УДК 616.36-008.9-092.9:546.48’131:546.56:546.72 https://doi.org/10.26641/2307-0404.2026.3.376665

В.Ф. Шаторна [*],
С.В. Захаров,
І.М. Закут

ДИНАМІКА ЗМІН МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО БАЛАНСУ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ПІДГОСТРОГО ВПЛИВУ ХЛОРИДОМ КАДМІЮ В КОМБІНАЦІЇ ІЗ СУКЦИНАТАМИ БІОМЕТАЛІВ

Дніпровський державний медичний університет
вул. Володимира Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
Dnipro State Medical University
Volodymyra Vernadskoho str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
[*]*e-mail: verashatornaya67@gmail.com*

Цитування: Медичні перспективи. 2026. Т. 31, № 3. С. 13-20
Cited: Medicni perspektivi. 2026;31(3):13-20

Ключові слова: *експеримент, щури, важкі метали, кадмій, печінка, накопичення, сукцинат цинку, сукцинат заліза, сукцинат міді*
Key words: *experiment, rats, heavy metals, cadmium, liver, accumulation, zinc succinate, iron succinate, copper succinate*

Реферат. Динаміка змін мікроелементного балансу печінки щурів за умов підгострого впливу хлоридом кадмію в комбінації із сукцинатами біометалів. Шаторна В.Ф., Захаров С.В., Закут І.М. *Метою дослідження було визначення динаміки змін накопичення кадмію та біогенних металів в печінці дослідних вагітних самиць щурів при підгострому ізольованому та комбінованому із сукцинатами біометалів введенні. За результатами поліелементного аналізу визначали ступінь дизелементозу мікроелементного складу печінки та біопротекторні властивості сукцинатів цинку, заліза та міді. Оцінено вплив хлориду кадмію на рівень накопичення цинку, заліза та міді печінкою щурів при їх одночасному надходженні в організм упродовж вагітності. Встановлено надзвичайно високу здатність накопичення кадмію з критичним перевищенням контролю в 67 разів на 13-ту добу та у 87 разів наприкінці експерименту. Сукцинати заліза, цинку та міді чинять виражений захисний ефект, значно знижуючи накопичення кадмію в печінці вагітних щурів на 13-ту та 19-ту добу дослідження. За ефективністю обмеження акумуляції токсиканта сполуки утворюють такий спадний ряд: сукцинат заліза > сукцинат цинку > сукцинат міді. Виявлено, що підгостра інтоксикація кадмієм порушує метаболізм цинку в печінці вагітних щурів, аномально підвищуючи його рівень в 1,9 раза (13-та доба) та в 1,4 раза (19-та доба) як захисну реакцію для біосинтезу металотіонеїнів. Застосування сукцинатів біогенних металів ефективно модулює цей процес, проте їхня нормалізація залежить від терміну гестації. Для корекції порушень обміну цинку пріоритетним у першій половині вагітності є сукцинат міді, а в другій половині – сукцинат заліза. Встановлено, що інтоксикація хлоридом кадмію глибоко порушує метаболізм заліза та блокує його транспортні механізми, викликаючи стрімке й достовірне ($p<0,05$) накопичення заліза в паренхімі печінки більше ніж у 2 рази, що свідчить про виражений токсичний вплив ксенобіотика на залізодепонуючу функцію печінки на обох термінах гестації. Найбільш виражений протективний ефект продемонстрував сукцинат цинку, де спостерігалося утримання концентрації заліза на рівні, максимально наближеному до контрольних значень, що підтверджує високу ефективність сукцинату цинку для підтримки мікроелементного гомеостазу на обох термінах дослідження. Оцінено вплив хлориду кадмію на порушення гомеостазу міді в паренхімі печінки вагітних самиць, який викликає стрімке й достовірне збільшення її концентрації впродовж усього періоду спостереження, що свідчить про глибокі кадмій-індуковані зміни мікроелементного балансу та затримання есенціальних металів у материнському депо.*

Abstract. Dynamics of changes in the trace element balance of rat liver under subacute exposure to cadmium chloride combined with biometal succinates. Shatorna V.F., Zakharov S.V., Zakut I.M. *The study aimed to determine the dynamics of changes in the accumulation of cadmium and biogenic metals in the liver of experimental pregnant female rats under chronic isolated administration and when combined with biometal succinates. Based on the results of polyelement analysis, the degree of dyselementosis in the liver microelement composition and the bioprotective properties of zinc, iron, and copper succinates were evaluated. The effect of cadmium chloride on the accumulation levels of zinc, iron, and copper in the rat liver was assessed during their simultaneous entry into the body throughout pregnancy. An exceptionally high capacity for cadmium accumulation was established, with a critical excess over the control group by 67-fold on day 13 and by 87-fold at the end of the experiment. Iron, zinc, and copper succinates exhibit a pronounced protective effect, significantly reducing cadmium accumulation in the liver of pregnant rats on days 13 and 19 of the*

study. In terms of efficacy in limiting toxicant accumulation, the compounds form the following descending order: iron succinate > zinc succinate > copper succinate. Chronic cadmium intoxication was found to disrupt zinc metabolism in the liver of pregnant rats, abnormally increasing its level by 1.9-fold (day 13) and 1.4-fold (day 19) as a protective response for metallothionein biosynthesis. The administration of biogenic metal succinates effectively modulates this process; however, their normalizing effect depends on the gestational age. For the correction of zinc metabolism disorders, copper succinate is priority in the first half of pregnancy, while iron succinate is preferred in the second half. It was established that cadmium chloride intoxication profoundly disrupts iron metabolism and blocks its transport mechanisms, causing a rapid and significant ($p<0.05$) accumulation of iron in the liver parenchyma by more than 2-fold. This indicates a pronounced toxic effect of the xenobiotic on the iron-storing function of the liver at both gestational stages. The most pronounced protective effect was demonstrated by zinc succinate, which maintained the iron concentration at a level closest to the control values. This confirms the high efficiency of zinc succinate in supporting microelement homeostasis at both periods of the study. The effect of cadmium chloride on copper homeostasis disruption in the liver parenchyma of pregnant females was evaluated. It caused a rapid and significant increase in copper concentration throughout the entire observation period, indicating profound cadmium-induced alterations in the microelement balance and the retention of essential metals in the maternal depot.

Сучасний стан біосфери характеризується зростанням антропогенного навантаження, серед якого особливе місце посідає забруднення важкими металами. Хлорид кадмію є одним з найбільш небезпечних екотоксикантів з вираженою кумулятивною дією. Тривалий період напіввиведення з біологічних систем, який становить від 15 до 30 років, у поєднанні з високою хімічною стійкістю зумовлює персистенцію цього металу в навколишньому середовищі без втрати первинних властивостей [1]. Його тривале надходження до організму призводить до накопичення в організмі та хронічної інтоксикації, що супроводжується деструктивними змінами на клітинному та тканинному рівнях. Одним з ключових механізмів патогенезу кадмієвої токсичності є дезорганізація метаболізму есенціальних елементів.

Функціонування мікроелементів у живих системах ґрунтується на принципах жорсткого синергізму та антагонізму. Біохімічний гомеостаз є настільки взаємозалежним, що відхилення від норми навіть одного компонента неминуче запускає каскадний дисбаланс усієї мікроелементної системи [2, 3]. З огляду на це, об'єктивним критерієм функціонального стану організму є не лише абсолютний вміст конкретних мікроелементів, а, насамперед, їхнє коректне міждіапазонне співвідношення. Розвиток мікроелементозів, викликаний браком життєво необхідних сполук або інтерференцією з боку ксенобіотиків, суттєво модифікує та маскує клінічну картину отруєнь [3, 4]. Це значно ускладнює диференційну діагностику хронічних інтоксикацій.

Після абсорбції в шлунково-кишковому тракті та потрапляння вв системний кровотік мікроелементи розподіляються в органах украй нерівномірно. Найвища концентрація більшості як ендогенних елементів, так і екзогенних токсикантів (зокрема кадмію) реєструється в гепатобіліарній системі [5, 6]. Оскільки печінка виконує роль головного функціонального депо мікроелементів в організмі, вона стає основним органом-мішенню та першою зазнає деструктивного впливу за умов тривалої хімічної агресії [7, 8]. Це дозволяє розглядати печінку як головне функціональне депо мікроелементів, яке першим зазнає системного впливу за умов постійного довготривалого антропогенного навантаження.

Взаємодія мікроелементів в організмі ґрунтується на складних процесах синергізму та антагонізму [4, 5]. Через це дефіцит або надлишок навіть одного компонента неминуче руйнує загальний елементний гомеостаз за принципом ланцюгової реакції. Отже, фізіологічний стан організму визначається не стільки абсолютними значеннями окремих мікроелементів, скільки їхнім збалансованим співвідношенням.

Таким чином, актуальність теми зумовлена широким поширенням кадмієвої інтоксикації в промислових регіонах та її згубним впливом на організм вагітних і плода. Вивчення міжіонних взаємодій кадмію з есенціальними мікроелементами відкриває нові можливості для патогенетичної корекції метаболічних порушень. Застосування біометал-сукцинатів є перспективним напрямком для створення ефективних, безпечних і доступних вітчизняних засобів антенатального метаболічного захисту.

Мета дослідження – визначити динаміку змін накопичення кадмію та біогенних металів у печінці дослідних вагітних самиць щурів при підгострому ізольованому та комбінованому із сукцинатами біометалів введенні. Визначити особливості механізму комбінованого антенатального впливу хлориду кадмію і сукцинатів мікроелементів та ступінь дизелементозу мікроелементного складу печінки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Експериментальна частина дослідження була виконана на молодих вагітних самицях щурів лінії

На умовах ліцензії CC BY 4.0

Wistar віком 2,5-3 місяці, яких отримували з ліцензованого розплідника «Далі 2001» (м. Київ). Тварин утримували у віварії Дніпровського державного медичного університету в стандартних пластикових клітках (по 3-4 особини) за контрольованих умов: t=20-25°C, вологість ≥50%, регулярна вентиляція, світловий режим «день/ніч» (12/12 год). Раціон був стандартний, з вільним доступом до води.

Дослідження схвалені комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету (протокол № 39 від 17.06.2026 р.) та проведені відповідно до вимог Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 р. № 3447-IV та Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 р. № 249 «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», а також з урахуванням принципів Директиви 2010/63/ЄС Європейського парламенту і Ради від 22.09.2010 р. про захист тварин, які використовуються в наукових цілях.

Для проведення експерименту у віварію Дніпровського державного медичного університету тварин було розподілено на чотири дослідні групи та контрольну. Введення препаратів здійснювали внутрішньошлунково, щоденно впродовж усього терміну гестації самиць. Група I (контроль, 10 самиць): тварини отримували 0,5 мл ізотонічного 0,9% розчину NaCl для встановлення фонових показників. Група II (модель інтоксикації, 18 самиць): застосовували ізольований вплив хлориду кадмію в дозі 3,0 мг/кг. Застосована доза хлориду кадмію становила 3% від LD_{50} для щурів при пероральному введенні, що відповідало низькому токсичному рівню. Такий рівень експозиції є достатнім для моделювання гестаційної інтоксикації та порушень гомеостазу металів без розвитку летальних наслідків, що дозволяло проводити тривалий щоденний вплив протягом усієї вагітності. Група III (корекція цинком, 18 самиць): на фоні щоденного введення 3,0 мг/кг хлориду кадмію тварини отримували сукцинат цинку в дозі 5 мг/кг для оцінювання його протективних властивостей. Група IV (корекція залізом, 18 самиць): схема передбачала поєднання кадмію із сукцинатом заліза в дозі 5,0 мг/кг з метою дослідження його коригувальної дії. Група V (корекція купрумом, 18 самиць): схема передбачала поєднання кадмію із сукцинатом міді в дозі 0,1 мг/кг з метою дослідження його коригувальної дії. Дози сукцинатів біметалів вибрані як фізіологічно прийнятні та безпечні для вагітних щурів, проте достатні для впливу на системний пул заліза, цинку для корекції кадмієво-індукованих порушень без розвитку залізо-індукованої токсичності.

Для оцінювання специфіки акумуляції кадмію, цинку та заліза в паренхімі печінки вагітних самиць щурів на 13-ту та 19-ту добу гестації за умов ізольованої інтоксикації хлоридом кадмію та супутньої корекції сукцинатами есенціальних металів застосовували метод атомно-емісійної спектрометрії з електродуговою атомізацією. Цей аналітичний підхід дозволяє здійснювати прецизійний якісний і кількісний поліелементний скринінг біосубстратів різного походження. Елементний аналіз зразків виконували на базі ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України» (м. Одеса) в рамках договору про науково-практичне співробітництво. Кількісне визначення мікроелементів у печінці проводили методом атомно-емісійної спектрометрії з дуговою атомізацією на приладі Emac-200 CCD відповідно до принципів, описаних Кучеруком Д.Д., Головком А.К. [9]. Для порівняння кількісних показників вмісту металів у тканинах печінки щурів на різних термінах вагітності застосовували t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок. Статистичний аналіз проводили з метою порівняння кількісних показників вмісту металів у тканинах печінки щурів на різних термінах вагітності. Для оцінювання різниці між незалежними вибірками застосовували t-критерій Стьюдента. Статистична обробка даних проводилась із застосуванням Microsoft Exel R версія 4.3.1 (https//www.r-project.org/) [13]. Аналіз виконували відповідно до сучасних стандартів прозорості та відтворюваності біостатистичних досліджень.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз вмісту кадмію в печінці вагітних самиць щурів за умов щоденної інтоксикації хлоридом кадмію виявив значне накопичення цього металу в органі впродовж усього періоду спостереження (рис. 1). За результатами поліелементного аналізу встановлено, що в печінці самиць контрольної групи вміст кадмію впродовж експерименту залишався на стабільно низькому рівні (близько 0,15-0,18 мкг/г), що відповідало фізіологічній нормі. На 13-ту добу експерименту вміст кадмію в печінках самиць групи ізольованого впливу хлоридом кадмію зріс у десятки разів порівняно з контролем.

Внутрішньошлункове введення хлориду кадмію призвело до стрімкого накопичення металу в печінці, а саме: на 13-ту добу його концентрація зросла до 12,9±1,5 мкг/г, а на 19-ту добу спостерігалося подальше достовірне збільшення показника до 15,9±1,5 мкг/г, що було статистично

значущою різницею ($p<0,05$) та свідчило про високу кумулятивну здатність кадмію в гепатоцитах протягом вагітності. Таким чином, у першій половині вагітності зростання рівня кадмію відбулося порівняно з контролем у 67 разів, а наприкінці експерименту – у 87 разів. Активне накопичення кадмію печінкою порівняно з контролем під час підгострого експерименту зумовлене специфічними фізіологічними, біохімічними та транспортними механізмами печінки щурів. При внутрішньошлунковому введенні печінка першою приймає кров від шлунково-кишкового тракту через ворітну вену, тобто портальну циркуляцію. Орган працює як головний фільтр, затримуючи ксенобіотики для захисту інших систем для детоксикації. Кадмій у печінці індукує масштабний синтез білків металотіонеїнів (МТ) у гепатоцитах, які міцно зв'язують іони Cd, і утворюється тканинне депо. Загальновідомо, що утворені комплекси Cd-МТ мають довгий період напіввиведення і затримуються в печінці. Такий рівень кумуляції кадмію ми пояснюємо бар'єрною роллю печінки, яка виступає головним детоксикаційним фільтром організму, першою затримуючи токсикант з портальної циркуляції шлунково-кишкового тракту для захисту інших систем.

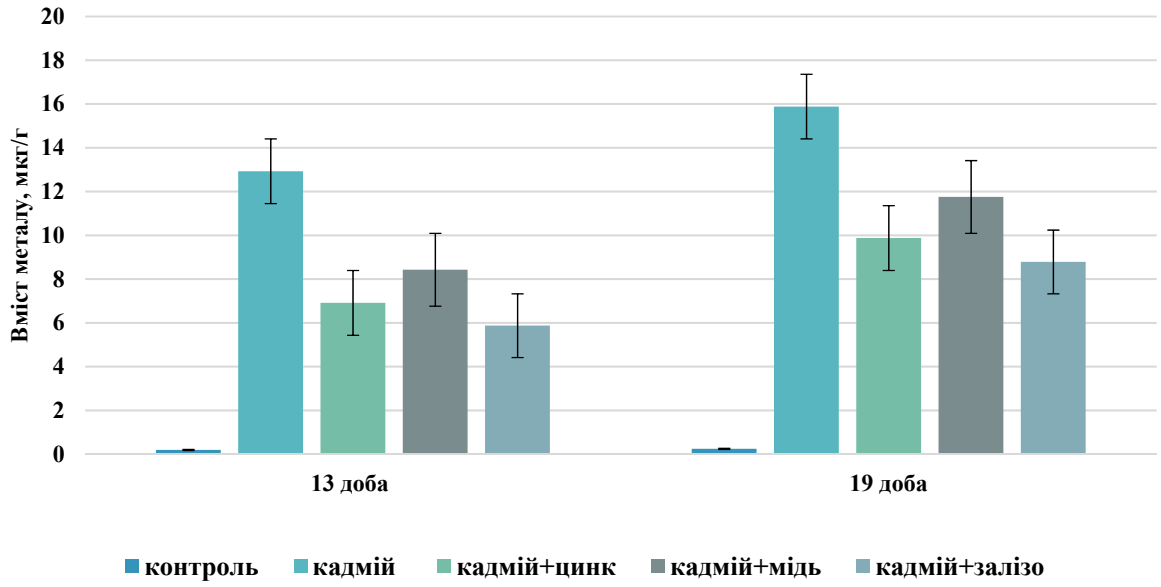


Рис. 1. Динаміка накопичення кадмію в паренхімі печінки вагітних щурів на 13-й та 19-й добі гестації (мкг/г)

У групі комбінованого введення хлориду кадмію із сукцинатом цинку виявився високий протективний ефект. На 13-ту добу експерименту вміст кадмію в цій групі становив 6,9±1,5 мкг/г, що на 46,5% менше, ніж у групі з ізольованим введенням токсиканта. На 19-ту добу рівень накопичення паренхімою печінки кадмію дещо підвищився до 9,9±1,4 мкг/г, проте він залишався на 37,7% нижчим порівняно з групою інтоксикації. Це підтверджує виражений антагонізм іонів цинку та їх здатність блокувати депонування кадмію.

Проте в групі комбінованого введення хлориду кадмію із сукцинатом заліза ми визначали найбільш виражений протекторний ефект (рис. 1). У цій групі експерименту був найнижчий показник рівня накопичення кадмію, хоча він не завжди мав достовірну різницю з рівнем накопичення групою комбінації хлориду кадмію із сукцинатом цинку.

У групі комбінованого введення хлориду кадмію із сукцинатом міді також визначалось зниження рівня токсиканта, але цей вплив був менш ефективним порівняно з цинком та залізом. На 13-ту добу рівень кадмію становив 8,4±1,6 мкг/г, тобто спостерігалось зниження на 34,9% відносно групи кадмію. На 19-ту добу показник зріс до 11,8±1,7 мкг/г, що на 25,8% менше за показник групи без корекції. Порівнюючи дані про накопичення кадмію печінкою самиць у всіх групах корекції, можна констатувати, що сукцинат цинку та сукцинат заліза ефективніше за сукцинат міді обмежують накопичення кадмію печінкою на обох термінах дослідження в зазначених дозах та способі введення в експерименті на щурах.

Цинк – це мікроелемент, який є життєво важливим для імунної системи, оскільки його

На умовах ліцензії CC BY 4.0

дефіцит пригнічує вроджені та набуті імунні механізми, підвищуючи схильність до інфекційних, автоімунних й онкологічних процесів. Крім того, оптимальний рівень цинку відіграє фундаментальну роль в ендокринній системі: він регулює синтез і структуру гормонів щитоподібної залози та забезпечує повноцінну роботу підшлункової залози, беручи безпосередню участь у синтезі та зберіганні інсуліну і глюкагону. Найбільше цинку накопичується в скелетних м'язах та кістковій тканині, проте печінка займає третє місце в ступені накопичення після опорно-рухового апарату та шкіри й волосся.

У нашому експерименті аналіз накопичення цинку паренхімою печінки показав таке. У контрольній групі на 13-ту та 19-ту добу експерименту рівень цинку збільшувався, що ми пояснюємо метаболічними змінами в організмі у зв'язку з перебігом вагітності самиць. На 13-й добі рівень цинку в печінці самиць становив 24,31±3,61 мкг/г, а наприкінці вагітності вже добігав 35,92±4,70 мкг/г, достовірність різниці $p<0,05$. Ізольоване введення хлориду кадмію змінювало рівень цинку в досліджуваних зразках (рис. 2).

Вже на 13-й добі експерименту в групі ізольованого введення кадмію рівень цинку підвищувався в 1,9 раза, перевищував контрольні дані й становив 45,21±2,40 мкг/г, а на 19-ту добу перевищення відбувалось в 1,4 раза, що становило 48,76±4,31 мкг/г. Порівняння отриманих результатів щодо накопичення цинку не було показовим для групи комбінації кадмію і цинку, тому що рівень цього мікроелемента хоч і був найвищим, але тварини цієї групи його отримували щоденно. Тому основні порівняння нами проводились між іншими групами комбінованого введення.

Неочікуваними виявились кількісні показники цинку в групі комбінованого введення хлориду кадмію із сукцинатом міді. На 13-ту добу експерименту рівень цинку (31,83±4,91 мкг/г) був зіставним з контрольними значеннями, як і в групі комбінації із залізом 33,51± 3,18 мкг/г. Ситуація на 19 -й добі експерименту змінювалась у межах цих груп комбінації. Саме в групі комбінованого введення кадмію із залізом рівень цинку становив 39,87±4,20 мкг/г, що не мало достовірної різниці з контролем, а в групі комбінації із сукцинатом міді показник дорівнював такому в групі кадмієвої інтоксикації. Таким чином, у першій половині вагітності рівень цинку підтримувався введенням сукцинату міді, а в другій половині – сукцинатом заліза.

Нами також розраховувався показник співвідношення кадмію до цинку, який наочно демонструє рівень токсичного навантаження організму важкими металами та ступінь порушення мінерального обміну, оскільки цинк та кадмій є біологічними антагоністами, вони конкурують за одні й ті самі рецептори та транспортні білки в організмі (рис. 2).

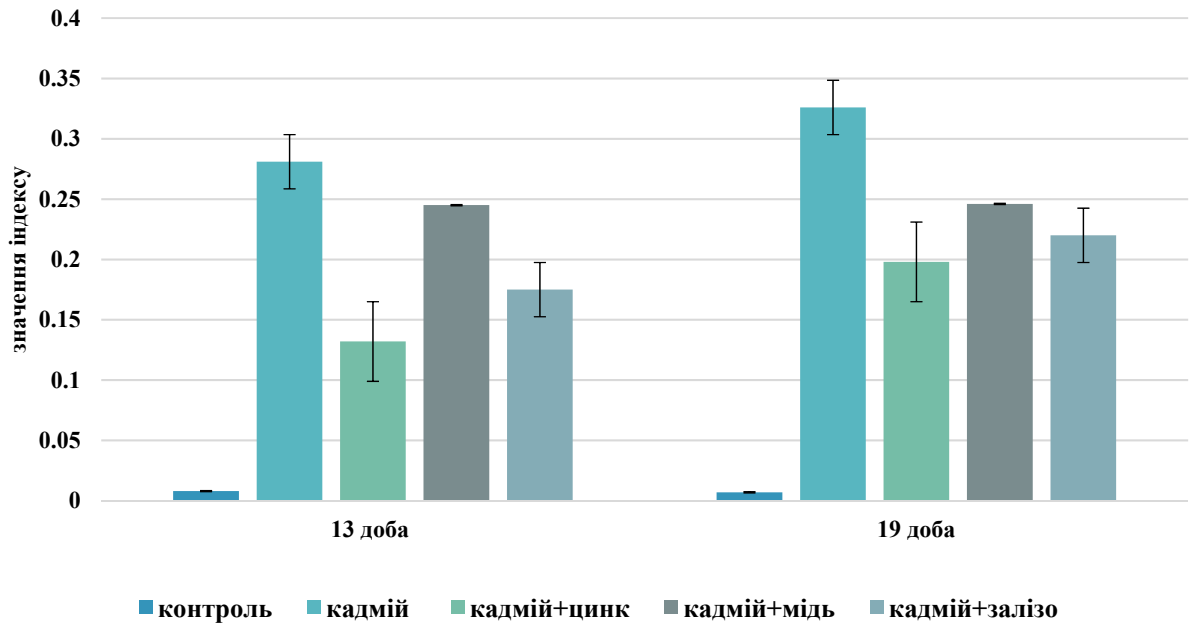


Рис. 2. Динаміка індексу співвідношення кадмію до цинку в печінці вагітних щурів на 13-й та 19-й добі гестації

На початковому терміні спостереження показник у контрольній групі залишався мінімальним і становив близько 0,01. Введення кадмію призвело до різкого зростання індексу до 0,28 ($p<0,05$), що свідчить про гостре накопичення токсичного металу в печінці та порушення балансу мікроелементів.

Застосування біогенних металів у комбінації з тією самою дозою кадмію на 13-ту добу показало різну ефективність досліджуваних сполук. Цинк найбільш ефективно знижував індекс до 0,13, що майже вдвічі менше за групу ізольованого впливу кадмію. Залізо виявляло помірний захисний ефект, знижуючи показник до 0,17, а мідь виявилась найменш ефективною, оскільки індекс зменшувався лише до 0,24.

На 19-й добі експерименту в контрольній групі індекс зберігався на вихідному стабільно низькому рівні (~0,01). Проте в групі з ізольованим введенням кадмію спостерігалося його подальше зростання до пікового значення 0,33, що підтверджувало прогресуючу інтоксикацію. При оцінюванні потенційної корекції сукцинатами біометалів на 19-ту добу виявлено такі зміни. У групі кадмій+цинк індекс зростав порівняно з 13-ю добою до ~0,20, проте цинк і надалі надійно утримував лідерство за рівнем захисту печінки. У групі комбінованого введення хлориду кадмію і сукцинату заліза показник також підвищувався до 0,22, що вказує на поступове виснаження захисного ресурсу заліза за умов тривалого токсичного впливу. Комбіноване введення кадмію з міддю залишало індекс на попередньому рівні (~0,245), демонструючи найслабший ефект серед усіх досліджуваних металів-антагоністів.

Динаміка накопичення заліза (мг/г) у паренхімі печінки вагітних самиць дослідних тварин у розрізі всіх експериментальних даних дозволяє оцінити особливості метаболізму та депонування феруму в організмі під впливом досліджуваних чинників. У тварин контрольної групи рівень заліза в печінці впродовж всього періоду дослідження перебував у межах стабільної фізіологічної норми для вагітних самиць. На 13-ту добу експерименту рівень заліза в паренхімі печінки становив 44,37±3,61 мкг/г, а на 19-ту добу – 45,42±4,20 мкг/г. За результатами поліелементного аналізу визначалась тенденція помірного та прогнозованого коливання концентрації, що свідчить про адекватне забезпечення плодів залізом без виснаження материнського депо.

Ізольоване введення хлориду кадмію призвело до стрімкого достовірного підвищення рівня заліза в паренхімі печінки порівняно з контролем ($p<0,05$). На 13-ту добу експерименту рівень заліза в печінці тварин кадмієвої інтоксикації збільшувався до 86,29±4,41 мкг/г, що було в 1,9 раза вище за контрольні показники, а на 19-ту добу зростав до 98,66± 5,30 мкг/г, що перевищувало контроль у 2,14 раза. Це вказує на активну мобілізацію депонованого заліза на потреби фетоплацентарного комплексу або на порушення його метаболізму. При цьому в групі комбінованого впливу кадмію із сукцинатом цинку спостерігалось утримання концентрації заліза до рівня майже контрольних значень. Це підтверджує ефективність одночасного надходження кадмію із сукцинатом цинку для підтримки мікроелементного балансу організму на обох термінах дослідження.

Комбіноване введення хлориду кадмію із сукцинатом міді також підвищувало рівень заліза в зразках порівняно з контролем, проте порівняно з групою кадмієвої інтоксикації знижувало, хоча і в меншому ступені, ніж комбіноване введення кадмію з цинком. Рівень заліза в паренхімі печінки в групі комбінованого введення кадмій+сукцинат заліза не є показовим, бо тварини отримували залізо щоденно, тому ці результати накопичення не підлягали порівнянню.

Мідь є життєво важливим мікроелементом, який виступає кофактором багатьох металоферментів, що регулюють дихання, кровотворення та антиоксидантний захист. Цей мікроелемент входить до складу цитохром-с-оксидази як ключового ферменту мітохондрій, що забезпечує синтез АТФ, відповідаючи за клітинне дихання та енергію. У процесах кровотворення та обміну заліза важливу роль відіграє фермент церулоплазмін, який є головним білком-переносником міді, що окиснює залізо, дозволяючи йому зв'язуватися з трансферином і брати участь у синтезі гемоглобіну. Антиоксидантний захист організму також залежить від міді, яка разом із цинком утворює фермент супероксиддисмутазу, що нейтралізує вільні радикали.

Мідь відіграє критичну роль у функціонуванні печінки, оскільки цей орган є головним центром метаболізму, депонування та екскреції цього мікроелемента. Як центральний орган обміну, печінка захоплює мідь з кровотоку після її всмоктування в кишківнику та розподіляє її для потреб усього організму. При цьому гепатоцити синтезують церулоплазмін – головний мідьвмісний білок крові, який забезпечує безпечний транспорт міді та бере участь в обміні заліза. У групі контролю рівень міді в паренхімі печінки достовірно ($p=0,05$) зростав з 13-ї до 19-ї доби експерименту в 1,3 раза, що ми пояснюємо фізіологічними перебудовами та зміною балансу

На умовах ліцензії CC BY 4.0

мікроелементів в організмі вагітної самиці. Це є фізіологічним процесом, зумовленим необхідністю забезпечити плід, що активно розвивається, цим мікроелементом, а також гормональними змінами в організмі матері. Вагітність супроводжується значним зростанням рівня церулоплазміну в крові матері, що, у свою чергу, активує підвищене всмоктування міді в кишківнику та знижує її виведення, що призводить до кумуляції міді в печінці та її подальшого транспортування. Мідь також необхідна для активізації ферментів, що включають залізо в порфіринове кільце, що важливо для посиленого біосинтезу гемоглобіну. Мідь як мікроелемент є життєво важливою для формування тканин плоду, зокрема печінки та мозку. У другій половині вагітності (після 13-ї доби) зростає потреба у синтезі фетальних білків (наприклад, металотіонеїнів), які потребують міді. Організм вагітної самиці накопичує мідь, щоб потім ефективно переносити її через плаценту, тобто відбувається активний транспорт мікроелемента до плоду через плаценту.

У групі ізольованого впливу кадмієм рівень міді збільшувався порівняно з контрольними показниками впродовж експерименту таким чином. На 13-ту добу експерименту рівень міді становив 1,904±0,08 мкг/г, що у 2,3 раза перевищувало контроль, а на 19-й добі експерименту становив 2,347±0,09 мкг/г, що перевищувало контрольні дані у 2,1 раза.

Таким чином, ізольована інтоксикація організму вагітної самиці хлоридом кадмію призводила до дизелементозу по міді в паренхімі печінки як на 13-ту добу вагітності, так і наприкінці ембріогенезу. У групах комбінованого введення визначалось зниження рівня міді в бік до контрольного показника при поєднанні кадмію з цинком та поєднанні із залізом на обох термінах експериментального дослідження. Вимірювання в групі поєднання кадмію із сукцинатом міді зі зрозумілих причин не проводилось. Найбільш ефективне відновлення рівня міді визначалось у групі комбінованого впливу кадмієм із сукцинатом цинку. Загалом отримані дані демонструють біоантагоністичний характер сукцинатів досліджуваних біометалів, що дозволяє їх розглядати як потенційні протектори гепатотоксичності кадмію в організмі дослідних тварин у підгострому експерименті введення зазначених доз та способу введення.

Сукцинати заліза, цинку та міді виявляли виражений захисний ефект акумуляції кадмію в печінці вагітних щурів на 13-ту та 19-ту добу гестації. За здатністю знижувати депонування токсиканта сполуки утворюють спадний ряд: сукцинат заліза > сукцинат цинку > сукцинат міді. Аналогічні спрямування визначення нових потенційних біоантагоністів кадмію визначались у попередніх дослідженнях Дніпровської морфологічної школи ДДМУ, тільки на інших органах: серце [10], нирки [11], статеві залози, хоча доза кадмію в тій серії досліджень була значно нижчою [12]. Результати мали досить різноспрямований характер упродовж етапів усього експериментального періоду.

Уперше проведено комплексне порівняльне дослідження протективної ефективності сукцинатів заліза, цинку та міді щодо депонування кадмію в паренхімі печінки на різних етапах гестаційного періоду. Встановлено чітку залежність модифікаційного впливу досліджуваних сполук на метаболізм цинку та заліза. Доповнено наукові дані щодо механізмів біологічного антагонізму та захисної ролі сукцинатів есенціальних мікроелементів за умов поєднаного надходження ксенобіотика. Уперше деталізовано характер порушень залізодепонуючої функції печінки вагітних самиць під впливом щоденної кадмієвої інтоксикації.

ВИСНОВКИ

1. Вміст кадмію в паренхімі печінки вагітних самиць при ізольованому впливі розчином хлориду кадмію в дозі 3,0 мг/кг зростав у першій половині вагітності в 67 разів, а наприкінці експерименту – у 87 разів ($p<0,0001$) порівняно з контрольною групою, що свідчить про високу кумулятивну здатність кадмію в організмі.
2. Комбіноване надходження з хлоридом кадмію сукцинатів заліза, цинку та міді знижувало депонування токсиканта в паренхімі печінки вагітних самиць щурів на 13-ту та 19-ту добу гестації. За ступенем протективної ефективності досліджувані сполуки утворювали такий спадний ряд: сукцинат заліза > сукцинат цинку > сукцинат міді. Найбільш стабільну дію впродовж усього експерименту виявив сукцинат заліза.
3. Довготривале кадмієве навантаження порушує фізіологічний баланс цинку, аномально підвищуючи його рівень у паренхімі печінки, тобто провокує дизелементоз по цинку. Нормалізуючий вплив сукцинатів на обмін цинку має чітку етапну залежність: у першій половині вагітності ефективними є сукцинати міді та заліза (утримують показники в межах норми), тоді як у другій половині стабільний ефект зберігає виключно сукцинат заліза, а дія сукцинату міді повністю нівелюється.
4. Ізольований вплив хлориду кадмію блокував транспортні механізми феруму в організмі та

глибоко порушував залізодепонуючу функцію печінки вагітних самиць. Це проявлялося стрімким і достовірним ($p<0,05$) накопиченням заліза в паренхімі органа порівняно зі стабільною фізіологічною нормою контрольної групи: в 1,9 раза на 13-ту добу та у 2,14 раза на 19-ту добу експерименту.

5. Уперше доведено етапну залежність захисної дії сукцинатів біометалів в умовах кадмієвої інтоксикації вагітних. Обґрунтовано доцільність диференційованого підходу до корекції мікроелементозів: застосування сукцинату міді є пріоритетним на ранніх термінах гестації, тоді як сукцинат заліза забезпечує надійний комплексний захист (як щодо обмеження кумуляції ксенобіотика, так і щодо стабілізації обміну есенціальних металів) упродовж усього періоду вагітності.

Внески авторів:

Шаторна В.Ф. – концептуалізація, ведення, методологія, адміністрування проєкту;

Захаров С.В. – концептуалізація, нагляд, дослідження, курація даних, перегляд та редагування;

Закут І.М. – методологія, дослідження, формальний аналіз, написання: рецензування та редагування.

Фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Qu F, Zheng W. Cadmium exposure: mechanisms and pathways of toxicity and implications for human health. Toxics. 2024;12(6):388. doi: https://doi.org/10.3390/toxics12060388

2. Wang M, Chen Z, Song W, Hong D, Huang L, Li Y. A review on cadmium exposure in the population and intervention strategies against cadmium toxicity. Bull Environ Contam Toxicol. 2021;106(1):65-74. doi: https://doi.org/10.1007/s00128-020-03088-1

3. Zhang X, Reynolds M. Cadmium exposure in living organisms: A short review. Sci Total Environ. 2019;678:761-7. doi: https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.04.395

4. Erdem O, Yazihan N, Kocak MK, Sayal A, Akcil E. Influence of chronic cadmium exposure on the tissue distribution of copper and zinc and oxidative stress parameters in rats. Toxicol Ind Health. 2016;32(8):1505-14. doi: https://doi.org/10.1177/0748233714566875

5. Kusak R, Nasiadek M, Stragierowicz J, Hanke W, Kilanowicz A. Changes in Endogenous Essential Metal Homeostasis in the Liver and Kidneys during a Six-Month Follow-Up Period after Subchronic Cadmium Exposure. Int J Mol Sci. 2024;25(7):3829. doi: https://doi.org/10.3390/ijms25073829

6. Chen J, Wang Z, Li W, Ying S. Research advances on cadmium-induced toxicity in hepatic macrophages. Toxics. 2026;14(1):57. doi: https://doi.org/10.3390/toxics14010057

7. Apykhtina OL, Kozlov KP. [Micro- and macroelements content in rats' liver and kidneys after exposure to cadmium sulfide nanoparticles and cadmium chloride]. Ukr zh probl med pratsi. 2017;3(52):60-66. Ukrainian. doi: https://doi.org/10.33573/ujoh2017.03.060

8. Shatorna VF, Tymchuk KM. [Influence of chronic isolated administration of cadmium chloride on morphological structures of the small intestine wall in pregnant female rats]. Aktual probl suchas med. 2023;23(4):252-6. Ukrainian. doi: https://doi.org/10.31718/2077–1096.23.4.252

9. Kucheruk DD, Holovko AK. [Atomic emission spectroscopy: methodological recommendations]. Kyiv: NTUU "KPI"; 2010. 28 p. Ukrainian.

10. Shatorna VF, Lomyha LL. Analysis of changes in the microelement status of the heart of rats during chronic cadmium intoxication. Visnyk Problem Biolohii i Medytsyny. 2023;4(171):107-16. doi: https://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-4-171-107-116

11. Shatorna VF, Krasnov OO. [Dynamics of accumulation of cadmium, zinc and copper in the kidneys and blood of rats with isolated administration of cadmium and combined with zinc and copper succinate]. Visnyk Problem Biolohii i Medytsyny. 2022;4(167):242-50. Ukrainian. doi: https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-4-167-242-250

12. Nefodova OO, Hruzd VV. [Changes in the microelement composition of the gonads of male rats under the influence of cadmium intoxication and correctors according to polyelement analysis]. Perspekt Innov Nauky. 2023;15(33):1192-204. Ukrainian. doi: https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15(33)-1192-1204

Стаття надійшла до редакції 12.06.2026;
затверджена до публікації 19.09.2026

На умовах ліцензії CC BY 4.0