УДК 616-099:546.48’131]-053.13-091.8-092.9 https://doi.org/10.26641/2307-0404.2026.3.376667

І.В. Шевченко,
О.О. Нефьодова *

МОДИФІКАЦІЯ ЕМБРІОТОКСИЧНОСТІ ХЛОРИДУ КАДМІЮ ЗА УМОВ КОМБІНОВАНОГО ВВЕДЕННЯ ІЗ СУКЦИНАТАМИ МЕТАЛІВ

Дніпровський державний медичний університет
вул. Володимира Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
Dnipro State Medical University
Volodymyra Vernadskoho str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
**e-mail: elenanefedova1803@gmail.com*

Цитування: Медичні перспективи. 2026. Т. 31, № 3. С. 21-29
Cited: Medicni perspektivi. 2026;31(3):21-29

Ключові слова: *експеримент, ембріони, щури, важкі метали, кадмій, цинк, залізо, ембріотоксичність, ембріональна смертність, резорбція ембріонів*
Key words: *experiment, embryos, rats, heavy metals, cadmium, zinc, iron, embryotoxicity, embryonic mortality, embryo resorption*

Реферат. Модифікація ембріотоксичності хлориду кадмію за умов комбінованого введення із сукцинатами металів. Шевченко І.В., Нефьодова О.О. *Метою дослідження було визначення показників ембріотоксичності хлориду кадмію за умов його довготривалого ізольованого введення та в комбінації із сукцинатами цинку або заліза в експерименті на щурах для оцінювання модифікуючого впливу сукцинатів на ембріотоксичність кадмію. Для визначення ступеня ембріотоксичності та розрахування видів ембріональної смертності аналізували чисельність посліду, масу плодів, кількість жовтих тіл у яєчниках самиць, а також живих і резорбованих ембріонів у маточних рогах щурів. Експериментально оцінено вплив сукцинатів цинку та заліза на рівень ембріотоксичності хлориду кадмію в щурів при їх одночасному довготривалому щоденному надходженні в організм упродовж вагітності. Отримані нами результати демонструють достовірне збільшення всіх показників ембріональної смертності в групі ізольованого впливу хлоридом кадмію порівняно з контрольною групою як на 13-ту, так і на 20-ту добу експерименту. Встановлено, що ізольований хронічний вплив хлоридом кадмію має виражену ембріотоксичну дію на 13-ту добу експерименту, що проявляється як достовірним зниженням порівняно з контролем ($p<0,05$) кількості живих плодів, так і зростанням показника загальної ембріональної смертності в 4 рази на тлі активної резорбції плодів. Наприкінці гестаційного періоду (20-та доба) токсичний пресинг кадмію в досліджуваній дозі досягає максимуму: кількість живих плодів критично зменшується, а показник загальної ембріональної смертності в 10,7 раза перевищує рівень контрольної групи. Сукцинати заліза та цинку виявляють виражені потенційні протективні властивості як біоантагоністи кадмію, достовірно знижуючи рівні ембріональної загибелі на обох термінах гестації. На 13-ту добу сукцинат заліза знижує загальну ембріональну смертність у 2,8 раза порівняно з групою кадмієвої інтоксикації, переважно за рахунок доімплантаційного захисту, а сукцинат цинку – у 2,9 раза, наближаючи показники до контролю. На 20-ту добу гестації в групах комбінованого введення із сукцинатами цинку та заліза рівень загальної смертності ембріонів знижується до 0,05±0,02 та 0,06±0,02 відповідно. Щодо післяімплантаційної смертності обидва сукцинати демонструють однаково високу захисну ефективність. Уперше встановлено характер та особливості стадієспецифічної захисної дії сполук сукцинату заліза та сукцинату цинку за умов антенатальної інтоксикації хлоридом кадмію.*

Abstract. Modification of cadmium chloride embryotoxicity under conditions of combined administration with metal succinates. Shevchenko I.V., Nefodova O.O. *The aim of the study was to determine the embryotoxicity of cadmium chloride under the conditions of its long-term isolated administration and in combination with zinc or iron succinates in an experiment on rats to assess the modifying effect of succinates on the embryotoxicity of cadmium. To determine the degree of embryotoxicity and calculate the types of embryonic mortality, the number of litters, the weight of fetuses, the number of corpora lutea in the ovaries of females, as well as live and resorbed embryos in the uterine horns of rats were analyzed. The effect of zinc and iron succinates on the level of embryotoxicity of cadmium chloride in rats with their simultaneous long-term daily intake into the body during pregnancy was experimentally evaluated. The results obtained by us demonstrate a significant increase in all indicators of embryonic mortality in the group of isolated exposure to cadmium chloride compared to the control group both on the 13th and 20th days of the experiment. It was established that isolated chronic exposure to cadmium chloride has a pronounced embryotoxic effect: on the 13th day of the experiment, which is manifested both by a significant decrease in the number of live fetuses compared to the control ($p<0.05$) and by a 4-fold increase in the indicator of total embryonic mortality against the background of active fetal*

resorption. At the end of the gestation period (20th day), the toxic pressure of cadmium in the studied dose reaches a maximum: the number of live fetuses critically decreases, and the indicator of total embryonic mortality exceeds the level of the control group by 10.7 times. Iron and zinc succinates exhibit pronounced protective properties as cadmium bioantagonists, significantly reducing the levels of embryonic death on both terms of gestation. On the 13th day, iron succinate reduces the total embryonic mortality by 2.8 times compared to the cadmium intoxication group, mainly due to preimplantation protection, and zinc succinate – by 2.9 times, bringing the indicators closer to the control. On the 20th day of gestation in the groups of combined administration with zinc and iron succinates, the level of total embryonic mortality decreases to 0.05±0.02 and 0.06±0.02, respectively. With regard to postimplantation mortality, both succinates demonstrate equally high protective efficacy. The nature and features of the stage-specific protective effect of iron succinate and zinc succinate compounds under conditions of antenatal cadmium chloride intoxication have been established for the first time.

Забруднення навколишнього середовища важкими металами залишається однією з найгостріших екологічних та медико-біологічних проблем сучасності. Серед ксенобіотиків особливе місце посідає кадмій як високотоксичний елемент з вираженою кумулятивною дією. Довготривалий вплив сполук кадмію, зокрема його хлориду, призводить до системних порушень в організмі, серед яких найменш вивченими та найбільш небезпечними є гонадотоксичний та ембріотоксичний ефекти [1, 2]. Здатність кадмію проникати крізь плацентарний бар'єр створює пряму загрозу для антенатального розвитку, зумовлюючи тератогенез, затримку розвитку плода та ембріональну смертність [3]. Результати експериментальних досліджень на лабораторних тваринах свідчать про високу вразливість репродуктивної системи до впливу важких металів, проте питання патогенезу ембріотоксичної дії кадмію залишаються недостатньо висвітленими. Необхідність деталізації впливу різних доз та шляхів надходження сполук кадмію, зокрема хлориду кадмію, на процеси ембріогенезу спонукає до подальшого вивчення цієї проблеми [3].

На особливу увагу заслуговує пошук ефективних біоантагоністів, здатних нівелювати або зменшувати негативні прояви ембріотоксичності сполук цього металу. У зв'язку з цим привертає увагу використання есенціальних металів у формі біологічно активних комплексів. Перспективними сполуками є сукцинати цинку та заліза [4]. Бурштинова кислота (сукцинат) виступає потужним ендогенним субстратом енергетичного обміну, що стимулює клітинне дихання та антиоксидантний захист, тоді як цинк і залізо є безпосередніми антагоністами кадмію на рівні клітинних транспортерів [5, 6]. Проте особливості їхньої комбінованої та ізольованої дії на ембріогенез за умов одночасного надходження кадмію із сукцинатами біметалів залишаються недостатньо з'ясованими.

Проблема терапії та профілактики кадмієвої інтоксикації є предметом активного вивчення в сучасній токсикології та ембріології, оскільки чинить виражену політропну та ембріотоксичну дію. Дослідження останніх років доводять, що тривале надходження хлориду кадмію до організму вагітних самок щурів призводить до критичного підвищення загальної, доімплантаційної та післяімплантаційної смертності ембріонів, а також до затримки їхнього масо-габаритного розвитку [7].

Механізм патологічного впливу кадмію безпосередньо пов'язаний з його здатністю порушувати гомеостаз есенціальних елементів. Оскільки кадмій є хімічним антиметаболітом цинку та заліза, він конкурує з ними за зв'язування на рівні клітинних мембран та мембранних транспортерів, викликає вторинний дефіцит біогенних металів, дизелементоз цих життєво важливих мікроелементів у плаценті та тканинах плода, що провокує розвиток оксидативного стресу, мітохондріальну дисфункцію та апоптоз клітин [8].

Особливу увагу привертає метаболічна форма введення мікроелементів, зокрема їхні комплекси з бурштиновою кислотою – сукцинати. Сукцинат діє як потужний ендогенний субстрат циклу Кребса, який відновлює синтез АТФ у пошкоджених кадмієм клітинах і стимулює клітинне дихання. Продемонстровано, що сукцинат цинку знижує показники ембріо- та кардіотоксичності в щурів, а також здатен відновлювати чисельність ембріонів у посліді на ранніх та пізніх термінах гестації [9].

Попри наявні дані, залишається нез'ясованим характер модифікуючого впливу сукцинатів цинку та заліза за умов їхнього комбінованого з кадмієм надходження в організм. Більшість сучасних досліджень фокусуються лише на використанні інших солей (наприклад, цитратів або сульфатів) або вивчають вплив лише одного металу-протектора. Відсутність системного порівняльного аналізу дії сукцинатів цинку та заліза на динаміку ембріотоксичності хлориду кадмію обґрунтовує доцільність нашого дослідження.

Мета дослідження – визначити показники ембріотоксичності хлориду кадмію за умов його довготривалого ізольованого введення та в комбінації із сукцинатами цинку або заліза в експерименті на щурах для оцінювання модифікуючого впливу сукцинатів на ембріотоксичність кадмію.

На умовах ліцензії CC BY 4.0

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Експериментальна частина дослідження була реалізована на вагітних самицях щурів лінії Wistar у віці 2,5-3 місяці, які були отримані зі спеціалізованого розплідника ТОВ «Далі 2001» (м. Київ). Вибір щурів як базового морфологічного об'єкта для цього моделювання є методично та патогенетично обґрунтованим, оскільки цей вид гризунів відзначається високою стабільністю ембріогенезу та мінімальним рівнем спонтанних або непередбачуваних аномалій і вад антенатального розвитку порівняно з мишами та кролями. Цей критерій мав вирішальне значення для забезпечення високої точності, відтворюваності та релевантності отриманих результатів під час виконання поставлених ембріологічних і морфологічних завдань. Упродовж усього терміну експерименту лабораторні тварини утримувалися в умовах віварію Дніпровського державного медичного університету з чітким дотриманням стандартизованих параметрів мікроклімату. Зокрема, температура повітря у приміщеннях підтримувалася в межах 20-25 С, відносна вологість становила не менше ніж 50%, а також забезпечувалося систематичне кондиціювання, регулярне провітрювання та природний світловий режим зміни дня і ночі. Для отримання вагітних самок з датованим терміном вагітності проводили контрольоване спарювання. Самців і самок зі стійким астральним циклом утримували разом у співвідношенні 1:3 протягом нічного періоду. Наступного ранку за наявністю у вагінальному мазку сперматозоїдів визначали як критерій успішного спарювання та відмічали як першу добу вагітності. Всі маніпуляції здійснювали відповідно до принципів біоетики та стандартів утримання лабораторних тварин. Гризунів розміщували у стандартних пластикових клітках групами не більше ніж по 3-4 особини в кожній та утримували на збалансованому стандартному раціоні віварію з вільним доступом до питної води. Усі умови утримання, догляду та маніпуляцій повністю відповідали чинним вимогам положення про поводження з тваринами у наукових дослідженнях, розробленого згідно із Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» та міжнародними біоетичними стандартами, положеннями Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), а також згідно з актуальними рекомендаціями ВООЗ щодо поводження з лабораторними тваринами. Дослідження схвалені комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету (протокол № 39 від 17.06.2026).

Для проведення експерименту тварин було розподілено на чотири дослідні групи. Введення препаратів здійснювали внутрішньошлунково, щоденно впродовж усього терміну гестації самиць. Група I (контроль): тварини отримували 0,5 мл ізотонічного 0,9% розчину NaCl (n=10) для встановлення фонових показників. Кількісні показники дослідних тварин розподілялись з урахуванням того факту, що щури як лабораторні тварини є досить повно досліджені, саме з цих причин група контролю була зменшена. Група II (модель інтоксикації) (n=20): застосовували ізольований вплив хлориду кадмію в дозі 3,0 мг/кг. Вибрана доза кадмію забезпечує розвиток характерних для гестаційного періоду порушень метал-гомеостазу, але не спричиняє летальних ефектів, що дає змогу проводити щоденний тривалий вплив протягом усієї вагітності. Група III (корекція цинком) (n=20): 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) (n=20): схема передбачала поєднання кадмію із сукцинатом заліза в дозі 0,2 мг/кг з метою дослідження його корегуючої дії. Введення препаратів здійснювали внутрішньошлунково, щоденно впродовж усього терміну гестації самиць. Дози сукцинатів цинку та заліза підібрані як фізіологічно прийнятні для вагітних тварин і водночас достатні для впливу на системний пул відповідних мікроелементів без ризику розвитку формування у самиць залізоіндукованої токсичності [12].

Ембріотоксичний ефект оцінювали на 13-й та 20-й день вагітності щурів після евтаназії самок тіопенталовим наркозом. Проводили макроскопічний огляд органів репродуктивної системи. У яєчниках під бінокулярною лупою підраховували кількість жовтих тіл вагітності, у рогах матки фіксували кількість живих та мертвих плодів і місць резорбцій у матках самиць. Локалізацію місць імплантацій, що піддалися ранній резорбції, протоколювали та використовували для розрахунків показників різних видів ембріотоксичності.

Інтенсивність ембріотоксичної дії досліджуваних речовин визначали за трьома інтегральними показниками: передімплантаційною, постімплантаційною та загальною ембріональною смертністю, розрахованими за стандартними токсикологічними формулами: відношення загиблих зародків до кількості жовтих тіл або місць імплантації, виражене у відсотках [10, 11]. Рівень ембріотоксичної дії досліджуваних речовин у нашому експерименті оцінювали за такими стандартними показниками:

1. Загальна ембріональна смертність розраховувалась за формулою:

$$ЗСЕ = \frac{В - А}{В}$$

де А – кількість живих плодів;
В – кількість жовтих тіл вагітності.

2. Передімплантаційна смертність визначалась за формулою:

$$ПІС = \frac{В - (А + Б)}{В}$$

де А – кількість живих плодів;
Б – кількість загиблих (резорбованих) плодів;
В – кількість жовтих тіл вагітності.

3. Постімплантаційна смертність визначалась за формулою:

$$ПостІС = \frac{Б}{А + Б}$$

де А – кількість живих плодів;
Б – кількість загиблих (резорбованих) плодів.

4. Кількість плодів на 1 самку (середній показник у групах).

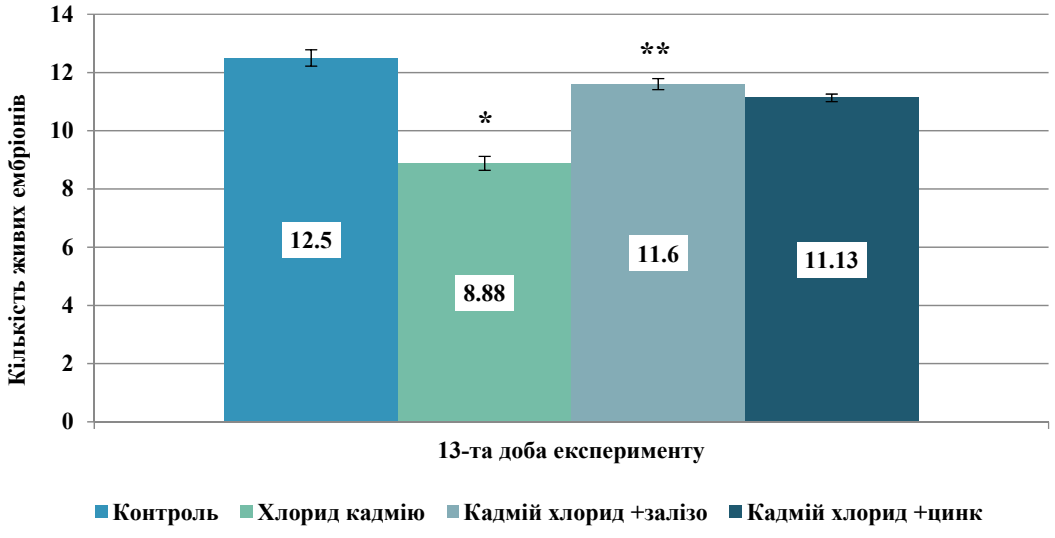
5. Середні значення вагових показників ембріонів (г).

Статистичну обробку даних здійснювали для порівняння показників, що характеризують ембріотоксичний ефект за різних умов експозиції. Оцінювання відмінностей між незалежними групами проводили із застосуванням t-критерію Стьюдента. Статистична обробка даних проводилась із застосуванням Microsoft Exel R версія 4.3.1 (https//www.r-project.org/) [16]. Аналіз виконували відповідно до сучасних стандартів прозорості та відтворюваності біостатистичних досліджень.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У нашому експерименті всі самиці вижили, впродовж дослідження залишались активні, добре споживали їжу та воду. Забір ембріонального матеріалу, підрахування кількості жовтих тіл вагітності в яєчниках проводився на 13-ту та 20-ту добу ембріогенезу. Хронічна інтоксикація хлоридом кадмію в дозі 3 мг/кг вже на 13-ту добу експерименту спровокувала порушення топографії ембріонів у рогах матки, а саме: ми визначали асиметричну імплантацію у 8,43% самиць. Для норми в поліестральних багатоплідних ссавців характерний рівномірний розподіл зародків в обох рогах матки. Фізіологічні інтервали між зонами імплантації зазвичай зумовлені поодинокими резорбціями ембріональних та плацентарних структур, що зрідка фіксується і в контрольній групі. Проміжки в маткових трубах між місцями прикріплення вказують на випадки резорбції плаценти чи плода, які поодиноко трапляються і в контролі. Проте в групі ізольованої дії кадмієвої солі поширеність часткової або повної топографічної асиметрії була значно вищою, а при ізольованому введенні хлориду кадмію частота випадків повної або часткової асиметрії розподілу ембріонів була суттєво вищою. Цей факт визначався нами і на 20-ту добу дослідження. Таким чином, хронічне введення хлориду кадмію призвело до того, що на 13-ту та 20-ту добу в самиць щурів спостерігалася девіація нормального розміщення ембріонів у вигляді асиметричної імплантації.

Як показало обчислення кількісних показників, середня кількість живих ембріонів у контрольній групі на 13-ту добу становила 12,50±0,28, тоді як у групі ізольованого впливу хлоридом кадмію цей показник знизився до 8,88±0,24 без достовірного зниження середньої кількості жовтих тіл у яєчниках в обох групах (рис. 1).



Статистична значущість за t-критерієм Стьюдента: * – p<0,05 порівняно з контролем; ** – p<0,05 порівняно з групою хлорид кадмію.

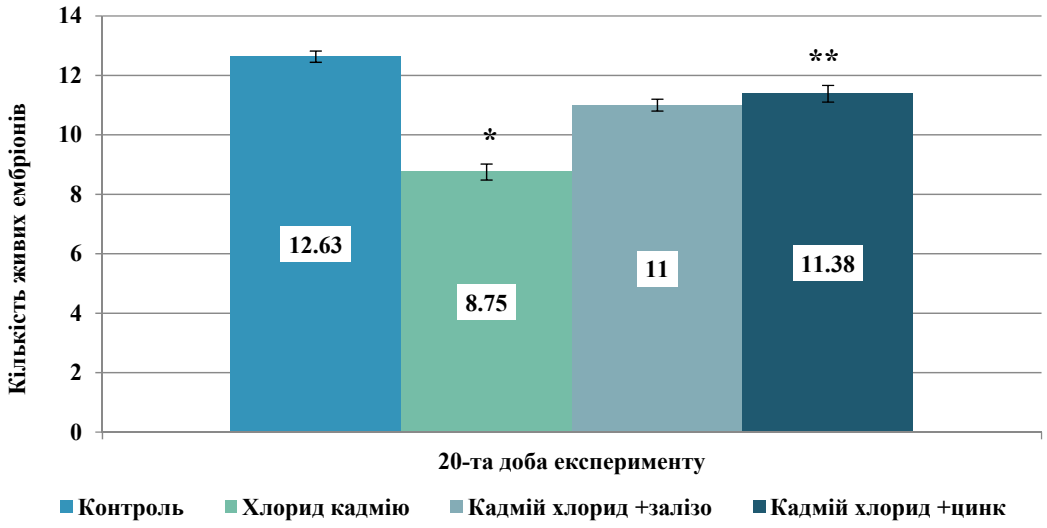
Рис. 1. Кількість живих ембріонів на 1 самицю на 13-ту добу гестації в експериментальних групах (M±m)

На умовах ліцензії CC BY 4.0

Аналіз та порівняння отриманих числових обрахувань продемонстрували, що пренатальний ізольований щоденний вплив хлориду кадмію в досліджуваній дозі знижує показник кількості живих ембріонів на 13-ту добу на 28,9%. Таким чином, вже на 13-ій добі експерименту виявлено достовірне зниження показника порівняно з контролем ($p<0,05$) Суттєве зниження кількості живих ембріонів порівняно з контролем підтверджує той факт, що кадмій є сильною ембріотоксичною отрутою, яка долає плацентарний бар'єр та здатна викликати високу ембріональну смертність.

У групах комбінованого застосування кадмію з металосукцинатами спостерігався чіткий модифікуючий ефект. У групі комбінації кадмію із сукцинатом заліза відмічалась тенденція до збільшення кількості живих ембріонів порівняно з групою ізольованого впливу – 11,6±0,19, що свідчило про зростання кількості ембріонів більше ніж на 25% відносно показника групи кадмію, хоча й залишалося на 11% нижче за контроль. Недостовірно нижчий показник протекторного впливу порівняно з групою комбінації кадмію із сукцинатом заліза зафіксовано в четвертій групі комбінованого надходження кадмію із сукцинатом цинку, де досліджуваний показник становив 11,13±0,13. У цій групі кількість живих ембріонів також наближалася до фізіологічної норми, що вказує на антитоксичну ефективність сукцинату цинку як антагоніста кадмію при їх одночасному надходженні в організм в експерименті на щурах.

На 20-ту добу ембріогенезу плоди вилучали оперативно разом з плацентою для подальшого морфологічного аналізу й верифікації їхньої відповідності стадіям розвитку за критеріями Гамбургера-Гамільтона (НН). На 20-ту добу гестації середня кількість живих ембріонів у групі ізольованого введення хлориду кадмію була найнижчою серед усіх експериментальних груп і становила 8,75±0,27, тоді як у контрольній групі цей показник становив 12,63±0,19 (достовірне зниження показника порівняно з контролем ($p<0,05$)). У групах комбінованого введення середня кількість живих ембріонів була вищою за групу ізольованого введення хлориду кадмію, але не мали достовірної різниці при їх порівнянні між собою: 11,00±0,20 у групі комбінації хлориду кадмію із сукцинатом заліза та 11,38±0,28 у групі одночасного введення хлориду кадмію та сукцинату цинку. Тобто, при комбінованому введенні кадмію із сукцинатами цинку або заліза спостерігається збереження показників середніх значень кількості ембріонів, що свідчить про антагоністичний характер дії сукцинатів на кадмієву інтоксикацію в підгострому експерименті на щурах при їх одночасному надходженні в досліджуваних дозах (рис. 2).



Статистична значущість за t-критерієм Стьюдента: * – $p<0,05$ порівняно з контролем; ** – $p<0,05$ порівняно з групою хлорид кадмію.

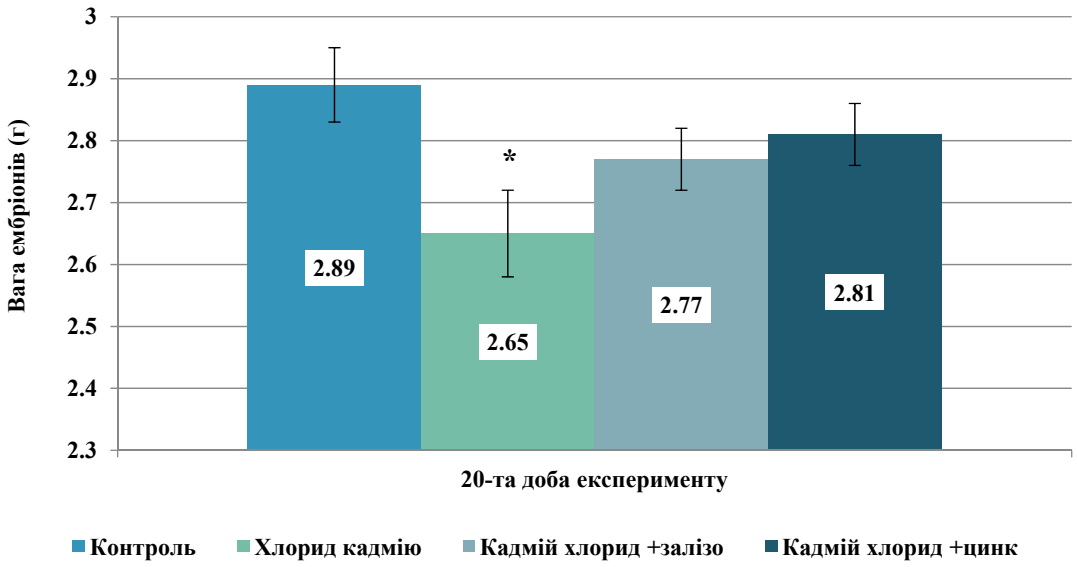
Рис. 2. Кількість живих ембріонів на 1 самицю на 20-ту добу гестації в експериментальних групах (M±m)

Таким чином, завершальний етап пренатального розвитку плодів дозволив кількісно оцінити ступінь ембріотоксичної дії хлориду кадмію та протекторну ефективність металосукцинатів упродовж усього гестаційного періоду. У групі ізольованого впливу хлоридом кадмію спостерігається, як і на попередньому терміні дослідження, критичне зниження показника кількості

ембріонів у посліді – на 30,7% відносно контролю. Це підтверджує стійку антенатальну токсичність кадмію, яка зберігається протягом усього періоду гестації.

Поєднання токсиканту із сукцинатом заліза забезпечило часткове відновлення виживаності плодів, а саме: показник зріс на 23,9% порівняно з групою ізольованого введення кадмію. Застосування сукцинату цинку продемонструвало найвищий захисний ефект ембріотоксичності кадмію. Показник зріс на 30,1% відносно групи кадмієвої інтоксикації і максимально наблизився до рівня контрольної групи (відставання від норми становить лише 11,6%). Отримані результати доводять, що сукцинати цинку та заліза проявляють модифікуючий вплив на показники ембріотоксичності хлориду кадмію при їх комбінованому надходженні в підгострому експерименті на щурах.

Одним з важливих критеріїв ембріотоксичності є вагові показники ембріонів. У нашому дослідженні на 20-ту добу ембріогенезу в контрольній групі середня вага ембріона становила 2,89±0,06 г, що відповідає фізіологічному еталону, а ізольоване введення хлориду кадмію призвело до вірогідного зниження маси тіла плодів до 2,65±0,07 г, що на 8,30% менше порівняно з контрольними значеннями. Сумісне застосування кадмію із сукцинатом заліза продемонструвало позитивну динаміку: маса ембріонів зберігалася до 2,77± 0,05 г, перевищуючи показник ізольованої інтоксикації на 4,53% (рис. 3).



Статистична значущість за t-критерієм Стьюдента: * - p<0,05 порівняно з контролем.

Рис. 3. Вагові показники ембріонів (г) на 20-ту добу гестації в експериментальних групах

Найбільш виражений ростостимулюючий та антитоксичний ефект зафіксовано в групі поєднання хлориду кадмію із сукцинатом цинку. Середня маса плодів тут досягла 2,81±0,05 г, що на 6,04% вище за рівень ізольованого впливу і практично нівелює затримку розвитку, відстаючи від фізіологічної норми контролю лише на 2,77%.

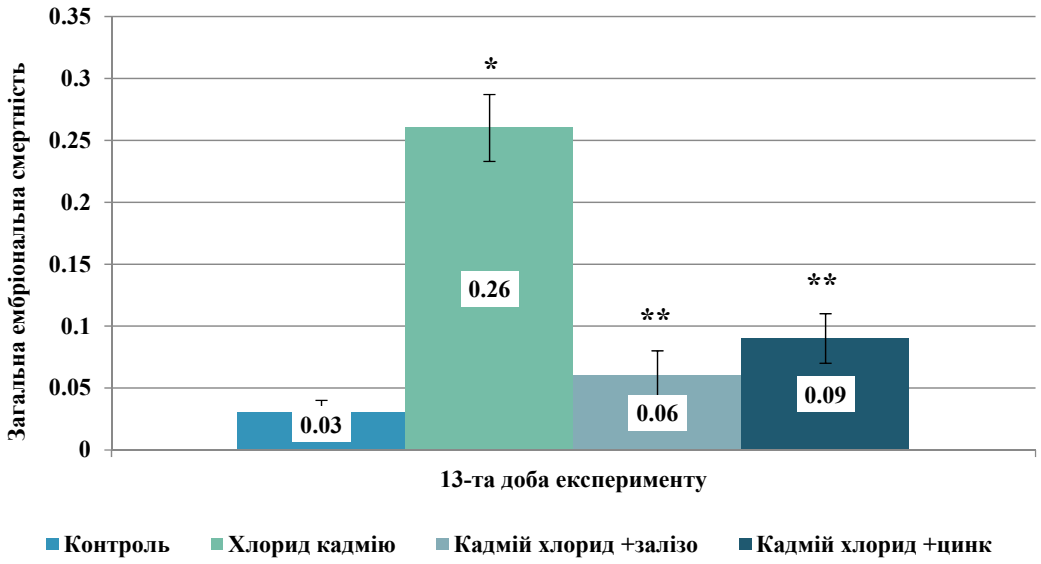
Таким чином, хлорид кадмію викликає синдром затримки пренатального розвитку плодів, що проявляється зменшенням їхньої кількості та маси. Сукцинат цинку при одночасному надходженні з кадмієм в організм дослідних тварин демонструє вищу протективну здатність щодо збереження кількості та соматичного росту плодів, ніж сукцинат заліза, майже повністю відновлюючи масові параметри до рівня контролю.

Аналіз та порівняння кількісних та вагових даних по ембріонам доводить, що на 13-ту добу ембріогенезу ізольоване введення хлориду кадмію призводить до високопрезентативного зниження кількості живих ембріонів відносно контролю (p<0,001). Введення металосукцинатів на тлі інтоксикації забезпечує статистично значущий протективний ефект: у групі сукцинату заліза показник вірогідно зростає порівняно з ізольованим впливом важкого металу (p<0,055), аналогічна високозначуща тенденція до нормалізації реєструється і за умов застосування сукцинату цинку (p<0,01). Наприкінці гестаційного періоду (20-та доба ембріогенезу) ізольована дія хлориду кадмію призводила до глибокого та статистично значущого пригнічення виживаності

На умовах ліцензії CC BY 4.0

плодів порівняно з контрольною групою – кількість живих ембріонів зменшилась до 8,75±0,27 проти 12,63±0,19 у контролі (p<0,05). Застосування досліджуваних металосукцинатів забезпечило стійку протекцію ембріонального матеріалу від ксенобіотичного пресингу. У групі сукцинату заліза показник живих ембріонів вірогідно зріс до 11,0±0,20 порівняно з ізольованою інтоксикацією (p<0,05). Найбільш виражений та статистично високорепрезентативний захисний ефект зафіксовано за умов введення сукцинату цинку, де кількість живих плодів досягла 11,38±0,28, що демонструє максимальний рівень значущості відновлення показника відносно групи інтоксикації (p<0,05).

Окрім кількісних та вагових показників ембріонів, нами для визначення ступеня ембріотоксичності досліджуваних речовин обчислювались відносні показники ембріональної смертності, які враховують не лише кількість ембріонів, а й кількість резорбцій, кількість жовтих тіл вагітності та дозволяють зіставити їх між собою. Найбільш значущим та доказовим показником ембріотоксичності речовини є показник загальної ембріональної смертності (ЗЕС). Обрахування цього показника на 13-ту добу ембріогенезу продемонструвало, що зниження кількості ембріонів у групі ізольованого введення хлориду кадмію відбувалось за рахунок високої ембріональної смертності – 0,26±0,03, тобто показник збільшувався у 8,6 раза (p<0,05) порівняно з контролем (0,03±0,01). Водночас у групах комбінованого введення показники ЗЕС були достовірно нижчі. У групі впливу кадмію разом із сукцинатом заліза цей показник становив 0,06±0,02, що було в 4,3 раза нижче за групу ізольованого впливу (p<0,05), а при комбінації з цинком – 0,09±0,02, що у 2,8 раза нижче (p<0,05), ніж у групі ізольованого впливу хлоридом кадмію (рис. 4).



Статистична значущість за t-критерієм Стьюдента: * – p<0,05 порівняно з контролем; ** – p<0,05 порівняно з групою хлорид кадмію.

Рис. 4. Показник загальної ембріональної смертності на 13-ту добу гестації в експериментальних групах

Таким чином, експозиція хлоридом кадмію під час вагітності має виражену ембріотоксичність уже на 13-ту добу ембріогенезу щурів, що проявляється стрімким зростанням загальної ембріональної смертності та активізацією процесу резорбції ембріонів. Сукцинати заліза та цинку виявляють протективні властивості: комбіноване застосування цих сполук разом із ксенобіотиком ефективно нівелює його негативний ембріотоксичний вплив. Одночасне надходження з хлоридом кадмію сукцинату заліза знижує показник ЗЕС порівняно з групою ізольованого впливу кадмію, повертаючи цей показник у бік до контрольних значень.

На 20-й добі експерименту показник ЗЕС збільшувався при ізольованому впливі кадмієм до 0,32±0,02, що перевищувало контрольні показники в 10,7 раза й було максимальним результатом серед усіх груп. У групах комбінованого введення із сукцинатом цинку показник ЗЕС становив 0,10±0,2, а із сукцинатом заліза дорівнював 0,13±0,03, такі дані були достовірно нижчими за групу ізольованого впливу. У групі кадмієвої інтоксикації наприкінці вагітності самиць щурів

наростали темпи ембріональної смертності порівняно з попереднім терміном дослідження, а показник ЗЕС збільшився в 1,2 раза.

Привертала увагу статистично незначуща відмінність між показниками ЗЕС у групах комбінованого введення хлориду кадмію в поєднанні із сукцинатом заліза та хлориду кадмію в поєднанні із сукцинатом цинку на 13-ту добу експерименту, водночас на 20-ту добу експерименту різниця між середніми показниками ЗЕС також не є достовірною, хоча до контрольних показників наближається саме група комбінації із сукцинатом цинку.

Аналіз таких даних вказує, що на ранніх стадіях ембріогенезу сукцинат заліза має більш значущий антагоністичний ефект по відношенню до ембріотоксичності кадмію порівняно із цинком, водночас на 20-ту добу експерименту цинк та залізо мають приблизно однакову ефективність, проте показник ЗЕС у групі комбінації із цинком найнижчий серед експериментальних груп.

Сукцинати заліза та цинку виявляють виражений захисний ефект щодо ембріотоксичності кадмію вагітних щурів на 13-ту та 20-ту добу гестації при їх одночасному потраплянні в організм. Такі результати перегукуються з даними експериментальних досліджень, у яких проводили пошук біоантагоністів токсичності важким металам серед органічних солей біометалів – цитратів. У дослідженнях також аналізувались результати комбінованого впливу солей важких металів та цитратів мікроелементів (заліза, церію, германію, селену та ін.) і визначали зниження рівня загальної ембріональної смертності та збільшення кількості живих плодів. Експериментально доведено модифікуючий вплив цитратів мікроелементів на ембріотоксичні властивості кадмію [8, 12, 13]. Дослідники експериментально довели, що нутрієнтні втручання (зокрема залізо) можуть бути перспективним способом зменшення рівня інтоксикації кадмієм. Робота підкреслює важливість балансу мікроелементів у харчуванні та їхнього впливу на токсикологічні процеси [8]. Дослідниками-морфологами Дніпровського державного медичного університету проводилось також попередні дослідження з виявлення потенційних біоантагоністичних характеристик сукцинатів на тлі кадмієвої інтоксикації вагітних самиць, проте доза кадмію була менша. Вже в цих експериментах комбіноване введення хлориду кадмію із сукцинатами цинку або міді сприяло зниженню всіх показників ембріотоксичності хлориду кадмію та покращенню репродуктивних показників. Досліджувались також показники доімплантаційної, післяімплантаційної та загальної ембріональної смертності [14, 15], але в цих дослідженнях не вивчали захисні біопротекторні властивості сукцинату заліза, а доза кадмію була менша на третину.

ВИСНОВКИ

1. Пренатальний ізольований вплив хлориду кадмію в дозі 3 мг/кг на вагітних самиць викликає стійкий і статистично значущий ембріотоксичний ефект упродовж усього періоду гестації, що проявляється як достовірним зниженням порівняно з контролем ($p<0,05$) кількості живих плодів (8,75±0,27), тоді як у контрольній групі цей показник становив 12,63±0,19, так і затримкою їхнього соматичного росту.
2. Щоденне введення хлориду кадмію в досліджуваній дозі викликає глибокі ембріотоксичні зміни, які маніфестують уже на ранніх етапах. На 13-ту добу ембріогенезу фіксується стрімке зростання загальної ембріональної смертності за рахунок активізації процесів резорбції та високопрезентативне зниження кількості живих ембріонів відносно контролю. Наприкінці гестаційного періоду (20-та доба) токсичний пресинг кадмію досягає максимуму: кількість живих плодів критично зменшується, а показник загальної ембріональної смертності зростає і в 10,7 раза перевищує рівень контрольної групи.
3. На ранніх стадіях ембріогенезу сукцинат цинку і сукцинат заліза виявляють виражений та статистично значущий протективний ефект, ефективно нівелюючи ембріолетальний вплив кадмію при їх одночасному надходженні в організм. При цьому на 13-ту добу сукцинат заліза демонструє дещо потужніший первинний антагоністичний потенціал порівняно із сукцинатом цинку, забезпечуючи вірогідне зростання кількості живих ембріонів та ефективне зниження показника загальної ембріональної смертності в бік до контрольних значень. Різниця між показниками загальної ембріональної смертності в групах заліза та цинку на цьому терміні є статистично незначущою.
4. Наприкінці ембріонального розвитку (20-та доба) вектор максимальної захисної ефективності зміщується в бік сукцинату цинку. Хоча обидва препарати вірогідно знижують загальну ембріональну смертність (ЗЕС) порівняно з ізольованою токсикацією, а різниця між їхніми середніми показниками залишається недостовірною, саме за умов застосування сукцинату цинку зафіксовано найнижчий рівень загальної ембріональної смертності серед усіх експериментальних груп і найбільше наближення до норми. Це підтверджується

На умовах ліцензії CC BY 4.0

максимальним рівнем статистичної значущості відновлення кількості живих плодів.

5. Сукцинат заліза та сукцинат цинку є потенційними високоефективними засобами корекції кадмієвої ембріотоксичності в експерименті на щурах. Їхня дія має пролонгований характер і має відмінності, залежні від стадії ембріогенезу: залізо виявляє сильніший захисний ефект на етапі раннього органогенезу, тоді як цинк забезпечує максимальну виживаність плодів другої половини вагітності.

Внески авторів:

Нефьодова О.О. – концептуалізація, ведення, нагляд, методологія, адміністрування проєкту;

Шевченко І.В. – проведення дослідження, курація даних, формальний аналіз, написання: рецензування та редагування.

Фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Kolosova II, Shatorna VF. Toxicity of cadmium salts on indicators of embryogenesis of rats. Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2022;13(4):330-8.
doi: https://doi.org/10.15421/022243

2. Ma R, Wang X, Zhuang H, Chen Y, Zhu P, Shao S, et al. Joint impacts of cadmium exposure and anxiety on in vitro fertilization outcomes: a couple-based cohort study. Environ Res. 2026;301:124506.
doi: https://doi.org/10.1016/j.envres.2026.124506

3. Shatorna VF, Lomyha LL. Changes in embryotoxicity indicators of cadmium chloride in a chronic experiment in rats. Bulletin of problems biology and medicine. 2023;2(169):397-401.
doi: https://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-2-169-397-401

4. Ebokaiwe AP, Ezedom T, Denis-Eboh U, Odeghe OB, Obimma JN, Olasehinde O. Redox Perturbation in cadmium-mediated hypothalamic, pituitary, and testicular impairment and protective effects of zinc in rats is accompanied by modulation of tryptophan catabolism enzyme/protein. Mol Neurobiol. 2026 Jan 25;63(1):394.
doi: https://doi.org/10.1007/s12035-026-05689-z

5. Yu HT, Zhen J, Leng JY, Cai L, Ji HL, Keller BB. Zinc as a countermeasure for cadmium toxicity. Acta Pharmacol Sin. 2021;42(3):340-6.
doi: https://doi.org/10.1038/s41401-020-0396-4

6. Mikolić A, Schönwald N, Piasek M. Cadmium, iron and zinc interaction and hematological parameters in rat dams and their offspring. J Trace Elem Med Biol. 2016 Dec;38:108-16.
doi: https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.08.008

7. Rudenko KM. [Reduction of the degree of embryotoxicity of cadmium chloride under combined administration with copper succinates in an experiment on rats]. Visnyk Problem Biolohiyi i Medytsyny. 2020;4(158):69-73. Ukrainian.
doi: https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-4-158-69-73

8. Brzóska MM, Rogalska J. Protective effect of zinc supplementation against cadmium-induced oxidative stress and the RANK/RANKL/OPG system imbalance in the bone tissue of rats. Toxicol Appl Pharmacol. 2013 Oct 1;272(1):208-20.
doi: https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.05.016

9. Alkharashi NAO, Periasamy VS, Athinarayanan J, Alshatwi AA. Cadmium triggers mitochondrial oxidative stress in human peripheral blood lymphocytes and monocytes: Analysis using in vitro and system toxicology approaches. J Trace Elem Med Biol. 2017;42:117-28.
doi: https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.04.014

10. OECD. Prenatal Development Toxicity Study. OECD Guideline for the Testing of Chemicals No. 414. Paris: OECD Publishing; 2018.
doi: https://doi.org/10.1787/9789264070820-en

11. Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, editors. Handbook on the Toxicology of Metals. 4th ed. Amsterdam: Academic Press; 2015.

12. Lee JK, Yu Y, DeLellis RR, Ebea P, Zhu S, Theophilus R, et al. Establishing dietary iron requirements for mouse and rat models of hereditary hemochromatosis. FASEB J. 2022;36(Suppl 1):R2602.
doi: https://doi.org/10.1096/fasebj.2022.36.S1.R2602

13. Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The effects of cadmium toxicity. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(11):3782.
doi: https://doi.org/10.3390/ijerph17113782

14. Nefodova OO, Bilyshko DV. [Experimental determination of the effect of cadmium chloride when administered alone and in combination with selenium citrate on the indicators of rat embryogenesis]. Visnyk Problem Biolohii i Medytsyny. 2018;3(145):301-5. Ukrainian.
doi: https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-3-145-301-305

15. Costa MCV, Kmecick M, Kolodziejski SC, Vieira da Costa CR, Vargas JE, Ortolani-Machado CF. Morphological and cellular effects of lead, cadmium, and perfluorooctanoic acid on Gallus gallus embryonic development: insights into cephalic region vulnerabilities. Environ Pollut. 2025;380:126543.
doi: https://doi.org/10.1016/j.envpol.2025.126543

16. Hruzieva TS, Lekhan VM, Ohniev VA, Halienko LI, Kriachkova LV, Palamar BI, et al. Biostatistics. Vinnytsia: Nova knyha; 2020. 384 p.

Стаття надійшла до редакції 14.06.2026;
затверджена до публікації 09.09.2026