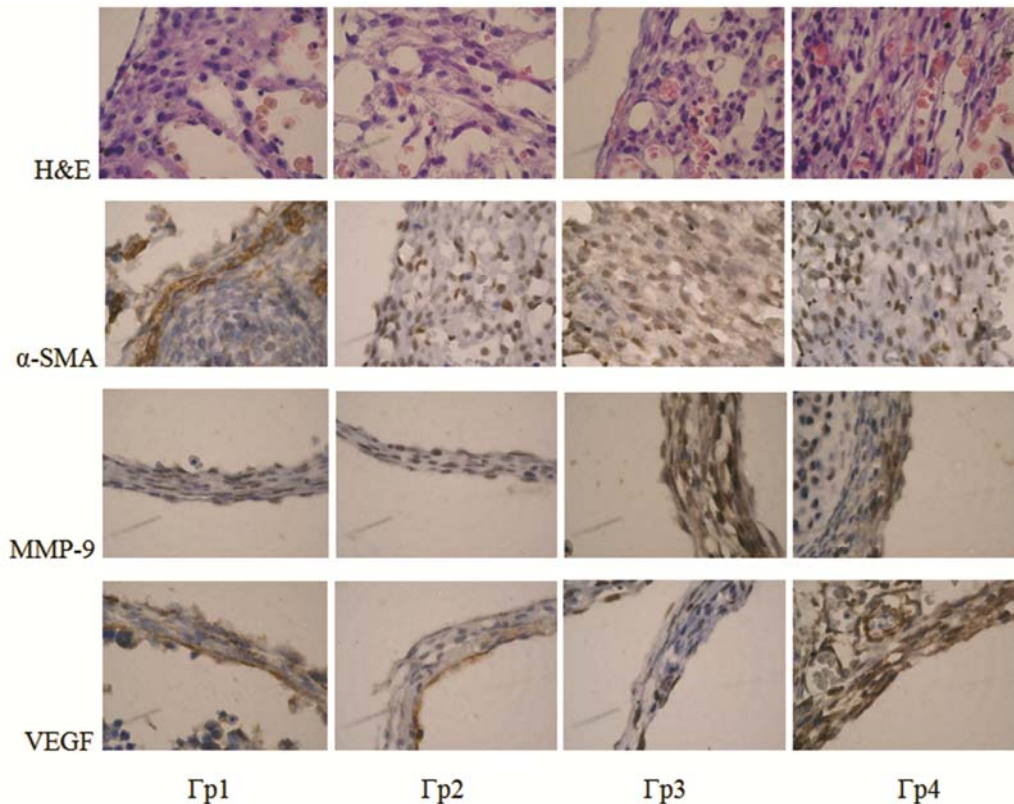


Рис. 1. Результати гістологічного дослідження та імуногістохімічного виявлення α -SMA, MMP-9 і VEGF у серці ембріонів на 16 добу пренатального розвитку. Відзначається зменшення експресії α -SMA, MMP-9 і VEGF при експозиції ацетату свинцю, збільшення експресії при MMP-9 у групах з лікопіном і інуліном, збільшення експресії VEGF у групі з інуліном. Шкала 50 мкм

Експресію MMP-9 у контрольній групі виявлено у слабкому імунозabarвленні кардіоміоцитів шлуночків і передсердя. Відмічено тенденцію до росту експресії MMP-9 на 18 добу розвитку. За експозиції ацетату свинцю встановлено вірогідне зменшення рівня MMP-9 на 18 добу, тоді як введення лікопіну і інуліну позначилось у збільшенні імунопозитивної реакції у всі терміни експерименту. Досліджувані засоби викликали активацію синтезу MMP-9, що може бути реакцією на репаративні зміни, які поєднані з реорганізаційними змінами у міокарді.

Виявлено помірну експресію VEGF у контрольній групі, тенденцію до росту синтезу на 18 добу. Експресію виявлено у клітинах ендокарду шлуночків і передсердь, дрібних судинах міокарду і магістральних судинах, таких як аорта. У групі з експозицією ацетату свинцю ступінь імунозabarвлення не відрізнялась від контролю на 14 добу, але була знижена у ембріонів E16 і E18. Збільшення експресії VEGF встановлено за введення інуліну; дія лікопіну не позначилася на рівні VEGF.

Рисунок 2 показує кількісну інтерпретацію результатів імуногістохімічних досліджень. Найбільш значущим відновлення було у групі 4.

Результати морфометричних досліджень засвідчили зменшення площі ядер кардіоміоцитів у групах, яким вводили ацетат свинцю. На **рисунок 3** показано статистично значуще зменшення оцінюваного показника у групах 2 і 3, а у групі 4 - у правому і лівому передсерді. У правому шлуночку у групах 3 і 4 відмічено вірогідне збільшення площі ядер. У лівому шлуночку статистично значущої різниці між дослідними групами і контрольною не встановлено. Результати кількісних вимірювань показали цитопротекторний і відновний ефект при введенні лікопіну і інуліну. 3 літературних джерел відомо, що застосування засобів з антиоксидантною дією дозволяє пригнітити кардіотоксичну дію ацетату свинцю, зменшити пероксидацію, підтримати активність ряду ферментів (глутатіон редуктази, супероксиддисмутази та ін), запобігати пошкодженню судин, розвитку фіброзу [4].

У попередніх дослідженнях [3] на ультраструктурному рівні нами виявлено ушкодження кардіоміоцитів, а саме порушення комплексу міофібрил, набряк цитоплазми і фрагментацію мітохондрій. Таким чином, ми можемо зробити висновок про пригнічення метаболізму та порушення морфогенезу.

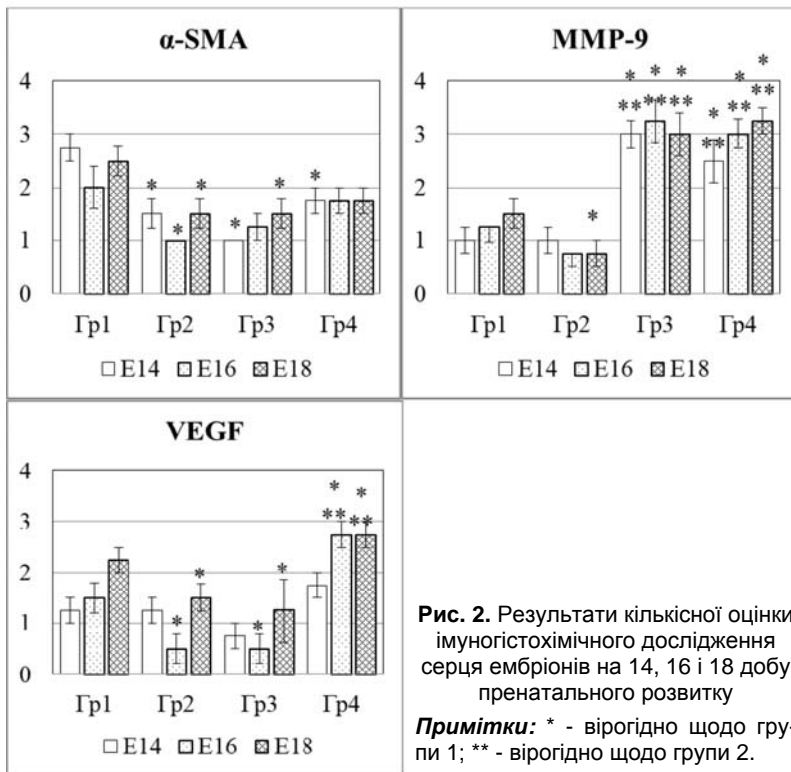


Рис. 2. Результати кількісної оцінки імуногістохімічного дослідження серця ембріонів на 14, 16 і 18 добу пренатального розвитку
Примітки: * - вірогідно щодо групи 1; ** - вірогідно щодо групи 2.

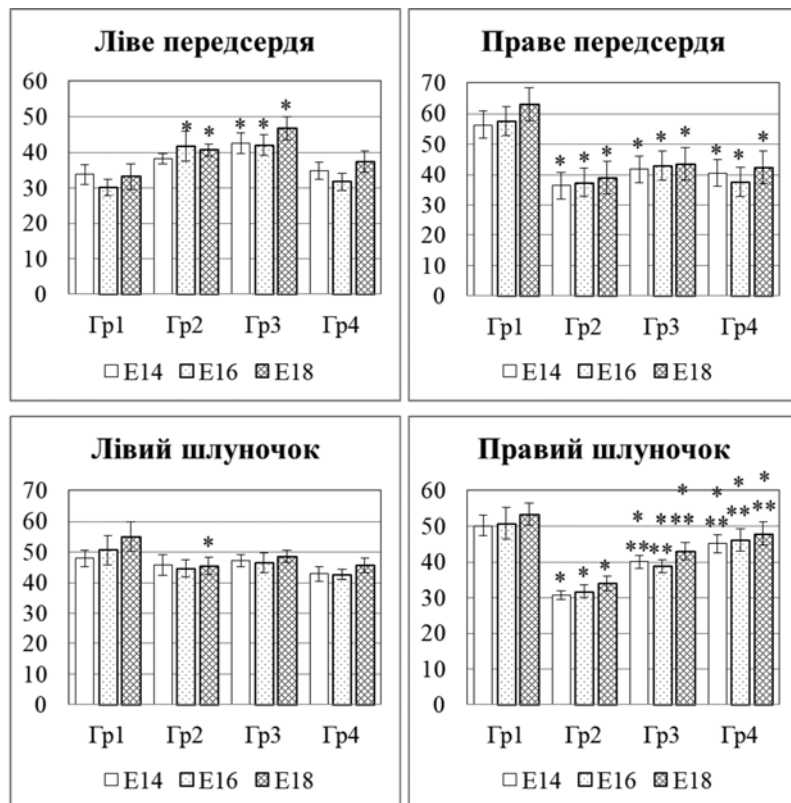


Рис. 3. Результати морфометричного дослідження змін середньої площі ядра кардіоміоцитів (мкм²)

Примітки: * - вірогідно щодо групи 1; ** - вірогідно щодо групи 2.

незу серця за експозиції ацетату свинцю. Структурні зміни ембріонів на стадії E16 у власних дослідженнях полягали у затримці розвитку міокарду, що виражалось у меншій щільності кардіоміоцитів у шлуночках і передсердях, появі осередків порожнього інтерстиційного простору, що може бути свідченням набряку. Проведені іншими вченими дослідження засвідчили збільшення експресії MMP-9 у головному мозку у ранньому постнатальному розвитку [9], а застосування інгібіторів ензиму зменшувало проникність свинцю через гематоенцефалічний бар'єр [10]. Дані проведених досліджень свідчать про зв'язок ступеня проникнення свинцю через гістогематичні бар'єри у тканини та рівнем експресії MMP-9, тобто із збільшенням експресії ензимів міжклітинного простору, зменшується бар'єрна функція мікросудин і зростає проникність свинцю та його цитотоксична дія. За всіма застосованими нами маркерами (α-SMA, MMP-9 і VEGF) виявлено порушення морфогенезу серця, структурно-метаболичні зміни. Дія лікопіну та інуліну позначилась на розвитку міокарду. Вибір лікопіну в якості коректора при моделюванні хронічної свинцевої інтоксикації зумовлений його здатністю пригнічувати оксидативний стрес, а вибір інуліну пояснюється даними, що свідчать про його здатність адсорбувати і посилювати виведення свинцю з організму [6]. Лікопін з вітаміном E зменшував токсичний вплив свинцю на біохімічні показники крові [25]. Щодо результатів наших досліджень встановлено відновлення морфогенезу правого шлуночка під дією лікопіну, але у більшій мірі цитопротекторний вплив встановлено щодо інуліну. Потрібно відмітити, що рівень синтезу MMP-9 і VEGF також був значно більшим саме за введення інуліну, ніж у контролі та в основній групі експерименту, що дозволяє припустити активацію компенсаторних та відновних процесів. Результати

досліджень показали нові дані щодо порушень морфогенезу серця на пренатальному етапі розвитку при інтоксикації сполуками свинцю.

Висновки

1. Ацетат свинцю пригнічує морфогенез серця в пренатальному періоді, що на морфологічному рівні полягає у затримці розвитку та пошкодженні міокарду правого і лівого передсердь і правого шлуночка.
2. Імуногістохімічне дослідження виявило пригнічення експресії α -SMA, MMP-9 і VEGF у міокарді

у терміні 14-18 доби пренатального розвитку, що є проявом структурно-функціонального пошкодження кардіоміоцитів.

Застосування лікопіну і інуліну у період вагітності щурів сприяло відновленню лівого передсердя і правого шлуночка.

Перспективи подальших досліджень. Провести порівняльну характеристику морфогенезу серця щурів на пренатальному та постнатальному етапах розвитку під впливом ацетату свинцю та за умов корекції.

References

1. Nefodova OO. Vyznachennya vplyvu atsetatu svyntsyu na khid kardiohenezu shchura v eksperymenty. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2014; 4(2): 243-6. [Ukrainian]
2. Shatorna VF, Harets VI, Nefodova OO, Kononova II. Vplyv nyzkykh doz atsetatu svyntsyu na kardiohenez shchura v eksperymenty. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2016; 2(2): 375-9. [Ukrainian]
3. Dovgal GV, Shevchenko IV. Ultrastrukturni osnovi kardiotsichnoyi diyi acetatu svyncy na morfogenez sercya. *Vistnik problem biologiyi i medicine*. 2018; 2(144): 306-10. [Ukrainian]
4. Ghosh D, Firdaus SB, Mitra E, Chattopadhyay A, Pattari SK, Dutta S, et al. Aqueous leaf extract of *Murraya koenigii* protects against lead-induced cardio toxicity in male wistar rats. *International Journal of Phytopharmacology*. 2013; 4(2): 119-32.
5. Kumar GL, Rudbeck L. *Immunogistohimicheskie metody*: Rukovodstvo: DAKO. Per s angl pod red GA Franko, PG Malkov. 2011. 224 p.
6. Hernandez-Martinez AR, Molina GA, Jimenez-Hernandez LF, Oskam AH, Fonseca G, Estevez M. Evaluation of Inulin Replacing Chitosan in a Polyurethane/Polysaccharide Material for Pb²⁺ Removal. *Molecules*. 2017 Nov 29; 22(12). pii: E2093. PMID: 29186073. PMCID: PMC6150026. doi: 10.3390/molecules22122093
7. Kern S, Feng HZ, Wei H, Cala S, Jin JP. Up-regulation of alpha-smooth muscle actin in cardiomyocytes from non-hypertrophic and non-failing transgenic mouse hearts expressing N-terminal truncated cardiac troponin I. *FEBS open bio*. 2013; 4: 11-7. PMID: 24319652. PMCID: PMC3851183. doi:10.1016/j.fob.2013.11.002
8. Komousani TA, Moselhy SS. Modulation of lead biohazards using a combination of epicatechin and lycopene in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2011 Oct; 30(10): 1674-81. PMID: 21262865. doi: 10.1177/0960327110396536
9. Li N, Li X, Li L, Zhan P, Qiao M, Zhao Q, et al. Original Research. The expression of MMP2 and MMP9 in the hippocampus and cerebral cortex of newborn mice under maternal lead exposure. *Experimental Biology and Medicine*. 2016; 241(16): 1811-8. PMID: 27190262. PMCID: PMC5027935. DOI: 10.1177/1535370216647808
10. Liu X, Su P, Meng S, Aschner M, Cao Y, Luo W, et al. Role of matrix metalloproteinase-2/9 (MMP2/9) in lead-induced changes in an in vitro blood-brain barrier model. *International Journal of Biological Sciences*. 2017; 13(11): 1351-1360. PMID: 29209140. PMCID: PMC5715519. DOI: 10.7150/ijbs.20670
11. Marcela SG, Cristina RM, Angel PG, Manuel AM, Sofía DC, Patricia de LR, et al. Chronological and morphological study of heart development in the rat. *Anat Rec (Hoboken)*. 2012 Aug; 295(8): 1267-90. PMID: 22715162. DOI: 10.1002/ar.22508
12. Silveira EA, Lizardo JHF, Souza LP, Stefanon I, Vassallo DV. Acute lead-induced vasoconstriction in the vascular beds of isolated perfused rat tails is endothelium-dependent. *Braz J Med Biol Res*. 2010 May; 43(5): 492-9. DOI: 10.1590/S0100-879X2010007500027
13. Mahmoud UM, Ebied A-BM, Mohamed SM. Effect of lead on some haematological and biochemical characteristics of *Clarias gariepinus* dietary supplemented with lycopene and vitamin E. *Egypt Acad J Biolog Sci*. 2013; 5(1): 67-89.
14. Winiarska-Mieczan A, Krusiński R, Kwiecień M. Tannic Acid influence on lead and cadmium accumulation in the hearts and lungs of rats. *Adv Clin Exp Med*. 2013 Sep-Oct; 22(5): 615-20. PMID: 24285445

УДК 611.1/12;611.127;611.08;611.013

**ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ
МОРФОГЕНЕЗА СЕРДЦА ПРИ УСЛОВИИ ЭКСПОЗИЦИИ АЦЕТАТОМ СВИНЦА
НА ПРЕНАТАЛЬНОМ ЭТАПЕ РАЗВИТИЯ У КРЫС**

Шевченко И. В.

Резюме. В статье рассматриваются вопросы об угнетении метаболизма и нарушения морфогенеза сердца при экспозиции ацетата свинца, а также представлены результаты сочетания гистологических, иммуногистологических и морфометрических исследований, посвященных пренатальному развитию сердца, изменений морфогенеза при экспозиции ацетата свинца и потенциального цитопротективного

действия ликопина и инулина. Результаты морфометрических исследований показали уменьшение площади ядер кардиомиоцитов в группах животных, которым вводили ацетат свинца. Результаты количественных измерений показали цитопротекторный и восстановительный процесс при введении ликопина и инулина. Установлено восстановление морфогенеза правого желудочка под действием ликопина, но в большей степени цитопротекторное влияние установлено относительно инулина. Иммуногистохимическое исследование выявило угнетение экспрессии α -SMA, MMP-9 и VEGF в миокарде в сроки 14-18 суток пренатального развития, что является проявлением структурно-функционального повреждения кардиомиоцитов.

Ключевые слова: эмбриогенез, кардиогенез, эксперимент, ацетат свинца, инулин, ликопин.

UDC 611.1/12;611.127;611.08;611.013

Immunohistochemical Study of Heart Morphogenesis Disorders in Rats in Terms of Lead Acetate Exposure at the Prenatal Stage of their Development

Shevchenko I. V.

Abstract. There are several publications dedicated to the heart morphogenesis, the articles describing the influence of various cytotoxic compounds on embryonic development are also of considerable interest. Negative effects of intoxication with lead compounds on the development of the cardiovascular system are well-known. In addition to acute toxic effects, lead accumulates in the heart and, causing pathobiochemical processes, provokes a developmental disorder. The emergence of new and modern methods of research in experimental embryology, such as electronic microscopy and immunohistochemistry, allows us to obtain new data on the cytological and morphofunctional patterns of cardiac morphogenesis.

The purpose of the study was to analyze the issues of rat morphogenesis disorders under the influence of lead acetate on prenatal development and under conditions of correction of lycopene and inulin.

Material and methods. Experiments were performed on Wistar rats, females (average weight 200-220 g). Animals kept the vivarium in the standard conditions: air temperature $22 \pm 2^\circ \text{C}$, humidity $55 \pm 15\%$, 12-hour light / dark cycle, free access to water and food. Intact pregnant females were given distilled water (group 1). Group 2 pregnant females were administered 2.5 g% solution of lead acetate intragastrically at a rate of 50 mg / kg of body weight per day (via a probe once daily for the entire duration of pregnancy). A separate group consisted of animals administered lead acetate and lycopene (group 3) and inulin (group 4). Aqueous solutions of lycopene (Hubei Pharmaceutical) and inulin were injected in a similar manner at a rate of 500 mg / kg of body weight per day.

Results and discussion. The results of the studies showed new data on cardiac morphogenesis disorders on prenatal development with intoxication with lead compounds, a new approach to the study of normal and pathological development of the heart. The results of morphometric studies indicated a reduction in the area of nuclei of cardiomyocytes in groups administered lead acetate.

Lead acetate suppresses cardiac morphogenesis in the prenatal period, which at the morphological level delays development and damage to the right and left atrium myocardium and right ventricle. The general manifestation of disturbed cardiac morphogenesis on E14-E18 was the reduction in cardiac myocardial density in the myocardium, decreasing the size of the nuclei of cardiomyocytes, increasing the interstitial space in the cortical (outer) layer and the intervals in the trabecular (internal) layer of the myocardium, decreasing the density and blood filling.

Structural changes in embryos of stage E16 were delayed myocardial development, which affected the lower density of cardiomyocytes in the ventricles and atriums, the appearance of focal cells of the empty interstitial space, which may be evidence of edema. For all markers used (α -SMA, MMP-9 and VEGF), there was a finding of cardiac morphogenesis, structural and metabolic changes.

Conclusion. The immunohistochemical study revealed suppression of expression of α -SMA, MMP-9 and VEGF in the myocardium within terms of 14, 16, 18 days of prenatal development, which is the manifestation of structural and functional damage to cardiomyocytes. The use of lycopene and inulin during the pregnancy of rats contributed to the restoration of the left atrium and right ventricle.

Keywords: embryogenesis, cardiogenesis, experiment, lead acetate, inulin, lycopene.

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 12.11.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування