

A number of experimental studies and clinical analyzes have shown that, together with a specific effect on the kidneys of each of the factors studied, their common pathogenetic mechanisms are present in their effects. Most likely, the same histogenetic changes will also occur in the embryo when the mother is primed with cadmium or other heavy metals. But we have not found any data on the effect of cadmium salts on the development of the kidney in embryogenesis in accessible scientific literature.

The identification of the mechanism of the effect of cadmium compounds on the development of organs and tissues in the process of ontogeny and the spectrum of the formation of possible developmental defects is of a multi-stage nature and the development of experimental models of influence on embryogenesis is one of the central tasks of modern embryology and medicine.

Thus, the analysis of data from literature sources and previous studies at the Department of Clinical Anatomy, Anatomy and Operative Surgery allows us to single out the following conclusions: According to the presented results of scientific experimental and clinical studies, the problem of the effect of heavy metals on the parenchymal organs is poorly researched and relevant.

Scientific evidence on the effect of heavy metals on the general course of embryogenesis and organogenesis is extremely inadequate, and the results of research are illusory and contradictory and do not concern the influence of cadmium on the development of the kidneys.

Investigation of the influence of cadmium and lead on embryogenesis should be carried out taking into account the dose-dependent effect, duration, mode of administration. The morphofunctional state of organs and systems of organs after the birth of embryos (the postnatal period) in the conditions of cessation of the influence of the negative factor remain untouched.

Key words: cadmium, lead, kidney, embryo, embryogenesis.

Рецензент – проф. Проніна О. М.

Стаття надійшла 26.02.2018 року

DOI 10.29254/2077-4214-2018-1-2-143-27-30

УДК 616.36-008:546.48:591.3

Нефьодова О. О., Білишко Д. В.

ВПЛИВ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро)

elenanefedova1803@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана згідно теми кафедральної наукової роботи «Морфофункціональний стан органів і тканин експериментальних тварин та людини в онтогенезі в нормі та під впливом зовнішніх і внутрішніх чинників», № державної реєстрації 0117U003181.

Вступ. Зміна стану навколишнього середовища в промислово розвинених країнах спонукає проводити інтенсивне вивчення впливу екологічних факторів на біологічні об'єкти. Зростання урбанізації неминуче призводить до ускладнення екологічної обстановки в містах, на площах, зайнятих промисловими підприємствами, транспортними магістралями, а також на прилеглих до них територіях. Екологічне неблагополуччя більшості країн Світу на сьогоднішній день є одним із провідних чинників та фактором ризику для здоров'я [1,2,3,4].

Серед найбільш небезпечних техногенних забрудників довкілля пріоритетне положення займають важкі метали, в першу чергу – свинець, кадмій, ртуть [5,6,7]. Тому особливий інтерес для сучасної медичної науки представляє вивчення функціональних можливостей захисних систем, що попереджують надходження в організм ксенобіотиків або сприяють їх дезактивації [8,9,10,11]. Тривалий контакт з токсиками, навіть на рівні порогових та підпорогових значень, призводить до порушення функціонування як дорослого організму так і призводить до формування внутрішньоутробних дизадаптивних процесів.

Сполуки кадмію на сьогодні є часткою важких металів, що знаходяться в біологічних системах та формують екологічну кризу планети, з найбільшим ризиком отруєння кадмієм пов'язана діяльність працівників металургічної промисловості та у виробництві акумуляторів. Кадмій як забруднювач навколишнього середовища і класичний токсикант продовжує залишатися в центрі уваги не тільки екологів, токсикологів і гігієністів, але також патологів і клініцистів, що представляють різні галузі медицини [12,13,14].

За даними літератури експериментально визначено токсичні та терапевтичні дози деяких речовин, але на сьогоднішній день невивченими залишаються дози, що є шкідливими для ембріонів, а також невиявленими є спектр вад розвитку, що виникають під дією того чи іншого ксенобіотика [3,15,16]. Актуальною задачею є визначення морфологічних змін, що виникають в організмі під дією сполук кадмію як в пренатальному так і в постнатальному онтогенезі. Виявити спектр порушень при впливі солей кадмію у різних дозах на морфологічну структуру паренхіма-

тозних органів тварин та на загальний хід ембріогенезу – задача на сьогодні малодосліджена.

Кадмій при потраплянні в організм володіє високою міграційною швидкістю, біохімічною активністю, характеризується політропною токсичною дією і здатністю накопичуватись в органах і тканинах [17,18]. Дані стосовно морфологічних змін та біохімічних механізмів, які лежать в основі розвитку кадмієвої інтоксикації, є роздільними і недостатніми, що не дозволяє створити сучасної концепції механізмів впливу цього важкого металу.

Мета дослідження. Проаналізувати наукові літературні дані, що стосуються морфогенетичних змін печінки в пренатальному та постнатальному онтогенезі під впливом сполук кадмію.

Ультрамікроелемент кадмій необхідний живому організму в мінімальних кількостях, біологічна роль його до кінця не з'ясована. Більш відома негативна функція цього важкого металу, кадмій та його сполуки відносяться до 1 класу небезпеки.

Механізм токсичного впливу кадмію на організм пов'язаний з утворенням білків металотіонеїнів та взаємодія з багатьма іншими мікроелементами: нестача кальцію і міді значно збільшує всмоктування і акумуляцію важкого металу в організмі людини, при достатньому надходженні цинку і селену депонування кадмію внутрішніми органами різко зменшується. Залізо також є антагоністом кадмію. Відомо, що кадмій при потраплянні в організм порушує метаболізм білків, обмежує засвоєння заліза, збільшує видалення кальцію [6,7,10]. Такий вплив обумовлено здатністю кадмію до витіснення цинку і міді із з'єднань з металотіонеїном – білком, що містить 30% цистеїну, з групами -SH якого кадмій утворює дуже стійкі сполуки. Різниця міцності гідрат-іонів, а також сильна схожість з сіркою викликає той факт, що кадмій поєднується з групами -SH ензимів сильніше, ніж цинк. Кадмій в організмі людини піддається біоаккумуляції з періодом напіврозпаду, який триває 20-30 років (за іншими даними – 40 років). Звідси випливає також обмеження вмісту кадмію в раціоні – згідно ВООЗ цей зміст не повинен перевищувати 0,4 – 0,5 мг. Кадмій накопичується в печінці та нирках, виводиться дуже повільно, роками. Основний шлях виведення кадмію – з калом і сечею [12,15].

Українськими дослідниками проведені експериментальні дослідження, на щурах, що були уражені хлоридом кадмію в умовах одноразового (12 мг/кг маси тіла) та багаторазового (1,2 мг/кг протягом 10-ти днів) введення токсиканта (що відповідає 1/5 ЛД₅₀ та 1/50 ЛД₅₀) виявили морфологічні зміни в печінці та еритроцитах дослідних тварин [16,17]. Аналіз наукових даних щодо механізму впливу сполук кадмію на внутрішні органи показав, що в ранньому періоді кадмієвої інтоксикації загальна структура печінкових часточок не порушувалась, гепатоцити печінкових балок у стані набряку, їх ядра мають різні розміри. З тривалістю інтоксикації глибина дистрофічних процесів у гепатоцитах зростала, спостерігалась дисконкомплексация печінкових пластин [18,19]. Дистрофічні зміни в гепатоцитах, що розвивались в

ході адаптаційно-компенсаторних процесів, поступово переростали в деструктивні порушення, що проявлялися змінами структури мітохондрій, активацією лізосом, утворенням ділянок парціального некрозу.

На ультрамікроскопічному рівні в тканинах печінки за умов інтоксикації кадмієм дослідники спостерігали деформацію ядер гепатоцитів, контури яких були звивистими, в нуклеоплазмі визначався різкий перерозподіл хроматину. Серед елементів гранулярної ендоплазматичної сітки превалювали розширені цистерни і канали, на їх мембранах зменшувалась кількість рибосом, спостерігалась трансформація гранулярної ендоплазматичної сітки в агранулярну. Апарат Гольджі представлений пухирцями, вміст яких середньої електронної щільності [20]. Більша частина мітохондрій гепатоцитів мала просвітлений матрикс, зруйновані кристи, в цитоплазмі виникала значна кількість вакуолей різної величини, між якими розміщені вільні рибосоми і полісоми. Ультраструктурні дослідження гепатоцитів у пізньому періоді кадмієвої інтоксикації вказують на деструкцію мембранних структур гепатоцитів, зокрема, ГЕС, апарату Гольджі, структурних компонентів ядра і мітохондрій [20]. Отже, вплив іонів кадмію полягав не тільки в метаболічних зсувах в еритроцитах і плазмі крові, але й характеризувався суттєвими структурними змінами в тканинах печінки.

Дані результати висвітлюють механізм впливу сполук кадмію на стан органів та систем органів дорослих дослідних тварин. Проте тематиці впливу різних доз важких металів на розвиток печінки впродовж ембріогенезу присвячено вкрай мало дослідницьких робіт [21]. Фетальна печінка привертає велику увагу дослідників, адже у внутрішньоутробний період вона виконує синтетичну та гемопоетичну функції [21]. Тобто у пренатальному періоді онтогенезу в ній паралельно відбуваються два гістогенетичні процеси. З одного боку, формується власне печінкова тканина, а з іншого – спостерігаються тяжі та осередки гемопоетичних клітин, які можуть давати початок всім росткам кровотворення. Ключову роль у регуляції цих процесів відіграє гетерогенна за клітинним складом строма зародкової печінки, яка забезпечує специфічне мікрооточення задля росту, дозрівання та диференціювання кровотворних і печінкових стовбурових клітин. Наприкінці четвертого тижня ембріогенезу людини (у білого щура – 13 діб) печінка стає центром кровотворення, а невдовзі – найбільшим внутрішнім органом (у зародків людини – 5-8 тижнів, у щурів – 14-16 діб). Не дивлячись на те, що жовчний міхур ніколи не розвивається у щурів, схожість окремих печінкових структур людини та цих тварин, особливо наприкінці ембріогенезу, робить останніх доброю експериментальною моделлю для вивчення нормального та аномального розвитку печінки [14].

Висновок. Протягом останніх десятиріч в умовах посилення негативного впливу екологічного оточення, посилення стресових факторів на організм людини суттєво виріс інтерес спеціалістів практично всіх підрозділів медицини до адаптаційних можливостей

дорослого організму і ембріона та проблем виникнення вад розвитку у відповідь на дію сполук важких металів. Важливим аспектом новітніх наукових розробок також є пошук нових біоантогоністів сполукам кадмію та інших важких металів.

Перспективи подальших досліджень. Безпосереднє спостереження за формуванням порушень

розвитку у людини неможливо, тому за допомогою індукованих експериментальних моделей стає можливим аналіз морфогенетичних змін протягом ембріогенезу. У зв'язку з вищевикладеним вивчення впливу солей кадмію на ембріогенез та розвиток печінки є нагальним та актуальним.

Література

1. Avtsyn AP, Zhavoronkov AA, Rish MA, Strochkova LS. Mikroelementozy cheloveka: etiologiya, klassifikatsiya, organopatologiya. M.: Meditsina; 1991. 496 s. [in Russian].
2. Bol'shoy DV, Pykhteyeva YeG, Shafran LM. Tyazhlyye metally – izvechnaya problema toksikologii. Zdorov'ye i okruzhayushchaya sreda: Sbornik nauchnykh trudov k 75-letiyu NII sanitarii i gigiyeny. 2002; Minsk. s. 116-21. [in Russian].
3. Shatornaya VF, Linnik VA, Kaplunenko VG. Morfologicheskoye issledovaniye vliyaniya nekotorykh mikroelementov na reproduktivnyuyu sistemu i embriogenez. Mikroelementy v meditsine. 2014 Sept 11;15(3):34-9. [in Russian].
4. Neyko ÊM, Gubs'kiy YuF, Yerstenyuk GM. Íntoksikatsiya kadmíem: toksikokinetika í mekhanízim bíotsidnykh yefektív. Zhurn. AMN Ukraíni. 2003 Jun;9(2):250-61. [in Ukrainian].
5. Skal'nyy AV, Rudakov IA. Bioelementy v meditsine. M.: Izdatel'skiy dom «ONIKS 21 vek»; 2004. 110 s. [in Russian].
6. Trakhtenberg IM, Kolesnikov SV, Lukovenko VP. Tyazhlyye metally vo vneshney srede. Sovremennyye gigiyenicheskiye i toksikologicheskyye aspekty. Minsk; 1994. 123 s. [in Russian].
7. Shatorna VF. Yeksperimental'ne doslidzhennya yembríotoksichnosti atsetatu svintsyu ta nanozolota. Vísnik problem bíologíi í meditsini. 2013 Jun 12;2(2):154-9. [in Ukrainian].
8. Yerstenyuk GM. Aktivnist' deyakikh metalofermentív pri kadmíevíy íntoksikatsíi. Naukoví zapiski TDPU. Seríya Bíologíya. 2003 Sept 11;3(4):88-91. [in Ukrainian].
9. Shatorna VF. Modelyuyuchiy vpliv atsetatu svintsyu ta yogo kombinatsíi z nanozolotom na yembríogenez shchura. Vísnik lugans'kogo natsional'nogo uníversitetu ímení Tarasa Shevchenka. 2013 Jun 23;19(278):107-13. [in Ukrainian].
10. Shafran LM, Bol'shoy DV, Pykhteyeva YeG, Timofeyeva SV. Rol' metallotioneinov v biomonitoringe zagryazneniya okruzhayushchey sredy tyazhlyimi metallami. "Gigiyena naselennykh mest". Kiev; 2000; 37. s. 190-3. [in Russian].
11. Shevchuk YuD, Shevchuk SM, Sviderko BD. Do pitannya yekologíchnoy situatsíi pri tekhnogennomu navantazhení v umovakh L'vív's'koí oblasti. Vísnik agrarnoy nauki. 2001 Octob 7: 112-4. [in Ukrainian].
12. Shkumbatyuk OY, Shkumbatyuk RS, Lozovits'ka TM, Zubik SV. Yekotoksichniy trivaliy vpliv kadmíyu na gematologíchní pokazniki u shchuriv. Naukoviy vísnik LNUVMBT ímení S.Z. Ghits'kogo. 2010;12(3):201-5. [in Ukrainian].
13. Yerstenyuk GM. Kisnevotransportna funktsiya kroví za umov íntoksikatsíi kadmíem. Vísnik L'vív's'kogo uníversitetu. Seríya: Bíologíya. 2004;(37):72-6. [in Ukrainian].
14. Garets' VÍ, Bel's'ka YuO, Shatorna VF. Morfologíchniy stan fetal'noí pechínki píd vplivom tsitratív sríbla ta zolota na tlí svintsevoí íntoksikatsíi. Medichní perspektivi. 2016;21(2):9-13. [in Ukrainian].
15. Foulkes EC. Metallothionein and glutathione as determinants of cellular retention and extrusion of Cd and Hg. Life Sci. 1993;(52):1617-20.
16. Dyel'tsova OI, Erstenyuk HM, Nazaruk RM, Hryshchuk MI. Histostrukturni zminy deyakvykh vnutrishnykh orhaniv za umov kadmíyevoyi íntoksikatsiyi. Halyts'kyy líkars'kyy visnyk. 2001;8(2):31-3. [in Ukrainian].
17. Dyel'tsova OI, Hryshchuk MI, Erstenyuk HM, Nazaruk RM. Dynamika morfostrukturnykh zmin orhaniv shlunkovo-kyshkovoho traktu za umov vplyvu toksykantív-zabrudnyuvachiv dovkillya. Naukoví pratsi 3 Natsional'noho Konhresu anatomiv, histolohiv, embriolohiv i topografoanatomiv Ukrayiny. Kyiv; 2002. s. 97-8. [in Ukrainian].
18. Erstenyuk HM, Dyel'tsova OI. Morfolohiya pechínky pry kadmíyevíy íntoksikatsiyi ta korektsiyi unitiolom. Visnyk morfolohiyi. 2004 Jan 16;1:74-6. [in Ukrainian].
19. Erstenyuk HM. Stan lihandnykh form hemoglobínu shchuriv za umov kadmíyevoyi íntoksikatsiyi. Med. khimiya. 2004 Jun 12;6(3):101-3. [in Ukrainian].
20. Erstenyuk HM, Shutka BV. Ul'tramikroskopichne doslidzhennya pechínky za umov korektsiyi kadmíyevoyi íntoksikatsiyi selenom. Visnyk problem biolohiyi í medytsyny. 2004 Jan 4; 80-4. [in Ukrainian].
21. Payushyna OV, Domaratskaya EY, Starostyn VY. Kletochnyy sostav y rehulyatornye funktsyy stromy zarodyshevoy pecheny. Tsytolohyya. 2012 Jan 4;369-80. [in Russian].

ВПЛИВ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Нефьодова О. О., Билишко Д. В.

Резюме. Серед найбільш небезпечних техногенних забрудників довкілля пріоритетне положення займають важкі метали, в першу чергу – свинець, кадмій, ртуть. Протягом останніх десятиріч в умовах посилення негативного впливу екологічного оточення суттєво виріс інтерес спеціалістів практично всіх підрозділів медицини до адаптаційних можливостей дорослого організму і ембріона та проблем виникнення можливих вад розвитку у відповідь на дію сполук важких металів. Важливим аспектом новітніх наукових розробок є пошук нових біоантогоністів сполукам кадмію та інших важких металів. Безпосереднє спостереження за формуванням порушень розвитку у людини неможливо, тому за допомогою індукованих експериментальних моделей стає можливим аналіз морфогенетичних змін протягом ембріогенезу. У зв'язку з вищевикладеним вивчення впливу солей кадмію на ембріогенез та розвиток печінки є актуальним.

Ключові слова: кадмій, важкі метали, ембріогенез, печінка, експеримент.

ВЛИЯНИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Нефедова Е. А., Бильшко Д. В.

Резюме. Среди наиболее опасных техногенных загрязнителей окружающей среды приоритетное положение занимают тяжелые металлы, в первую очередь – свинец, кадмий, ртуть. В течение последних десятилетий в условиях усиления негативного влияния экологического окружения существенно вырос интерес специалистов практически всех подразделений медицины к адапционным возможностям взрослого организма и эмбриона и проблем возникновения возможных пороков развития в ответ на действие соединений тяжелых металлов. Важным аспектом новейших научных разработок является поиск новых биоантогонистов соединениям кадмия и других тяжелых металлов. Непосредственное наблюдение за формированием нарушений развития у человека невозможно, поэтому с помощью индуцированных экспериментальных моделей становится возможным анализ морфогенетических изменений в течение эмбриогенеза. В связи с вышеизложенным изучение влияния солей кадмия на эмбриогенез и развитие печени является актуальным.

Ключевые слова: кадмий, тяжелые металлы, эмбриогенез, печень, эксперимент.

INFLUENCE OF HEAVY METALS ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE LIVER (REVIEW OF LITERATURE)

Nefodova O. O., Bilyshko D. V.

Abstract. For industrial areas, the problem of contamination by heavy metals, which dangerously affects the human organism, changing its properties and functions, is especially relevant. The change in the environment in industrialized countries prompts an intensive study of the impact of environmental factors on biological objects. Among the most dangerous technogenic pollutants of the environment, heavy metals occupy a priority position, in the first place – lead, cadmium, mercury. Over the past decades, in the context of increasing the negative impact of the environmental environment, the interest of specialists from practically all medical units to the adaptive capacity of the adult organism and the embryo and the problems of possible defects of development in response to the action of heavy metal compounds has increased significantly. Cadmium compounds today are a fraction of heavy metals that are in biological systems and form the ecological crisis of the planet, with the greatest risk of cadmium poisoning associated with the activities of workers in the metallurgical industry and in the manufacture of accumulators. Cadmium as a pollutant of the environment and classical toxicant continues to remain at the center of attention not only ecologists, toxicologists and hygienists, but also pathologists and clinicians representing various branches of medicine. According to the literature, toxic and therapeutic doses of some substances have been experimentally determined, but to date, unexplored doses remain harmful to embryos, as well as the unspecified are the range of developmental defects that arise under the influence of one or another xenobiotic. An urgent task is to determine the morphological changes that occur in the body under the action of cadmium compounds in both prenatal and postnatal ontogenesis.

To reveal the spectrum of violations under the influence of cadmium salts in different doses on the morphological structure of parenchymal organs of animals and on the general course of embryogenesis is a problem that is currently under investigation. Cadmium, when it enters the organism, has a high migration rate, biochemical activity, is characterized by a polytropic toxic effect and the ability to cumulate in organs and tissues. Data on morphological changes and biochemical mechanisms underlying the development of cadmium intoxication are fragmented and inadequate, which does not allow to create a modern concept of mechanisms of influence of this heavy metal.

The purpose of the study was to analyze scientific literature on morphogenetic changes in the liver in the prenatal and postnatal ontogenesis under the influence of cadmium compounds.

The mechanism of toxic effects of cadmium to the organism is associated with the formation of metalotinine proteins and the interaction with other trace elements.

The analysis of scientific data on the influence of cadmium on the histological structure of the liver showed that in the early period of cadmium intoxication the general structure of the liver lobules was not disturbed, hepatocytes of the liver parts in the state of edema, their nuclei have different sizes.

With the duration of intoxication, the depth of the dystrophic processes in hepatocytes increased, there was a disconnection of the liver plates. Dystrophic changes in hepatocytes developed during adaptive-compensatory processes gradually developed into destructive disturbances, manifested by changes in the structure of mitochondria, activation of lysosomes, and the formation of partial necrosis regions.

At the ultramicroscopic level in liver tissues under conditions of cadmium intoxication, deformation of nuclei of hepatocytes whose contours were vorticular was observed, a sharp redistribution of chromatin was observed in the nucleoplasm. But the effects of different doses of cadmium on the embryonic liver remain unexplored.

It is not possible to directly monitor the formation of human developmental disorders, therefore, with the help of induced experimental models it becomes possible to analyze morphogenetic changes during embryogenesis.

In connection with the above, the study of the effects of cadmium salts on embryogenesis and liver development is relevant.

Key words: cadmium, heavy metals, embryogenesis, liver, experiment.

*Рецензент – проф. Білаш С. М.
Стаття надійшла 23.02.2018 року*