

DOI: 10.26693/jmbs06.04.179

УДК 612.3:591.39:661.852:661.782-092.9

Колосова І. І.¹, Слесаренко О. Г.², М'ясоїд Ю. П.²,Ковтуненко Р. В.², Тітов Г. І.², Рукавишникова Д. К.², Евтушенко Н. В.²

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ЕМБРІОТОКСИЧНИХ РИЗИКІВ КАДМІЮ ХЛОРИДУ ПРИ ІЗОЛЬОВАНОМУ ВВЕДЕННІ ТА У ПОЄДНАННІ З СОЛЯМИ ЦИТРАТУ І НАНОКОМПОЗИТОМ НА ЙОГО ОСНОВІ

¹Дніпровський державний медичний університет,
Дніпро, Україна

²Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини,
Дніпро, Україна

Сполуки кадмію, які надходять до живих організмів, становлять потенціал для формування негативних наслідків для здоров'я, оскільки виявляють мутагенну, канцерогенну, гонадотоксичну, тератогенну, алергенну та ембріотоксичну дію.

Мета – вивчення механізмів токсичної дії сполук кадмію на ембріональний розвиток і структурно-функціональне становлення органів живих організмів та пошук їх біоантагоністів.

Матеріал та методи. В статті висвітлюються результати внутрішньошлункового введення кадмію хлориду (1,0 мг/кг) при ізольованому введенні та в комбінації з цитратами металів – церію, германію, цинку та наноккомпозитом (цитрати йоду+сульфуру+селену) – на загальний перебіг ембріогенезу експериментальних тварин. Для дослідження використовували молодих самок щурів лінії Wistar з вагою 170-200 г, що були розбиті на 6 груп, залежно від досліджуваних речовин, які тварини отримували з 1-го по 19-й день гестації.

Результати аналізу експериментального дослідження довели негативний, щодо даних групи контролю, вплив кадмію хлориду на обрані показники ембріогенезу, а саме, на доімплантаційну, постімплантаційну ембріональну і загальну ембріональну смертність, показники внутрішньоутробної виживаності, морфологічні (анатомічні) вади розвитку, а також загальну затримку розвитку плодів, на 13-ту і 20-ту добу вагітності. Зокрема, показники загальної ембріональної смертності достовірно збільшилися в 4,2 рази (13-а доба) та в 3,7 рази (20-та доба) при достовірному збільшенні доімплантаційної смертності у ті самі терміни відповідно у 6,5 та у 14,0 разів ($p < 0,01$). В той же час рівень постімплантаційної смертності зріс у три рази на 13-й добі ембріонального розвитку, а на 20-й добі цей показник мав виражену тенденцію до збільшення щодо групи контролю.

Висновки. В групах сумісного впливу кадмію хлориду з цитратами металів доведено зниження показників загальної ембріональної смертності (18,18 %–38,10 %), доімплантаційної смертності (21,43 %–53,85 %), постімплантаційної смертності

(20,0 % – 66,7 %) та збільшення кількості плодів на одну саміцю (12,66 % –36,0 %).

В групах поєднаної дії кадмію хлориду з цитратами металів отримані дані свідчать про зменшення накопичення кадмію під впливом досліджуваних цитратів, що дозволяє їх розглядати як потенційні біоантагоністи кадмію хлориду.

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

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Експериментальне дослідження виконано у рамках науково-дослідної роботи кафедри медичної біології, фармакогнозії та ботаніки Дніпровського державного медичного університету «Біологічні основи морфогенезу органів та тварин під впливом мікроелементів та ультрамікроелементів в експерименті», № державної реєстрації 0118U006635.

Вступ. Забруднення навколишнього середовища, погана якість води, шкідливі хімічні речовини є основними екологічними факторами, що становлять загрозу для живих організмів у Європі [1]. Науково-технічний прогрес призвів до різкого зростання забруднення у зв'язку зі збільшенням обсягів промислових відходів, що скидаються в біосферу, що підсилює негативний вплив токсикантів на розвиток живих організмів, в тому числі й людини [2, 3]. Доведено прямий зв'язок між інтенсивністю забруднення повітря і зниженням імунітету, ростом хронічних неспецифічних захворювань, зокрема таких, як атеросклероз, хвороби серця, рак легень, тощо [2–5].

Особливе місце серед забруднюючих навколишнє середовище речовин займають важкі метали, включаючи свинець, кадмій, ртуть і металопідний миш'як, основними джерелами яких є кар'єри та шахти з видобутку поліметалічних руд, підприємства кольорової металургії, хімічної промисловості, виробництво мінеральних і використання органічних добрив та ін. Токсичні сполуки зберігаються в навколишньому середовищі і становлять загрозовий потенціал для негативних наслідків

щодо стану здоров'я, зумовлюють виникнення віддалених наслідків, тобто мутагенних, ембріотоксичних, гонадотоксичних, тератогенних, канцерогенних, алергенних ефектів [2–6].

Щодо кадмію, то до 10 % речовини потрапляє в організм з дієтичних джерел (їжа і вода), поглинається тканинами дихальних шляхів, легко абсорбується (40–60 %) через інгаляцію сигаретного диму і може абсорбуватися через шкіру. Після потрапляння в організм кадмій зв'язується з еритроцитами і транспортується до усіх органів і систем через систему кровообігу і концентрується в печінці та нирках; значні кількості кадмію також містяться в органах репродуктивної системи, підшлунковій залозі та селезінці. Кадмій проявляє свою токсичну активність, порушуючи обмін таких мікроелементів як Zn, Cu, Se, Fe, що може викликати їх дефіцит в організмі. Зокрема, кадмій заважає підтримці клітинного балансу цинку, який він імітує (а в метаболізмі ссавців існує близько 3000 різних ферментів і структурних білків, які вимагають наявності цинку для їх активності та є потенційними мішенями токсичності кадмію). При дефіциті цинку або заліза поглинання кадмію може збільшитися [6–9].

Цинк належить до найбільш важливих і незамінних для життєдіяльності організму людини мікроелементів: він необхідний для підтримки цілісності клітин, збереження інтегральної структури і функції їх мембран, відіграє захисну роль в умовах впливу на організм різних патогенних факторів – від впливу на шкірний захисний бар'єр до генної регуляції утворення та функції лімфоцитів. Оскільки цинк має важливе значення для росту і диференціації клітин, він відіграє особливу роль в різні періоди людського життя, а саме, в ранньому дитинстві та в період статевих розвинутих. Потреба у споживанні цинку значно зростає в період вагітності, що вкрай необхідно для нормального розвитку плода [8, 10, 11].

Германій, йод та селен – мікроелементи, які належать до життєво необхідних. Вони підвищують у людини ефективність роботи імунної системи та мають широкий спектр біологічної активності: виявляють антигіпоксичну дію, попереджають розвиток кисневої недостатності на тканинному рівні, стимулюють імунітет, пригнічуючи процеси розмноження мікробних клітин, активуючи макрофаги і специфічні клітини імунітету та стимулюють продукування інтерферону. Йод та селен приймають участь у синтезі, активації та метаболізмі тиреоїдних гормонів [12–14].

У зв'язку з політропною дією важких металів інтенсивно вивчаються механізми їх токсичної дії на ембріональний розвиток і структурно-функціональне становлення органів живих організмів та

проводиться пошук їх біоантагоністів [2–4, 6, 8, 9, 15].

Мета дослідження полягала в експериментальній оцінці можливостей різних сполук на основі цитрату (солі церію, германію, цинку та наноккомпозит йод + сульфур + селен) здійснювати потенційний біоантагоністичний вплив щодо дії на загальний хід ембріогенезу кадмію хлориду.

Матеріал та методи дослідження. Для визначення впливу кадмію хлориду при ізольованому введенні та в комбінації з цитратами металів на організм самок та ембріогенез 120 білих статевозрілих самиць щурів лінії Wistar. Ця лінія аутбредних білих щурів розроблена Вістарівським інститутом в 1906 р. для використання в біологічних й медичних дослідженнях і є першою лінією щурів, виведеної як модельний організм в той час, коли лабораторії використовували переважно хатніх мишей. Щурів, яких утримували у віварії Дніпровського державного медичного університету при природному освітленні, на стандартному раціоні і з вільним доступом до води та корму. Експеримент проводили в провітрюваному приміщенні при температурі повітря 20–25°C і відносній вологості 50–65 % та утриманні тварин у стандартних пластикових клітках не більш 3–4 осіб в кожній.

Всі процедури з тваринами на усіх етапах дослідження проводили в ранковий час з дотриманням загальновизнаних біоетичних принципів «трех R», а також положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2000), 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.).

Усіх щурів було розподілено на 6 груп, в яких тварини отримували такі розчини: 1 група (Д№1, $n_{\text{емб}}=159$) – хлориду кадмію у дозі 1,0 мг/кг; 2 група (Д№2, $n_{\text{емб}}=188$) – хлорид кадмію у дозі 1,0 мг/кг з цитратом церію (1,3 мг/кг); 3 група (Д№3, $n_{\text{емб}}=176$) – хлорид кадмію у дозі 1,0 мг/кг з цитратом германію (0,1 мг/кг); 4 група (Д№4, $n_{\text{емб}}=200$) – хлорид кадмію у дозі 1,0 мг/кг з цитратом цинку (1,5 мг/кг); 5 група (Д№5, $n_{\text{емб}}=193$) – хлорид кадмію у дозі 1,0 мг/кг з наноккомпозитом у дозі 2,0 мг/кг; 6 група – контрольна ($n_{\text{емб}}=212$) – 0,5 мл 0,9 % NaCl. Розчини досліджуваних речовин вводили самкам внутрішньошлунково через зонд один раз на добу, в один і той же час впродовж

всієї вагітності. Під час введення розчинів реєстрували стан та поведінку самок, динаміку маси тіла, ректальну температуру, тривалість вагітності. В кожній дослідній групі самки були поділені на 2 підгрупи по 10 тварин у кожній залежно від досліджуваного терміну вагітності. На 13-й та 20-й день вагітності проводили оперативний забій та розтин тіла. Після розкриття черевної порожнини в матці щурів-самиць підраховували кількість місць імплантації, наявність живих і мертвих плодів.

Загальний розвиток плодів оцінювали за показниками кількості жовтих тіл вагітності яєчників самиць, кількості ембріонів, відповідності стадії розвитку – за загальноприйнятими критеріями ембріонального розвитку щурів.

Ембріотоксичну дію досліджуваних речовин оцінювали за загальноприйнятими критеріями: доімплантаційна (або передімплантаційна), постімплантаційна ембріональна смертність, загальна ембріональна смертність, показники внутрішньо-утробної виживаності, морфологічні (анатомічні) вади розвитку, а також загальна затримка розвитку плодів, які розраховували за загальновідомими формулами:

$$ЗСЕ = \frac{B - A}{B} \times 100\% \quad (1)$$

де: ЗСЕ – загальна ембріональна смертність, А – кількість живих плодів, В – кількість жовтих тіл вагітності;

$$ДІС = \frac{B - (A + B)}{B} \quad (2),$$

де: ДІС – доімплантаційна смертність, од., А – кількість живих плодів, Б – кількість загиблих (резорбованих) плодів, В – кількість жовтих тіл вагітності;

$$\text{ПостІС} = \frac{B}{A + B} \quad (3),$$

де: постІС – постімплантаційна смертність, од., А – кількість живих плодів, Б – кількість загиблих (резорбованих) плодів.

Також підраховували кількість плодів на одну самку.

Результати досліджень обробляли за методом варіаційної статистики, достовірність держаних даних оцінювали, використовуючи критерій Стюдента (t). Отримані дані вважали достовірно значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. У динаміці експериментального дослідження усі самиці вижили. У контрольній групі всі ембріони відповідали стандартним критеріям ембріонального розвитку щурів, вади розвитку у щурят були відсутні.

Аналіз результатів експериментального дослідження виявив негативний вплив кадмію хлориду на показники ембріогенезу як на 13-у, так і на 20-у добі вагітності (рис. 1).

Обрахування середніх значень продемонструвало, що показники кількості живих плодів на одну самицю на 13-й добі вагітності розташувалися в порядку зменшення відносно групи контролю таким чином: -24,04% (Д №1, $p < 0,001$) > - 14, 42% (Д №3, $p < 0,01$) > - 12, 50% (Д №5, $p < 0,01$) > - 7, 69% (Д №2, $p > 0,05$) > - 4, 80% (Д №4, $p > 0,05$), а на 20-й добі: - 30,56% (Д №1, $p < 0,001$) > - 19, 44% (Д №3, $p < 0,05$) > - 14, 81% (Д №2, $p > 0,05$) > - 6, 48% (Д №4, $p > 0,05$) > - 5, 56% (Д №5, $p > 0,05$) (рис.1). Водночас в експериментальних групах показники кількості живих плодів на одну самицю на 13-у добу вагітності збільшувалися наступним чином відносно групи ізольованого впливу кадмію хлориду: + 12,66 % (Д № 3, $p > 0,05$) < + 15,19% (Д № 5, $p < 0,01$) < + 21,52 % (Д № 2, $p < 0,01$) < + 25,32% (Д № 4, $p > 0,05$), а на 20-ту добу ембріонального розвитку цей ряд виглядав наступним чином: + 16,00 % (Д № 3, $p > 0,05$) < + 22,67 % (Д № 2, $p < 0,05$) < + 34,67 % (Д № 4, $p < 0,05$) < + 36,00% (Д № 5, $p > 0,05$) щодо групи з ізольованою дією кадмію хлориду.

За результатами даного дослідження найменший показник середніх значень кількості жовтих тіл вагітності на одну самицю спостерігався в групі ізольованого впливу хлориду кадмію, як на 13-ту ($10,00 \pm 0,27$), так і на 20-ту добу ембріонального розвитку ($10,30 \pm 0,27$), а найвищі – у дослідній групі № 5 комбінованого впливу кадмію хлориду з нанокмполитом (цитратами йоду, сульфур, селену): $11,40 \pm 0,48$ та $12,10 \pm 0,67$ відповідно.

Аналіз отриманих результатів свідчить про виражений ембріотоксичний вплив кадмію хлориду у дозі 1,0 мг/кг на процеси ембріогенезу, що виявляється достовірним підвищенням загальної



Рис. 1 – Середні показники кількості живих плодів на одну самицю на 13-ту і 20-ту добу ембріонального розвитку в контрольній та експериментальних групах

ембріональної смертності порівняно з даними у контрольній групі на обох досліджуваних термінах вагітності. Так, на 13-й добі ембріогенезу цей показник в групі впливу хлориду кадмію збільшився в 4,2 рази ($p < 0,001$), а на 20-й добі ембріонального розвитку був вищим у 3,7 рази ($p < 0,01$) щодо групи контролю (рис. 2).

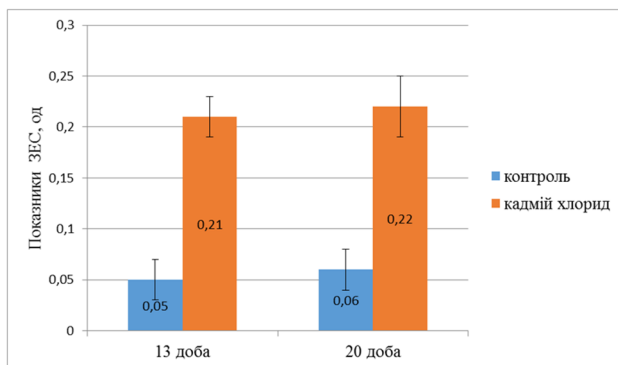


Рис. 2 – Середні показники загальної ембріональної смертності, од на 13-ту й 20-ту добу ембріонального розвитку в контрольній та експериментальній групі ізольованого введення кадмію хлориду

В групах поєднаної дії кадмію хлориду з цитратами металів на 13-й добі вагітності показники ЗЕС розташувалися в порядку зменшення відносно групи контролю таким чином: + 3,8 рази (Д № 3, $p < 0,001$) = + 3,8 рази (Д № 5, $p < 0,001$) > + 2,6 рази (Д № 2, $p < 0,01$) = + 2,6 рази (Д № 4, $p > 0,05$), а на 20-й добі: + 3,0 рази (Д № 3, $p < 0,01$) > + 2,7 рази (Д № 5, $p < 0,001$) > + 2,5 рази (Д № 2, $p < 0,01$) > + 2,6 рази (Д № 4, $p > 0,05$).

Порівняння в групах впливу ізольованого та комбінованого введення хлориду кадмію виявило модифікуючий вплив цитратів на ембріотоксичність кадмію за цим показником. Як на 13-ту добу розвитку ембріонів, так і наприкінці ембріогенезу, цитрати церію, германію, цинку та наноккомпозит (цитрати йоду+сульфуру+селену) знижували загальну ембріональну смертність порівняно з ізольованим введенням кадмію хлориду (рис. 3).

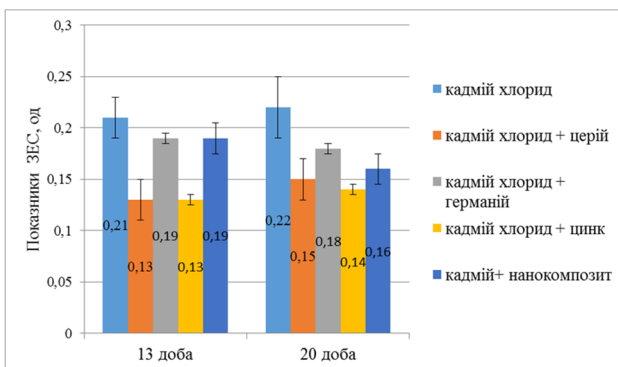


Рис. 3 – Середні показники загальної ембріональної смертності на 13-ту та 20-ту добу ембріонального розвитку в експериментальних групах

При сумісній дії кадмію хлориду з цитратами металів показники загальної ембріональної смертності на 13-й добі ембріонального розвитку зменшувалися в такому порядку щодо групи ізольованого введення кадмію хлориду: - 38,10 % (Д № 4, $p < 0,01$) > - 38,09% (Д № 2, $p < 0,01$) > - 9,52 % (Д № 3, $p < 0,001$) = - 9,52% (Д № 5, $p < 0,01$), а на 20-й добі: - 36,36 % (Д № 4, $p < 0,01$) > - 31,82 % (Д № 2, $p < 0,01$) > - 27,27 % (Д № 5, $p > 0,05$) > - 18,18% (Д № 3, $p < 0,01$).

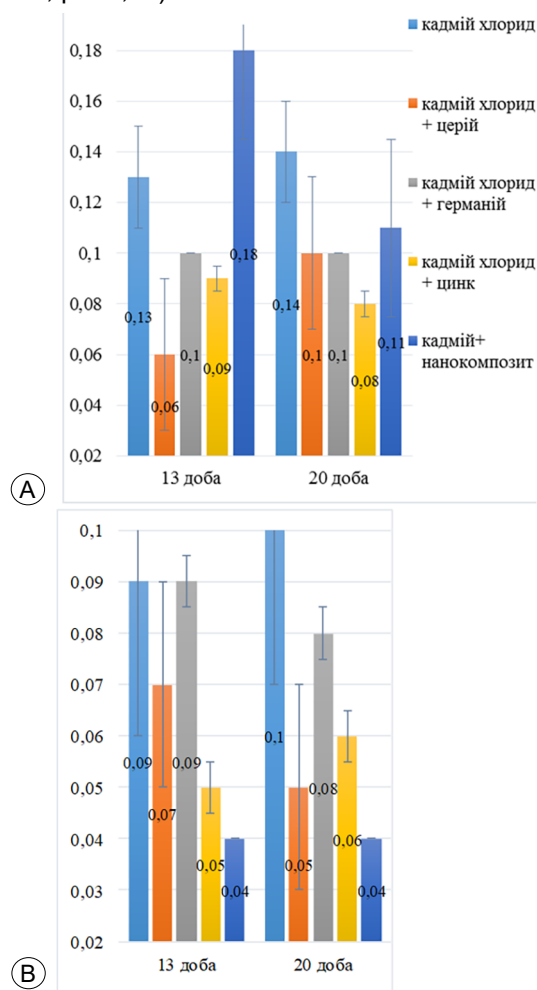


Рис. 4 – Середні показники доімплантаційної (А) та постімплантаційної (В) смертності на 13-ту і 20-ту добу ембріонального розвитку в експериментальних групах

Такі результати пояснюються зниженням як доімплантаційної, так і післяімплантаційної смертності в цих групах (рис. 4). В групі експозиції кадмію хлориду на 13-й добі ембріогенезу показник доімплантаційної смертності (ДІС) збільшився в 6,5 рази ($p < 0,001$), а показник постімплантаційної смертності в 3,0 рази ($p < 0,001$), а на 20-й добі ембріонального розвитку показник ДІС був вищим у 14,0 разів ($p < 0,01$), показник ПІС мав лише тенденцію до зростання щодо даних групи контролю.

Водночас, в групах комбінованого впливу кадмію хлориду з цитратами металів показники ДІС на 13-й добі ембріонального розвитку недовірно зменшилися таким чином відносно групи ізольованого впливу кадмію хлориду: - 53,85 % (Д № 2) > - 30,77 % (Д № 4) > - 23,08 % (Д № 3), тільки у дослідній групі № 5 цей показник був вищий на 23,08 % ($p < 0,05$).

На 20-й добі ембріонального розвитку середній показник ДІС зменшився в усіх експериментальних групах наступним чином: - 42,86 % (Д № 4, $p < 0,001$) > - 28,57 % (Д № 2, $p < 0,001$) = - 28,57 % (Д № 3, $p < 0,05$) > - 21,43 % (Д № 5, $p > 0,05$) відносно даних у групі ізольованого впливу кадмію хлориду.

Середній показник постімплантаційної смертності зменшувався в групах одночасного впливу кадмію хлориду з цитратами металів як на 13-й (- 66,70 % в Д № 5) > - 44,40 % в Д № 4 > - 22,20 % в Д № 2) > - 0 % в групі Д № 3), так і на 20-й добі ембріогенезу (- 60,0 % у Д № 5) > - 50,0 % в Д № 2) > - 40,0 % (Д № 4) > - 20,0 % в Д № 3) щодо результатів у групі експозиції кадмію хлориду.

Показник внутрішньоутробної виживаності найвищим був у групі контролю (95,44 %) та дослідній групі № 3 ($87,99 \pm 3,06$, $p < 0,001$) на 13-ту добу ембріогенезу, а найнижчим – у групі впливу кадмію хлориду на 20-й добі ($77,54 \pm 3,33$ % ($p < 0,001$)).

Обговорення отриманих результатів. У зв'язку з розширенням сфери використання різних сполук кадмію в промисловості та перевищенням його допустимих норм в атмосферному повітрі,

продуктах харчування та об'єктах господарсько-питного водопостачання інтенсивно вивчаються механізми їх токсичної дії на ембріональний розвиток і структурно-функціональне становлення органів живих організмів [2, 3, 4, 6, 8, 9, 15]. Однак, у загальнодоступній літературі не виявлено відомостей щодо визначення впливу низьких доз сполук кадмію на ембріогенез, які раніше вважалися небезпечними. Водночас, не дивлячись на активні пошуки біоантагоністів важких металів серед мікроелементів та доцільність їх використання, ці дані малочисельні.

Висновки. Аналіз отриманих результатів свідчить про виражений ембріотоксичний вплив хлориду кадмію у дозі 1,0 мг/кг на процеси ембріогенезу, що виявляється достовірним підвищенням показників загальної ембріональної смертності, доімплантаційної та постімплантаційної смертності порівняно з контрольною групою на всіх досліджуваних термінах ембріогенезу. В групах поєднаної дії кадмію хлориду з цитратами металів отримані дані свідчать про зменшення накопичення кадмію під впливом досліджуваних цитратів, що дозволяє їх розглядати як потенційні біоантагоністи кадмію хлориду.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним на наш погляд, є виявлення та порівняння ступеня накопичення кадмію в органах ембріонів методом поліелементного аналізу та проведення гістологічних досліджень, що допоможе виявити зміни на тканинному рівні та можливо буде пояснювати рівень ембріональної смертності.

References

1. Human Biomonitoring: facts and figures. Copenhagen: European Regional Office WHO. 2015. Available from: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/276388/Human-biomonitoring-facts-figures-ru.pdf [assessed: 30.05.2021]
2. Skalny AV. Otsenka i korrektsiya elementnogo statusa naseleniya – perspektivnoe napravlenie otechestvennogo zdravookhraneniya i ekologicheskogo monitoringa [Assessment and correction of the elemental status of the population is a promising area of domestic health care and environmental monitoring]. *Microelements in medicine*. 2018; 19(1): 5-13. [Russian] doi: 10.19112/2413-6174-2018-19-1-5-13
3. Skalny AV, Zaitseva IP, Tinkov AA. *Mikroelementy i sport. Personalizirovannaya korrektsiya elementnogo statusa sportsmenov* [Microelements and sports. Personalized correction of the elemental status of athletes]. M: Sport; 2018. 288 p. [Russian]
4. Gzhegotskiy MR, Sukhodol'skaya NV. Vliyaniye medi, tsinka, kadmiya i svintsa na veroyatnost' razvitiya ugrozy preryvaniya beremennosti u zhenshchin [The effect of copper, zinc, cadmium and lead on the likelihood of the threat of pregnancy interruption in women]. *Reproduktivnoye zdorov'ye Vostochnoy Evropy*. 2014; 1(31): 43–9. [Russian]
5. United States Environmental Protection Agency. Chemicals and Toxics Topics [Internet]. USA: EPA; 2021 [updated 2021 May 29]. Available from: <https://www.epa.gov/environmental-topics/chemicals-and-toxics-topics>
6. Gull, Dar AA, Sharma M. Effects of Heavy Metals on the Health of Pregnant Women and Fetus: A Review. *Int J Theoret Applied Sci*. 2018; 10(1): 1-9.
7. Kosolapov VM, Chuykov VA, Khudyakova KHK, Kosolapova VG. *Mineral'nyye elementy v kormakh i metody ikh analiza* [Mineral elements in feed and methods of their analysis]. M: ООО «Ugreshskaya tipografiya»; 2019. 272 p. [Russian]
8. Nefodov OO, Bilyshko DV, Kushnarova KA, Shevchenko OS, Shatorna VF, Kefeli-Yanovska OI, et al. Vyznachennya vplyvu kadmiyu na pokaznyky embriogenezu pry izol'ovanomu vvedenni ta v kombinatsiyi z

- tsytratamy selenu ta hermaniyu [Determination of the impact of cadmium on indicators of embryogenesis with isolated administration and in combination with selenium citrates and germanium]. *Medicni perspektivi*. 2020; 25(1): 24-31. [Ukrainian] doi: 10.26641/2307-0404.2020.1.200395
9. Rajakumar S, Abhishek A, Selvam GS, Nachiappan V. Effect of cadmium on essential metals and their impact on lipid metabolism in *Saccharomyces cerevisiae*. *Cell Stress Chaperones*. 2020; 25(1): 19-33. PMID: 31823289. PMCID: PMC6985397. doi: 10.1007/s12192-019-01058-z
 10. Li Y, Kimura T, Huyck RW, Laity JH, Andrews GK. Zinc-induced formation of a coactivator complex containing the zinc-sensing transcription factor MTF-1, p300/CBP, and Sp1. *Mol Cell Biol*. 2008; 28: 75-84. PMID: 18458062. PMCID: PMC2447150. doi: 10.1128/MCB.00369-08
 11. Marushko YuV, Asonov AO Klinichne znachennya defitsytu tsynku u ditey iz khronichnym hastroduodenitom, asotsiyovanyim iz *Helicobacter pylori* [Clinical value of zinc deficiency in children with chronic gastroduodenitis associated with *Helicobacter Pylori*]. *Dytyachyy likar*. 2015; 3-4(40-41): 5-8. [Ukrainian]
 12. Lamas GA, Navas-Acien A, Mark DB, Lee KL. Heavy metals, cardiovascular disease, and the unexpected benefits of edetate chelation therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 11-18. PMID: 27199065. PMCID: PMC4876980. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.066
 13. Yildiz A, Kaya Y, Tanriverdi O. Effect of the Interaction Between Selenium and Zinc on DNA Repair in Association with Cancer Prevention. *J Cancer Prev*. 2019; 24: 46-54. PMID: 31624720. PMCID: PMC6786808. doi: 10.15430/JCP.2019.24.3.146
 14. Chen F, Wu K, Yang Y, Xu M. Study on iodine nutrition and related influencing factors of children aged 8-10 in Wuhan. *Chinese journal of school health*. 2021; 42(1): 32-36. doi: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2021.01.008
 15. Kiseleva LG, Khar'kova OA, Chumakova GN. Soderzhaniye tyazhelykh metallov v mekonii novorozhdennykh u kuryashchikh materey [The content of heavy metals in the meconium of newborns in smoking mothers]. *Ekologiya cheloveka*. 2015; 7: 20-26 doi: 10.33396/1728-0869-2015-7-20-26 [Russian]

УДК 612.3:591.39:661.852:661.782-092.9

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭМБРИОТОКСИЧЕСКИХ РИСКОВ КАДМИЯ ХЛОРИДА ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ ВВЕДЕНИИ И В СОЧЕТАНИИ С СОЛЯМИ ЦИТРАТА И НАНОКОМПОЗИТА НА ЕГО ОСНОВЕ

**Колосова И. И., Слесаренко Е. Г., Мясоед Ю. П., Ковтуненко Р. В.,
Титов Г. И., Рукавишникова Д. К., Евтушенко Н. В.**

Резюме. Соединения кадмия, поступающие в живые организмы, составляют потенциал для серьезных последствий для здоровья, поскольку проявляют мутагенное, канцерогенное, гонадотоксическое, тератогенное, аллергенное и эмбриотоксическое действие.

Цель - изучение механизмов их токсического действия на эмбриональное развитие и структурно-функциональное становление органов живых организмов и поиск их биоантагонистов.

Материал и методы. В статье освещаются результаты внутрижелудочного введения кадмия хлорида (1,0 мг/кг) при изолированном введении и в комбинации с цитратами металлов (церия, германия, цинка, и наноконкомпозита (цитраты йода + серы + селена)) на общий ход эмбриогенеза крыс. Для исследования использовали молодых самок крыс линии Wistar с весом 170-200 г, которые были разделены на 6 групп, в зависимости от исследуемых веществ, которые они получали с 1-го по 19-й день гестации.

Результаты. Анализ результатов экспериментального исследования показал негативное влияние кадмия хлорида на анализируемые показатели эмбриогенеза: доимплантационная, постимплантационная эмбриональная смертность, общая эмбриональная смертность, показатели внутриутробной выживаемости, морфологические (анатомические) пороки развития, а также общая задержка развития плодов как на 13-е, так и на 20-е сутки беременности относительно группы контроля. В частности, показатели общей эмбриональной смертности достоверно увеличились в 4,2 раза (13-е сутки) и в 3,7 раза (20-е сутки), при достоверном увеличении доимплантационной смертности в 6,5 раза, постимплантационной смертности в 3,0 раза на 13-й сутки эмбрионального развития, а на 20-й сутки показатель доимплантационной смертности был выше в 14,0 раза ($p < 0,01$), а показатель постимплантационной смертности был недостоверно выше в 2,5 раза группы контроля.

Выводы. В группах совместного влияния кадмия хлорида с цитратами металлов доказано снижение показателей общей эмбриональной смертности (18,18% - 38,10%), доимплантационной смертности (21,43% - 53,85%), постимплантационной смертности (20,0% - 66,7%), увеличение количества плодов на 1 самку (12,66% - 36,0%).

В группах сочетанного действия кадмия хлорида с цитратами металлов полученные данные свидетельствуют об уменьшении накопления кадмия под влиянием исследуемых цитратов, что позволяет их рассматривать в качестве потенциальных биоантагонистов кадмия хлорида.

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

UDC 612.3:591.39:661.852:661.782-092.9

Experimental Estimation of Embryotoxic Risks of Cadmium Chloride with Isolated Administration and in Combination with Salts of Citrate and Nanocomposite on its Basis**Kolosova I. I., Slesarenko E. G., Myasoyed Yu. P., Kovtunen R. V., Titov G. I., Rukavishnikova D. K., Evtushenko N. V.**

Abstract. Cadmium compounds that enter living organisms pose the potential for serious health effects as they exhibit mutagenic, carcinogenic, gonadotoxic, teratogenic, allergenic and embryotoxic effects. It is important to study the mechanisms of their toxic effect on embryonic development and structural and functional formation of organs of living organisms and to search for their bioantagonists.

The purpose of the study was to highlight the results of intragastric administration of cadmium chloride (1.0 mg/kg) with isolated administration and in combination with metal citrates (cerium, germanium, zinc, and nanocomposite (iodine + sulfur + selenium citrates)) on the overall course of rat embryogenesis.

Materials and methods. For the study, young female Wistar rats weighing 170-200 g were used. They were divided into 6 groups, depending on the test substances, which they received from the 1st to the 19th day of gestation.

Results and discussion. The analysis of the results of the experimental study showed the negative effect of cadmium chloride on the analyzed indicators of embryogenesis (preimplantation mortality, postimplantation mortality, total embryonic mortality), indicators of intrauterine survival, morphological (anatomical) malformations, as well as general delay in fetal development), both on the 13th and 20th days of pregnancy relative to the control group. In particular, the indicators of total embryonic mortality significantly increased by 4.2 times (13th day) and 3.7 times (20th day), with significant increase preimplantation mortality by 6.5 times, postimplantation mortality by 3.0 times on the 13th day of embryonic development, and on the 20th day, the preimplantation mortality indicator was by 14.0 times higher ($p < 0.01$), and the postimplantation mortality indicator was insignificantly by 2.5 times higher than the control group.

In the groups of the combined effect of cadmium chloride with metal citrates, there was a proven decrease in the indicators of total embryonic mortality (18.18% - 38.10%), preimplantation mortality (21.43% - 53.85%), postimplantation mortality (20.0% - 66.7%), an increase in the number of fetuses per female (12.66% - 36.0%).

Conclusion. In groups of the combined effect of cadmium chloride with metal citrates, the obtained data indicate a decrease in the accumulation of cadmium under the influence of the studied citrates, which allows them to be considered as potential bioantagonists of cadmium chloride.

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

ORCID and contributionship:Irina I. Kolosova: 0000-0003-2285-9134: ^{B,D,F}Elena G. Slesarenko: ^EYuri P. Myasoyed: ^ARaisa V. Kovtunen: ^EHerman I. Titov: ^BDiana K. Rukavishnikova: ^CNatalia V. Evtushenko: ^B

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,

C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,

E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR**Irina I. Kolosova**

Dniprovsky State Medical University

Department of Medical Biology, Pharmacognosy and Botany

9, Vernadsky St., Dnipro 49044, Ukraine

tel. +380507349616, e-mail: irakolosova0405@gmail.com

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 04.06.2021 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування