

М. Є. БЕРЕЗНЯКОВА, Л. О. ПЕРЕХОДА, Н. Л. БЕРЕЗНЯКОВА, Л. В. КАРАБУТ

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Вплив свинцевої інтоксикації на морфологічний стан системи плацента-плід у щурів в експерименті

Актуальність. У наступний час одним з актуальних питань проведення аналізу забруднення навколишнього середовища є наявність сполук свинцю, який чинить токсичний вплив на функціональні системи організму людини. Згідно з даними літератури сполуки свинцю, перш за все, викликають морфофункціональні зміни плаценти у вагітних жінок, що призводить до різних порушень фізіологічного розвитку плода. Тому дослідження екзогенної дії свинцю на репродуктивну систему організму є актуальним і своєчасним аспектом у прогнозуванні і попередженні його можливого впливу на вагітність і фізіологічний розвиток новонародженого.

Мета роботи. Дослідження впливу свинцю на морфологічні зміни гемато-плацентарного обміну у щурів, морфологічні порушення тканин печінки і нирок у ранньому постнатальному онтогенезі.

Матеріали та методи. Експериментальне дослідження проведено на 30 щурах самиць вагою 200-250 г і 70 щурятах на 2, 17, 30, 40 добу постнатального розвитку. Першу групу щурів склали 10 самиць з фізіологічною вагітністю. Другу групу склали 20 самиць, які отримували щоденно перорально оцтовокислий свинець у дозі 50 мг/кг маси тіла.

Результати та їх обговорення. При проведенні експериментальних досліджень електронно-мікроскопічні результати показали, що щоденне введення оцтовокислого свинцю призводило до порушення компенсаторних механізмів гемато-енцефалічного бар'єру. При проведенні досліджень у новонароджених щурят, отриманих від фізіологічно здорової вагітності, у тканинах печінки відбувалася перебудова ембріональної структури, тобто спостерігалася відсутність долькової і балочної структур, багатьох клітинних мітозів у ядрах гепатоцитів. У всіх досліджуваних групах виявлено порушення кровообігу, яке проявлялося у вигляді повнокрів'я внутрішньодолькових капілярів, портальних і центральних вен. Спостерігався гемоліз еритроцитів та ланки вираженої лімфоцитарної інльтрації сполучно-тканинних портальних трактів.

Висновки. За результатами дослідження встановлено, що введення вагітним щурам оцтовокислого свинцю у дозі 50 мг/кг на добу призводить до дистрофічних та дисциркуляторних порушень з боку печінки і нирок в їх потомстві у постнатальному онтогенезі, що є наслідком свинцевого токсикологічного отруєння.

Ключові слова: свинцева інтоксикація; токсикологія; морфологія; плацента-плідна система

M. Berezniakova, L. Perekhoda, N. Bereznyakova, L. Karabut

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

Influence of lead intoxication on morphological state of placenta-fertility system in rats in experiment

Topicality. Currently, one of the urgent issues of the analysis of environmental pollution is the presence of lead compounds with toxic effect on the functional systems of the human body. Regarding the literature data, lead compounds cause morphofunctional changes primarily in pregnant women's placenta, lead to various disorders in physiological development of the fetus. Therefore, studies of exogenous effect of lead on the reproductive system of the body is a relevant and timely aspect in predicting and preventing its possible effect on pregnancy and the physiological development of the newborn.

Aim. To study the effect of lead to morphological changes in the hematoplacental barrier of rats, morphological disorders of liver and kidney tissues in early postnatal ontogenesis.

Materials and methods. An experimental study has been conducted on 30 female rats of weight 200-250 g and 70 rats on the 2-d, 17th, 30th, 40th day of postnatal development. The first group of rats included 10 females with physiological pregnancy. The second group consisted of 20 females who received daily oral lead acetic acid at a dose of 50 mg/kg body weight.

Results and discussion. The electron microscopic results of experimental studies showed a violation of the compensatory mechanisms of the blood-brain barrier after daily gain of lead acetic acid. Newborn rats obtained by a physiologically healthy pregnancy have in the liver tissues was observed a rearrangement of the embryonic structure, the absence of a lobular and beam structure, a large number of cellular mitoses in the nuclei of hepatocytes. In all the study groups revealed circulatory disorders which manifested in the form of plethora of capillaries, portal and central veins. Erythrocyte hemolysis and areas of marked lymphohistiocytic infiltration of the connective tissue portal tracts were observed.

Conclusions. According to the results of the study, it has been found the introduction of lead acetic acid at a dose of 50 mg/kg per day to pregnant rats adduced to dystrophic and discirculatory disorders in liver and kidneys of their offspring in postnatal ontogenesis, proved the consequence of lead toxicological poisoning.

Key words: lead intoxication; toxicology; morphology; placental-fetal system

М. Е. Березнякова, Л. А. Перехода, Н. Л. Березнякова, Л. В. Карабут

Національний фармацевтичний університет Міністерства здравоохоронення України

Влияние свинцовой интоксикации на морфологическое состояние системы плацента-плод у крыс в эксперименте

Актуальность. В настоящее время одним из актуальных вопросов проведения анализа загрязнения окружающей среды является наличие соединений свинца, который осуществляет токсическое воздействие на функциональные системы организма человека. Данные литературы свидетельствуют, что соединения свинца прежде всего вызывают морфофункциональные изменения плаценты у беременных женщин, что приводит к различным нарушениям физиологического развития плода. Поэтому исследования экзогенного действия свинца на репродуктивную систему организма является актуальным и своевременным аспектом в прогнозировании и предупреждении его возможного влияния на беременность и физиологическое развитие новорожденного.

Цель работы. Исследование влияния свинца на морфологические изменения гемато-плацентарного барьера крыс, морфологические нарушения тканей печени и почек в раннем постнатальном онтогенезе.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проведено на 30 крысах самках весом 200-250 г и 70 крысятах на 2, 17, 30, 40 сутки постнатального развития. Первую группу крыс составляли 10 самок с физиологической беременностью. Вторую группу составляли 20 самок, получавших ежедневно перорально уксуснокислый свинец в дозе 50 мг/кг массы тела.

Результаты и их обсуждение. При проведении экспериментальных исследований электронно-микроскопические результаты показали, что ежедневное введение уксуснокислого свинца приводило к нарушению компенсаторных механизмов ГЭБ у новорожденных крысят, полученных от физиологически здоровой беременности, а в тканях печени наблюдалась перестройка эмбриональной структуры, отсутствие дольковой и балочной структуры, большое количество клеточных митозов в ядрах гепатоцитов. Во всех исследуемых группах выявлены нарушения кровообращения, которое проявлялось в виде полнокровия капилляров, портальных и центральных вен. Наблюдался гемолиз эритроцитов и участки выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрации соединительно-тканевых порталных трактов.

Выводы. По результатам исследования установлено, что введение беременным крысам уксуснокислого свинца в дозе 50 мг/кг в сутки приводит к дистрофическим и дисциркуляторным нарушениям печени и почек их потомства в постнатальном онтогенезе, которые являются следствием свинцового токсикологического отравления.

Ключевые слова: свинцовая интоксикация; токсикология; морфология; плацента-плодная система

ВСТУП

У наступний час одним з актуальних питань проведення аналізу забруднення навколишнього середовища є наявність сполук свинцю, що чинять токсичний вплив на функціональні системи організму людини [1]. Треба відмітити, що згідно з даними літератури сполуки свинцю, перш за все, викликають морфофункціональні зміни плаценти у вагітних жінок, що призводить до різних порушень фізіологічного розвитку плода [2].

Для високої концентрації свинцю під час вагітності викликає викидні, мертвонародження, передчасні пологи, низьку вагу при народженні та аномалії різних органів і систем плода [3]. Тому дослідження екзогенної дії свинцю на репродуктивну систему організму є актуальним і своєчасним аспектом у прогнозуванні і попередженні його можливого впливу на вагітність і фізіологічний розвиток новонародженого.

Метою даної роботи є дослідження впливу свинцю на морфологічні зміни гемато-плацентарного обміну щурів, морфологічні порушення тканин печінки і нирок у ранньому постнатальному онтогенезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальне дослідження проведено на 30 щурах самицях вагою 200-250 г і 70 щурятах на 2, 17, 30, 4 добу постнатального розвитку. Першу групу щурів склали 10 самиць з фізіологічною вагітністю.

Другу групу склали 20 самиць, які отримували щоденно перорально оцтовокислий свинець у дозі 50 мг/кг маси тіла [4, 5].

При проведенні електронної мікроскопії (EM-125) тканини плаценти фіксували розчином глутаральдегіду у фосфатному буфері. Зрізи тканин печінки, нирок готували товщиною 5 мкм та фарбували гематоксиліном для мікроскопічного дослідження [6, 7].

Експериментальні дослідження проведені відповідно до Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах (Страсбург, 22.09.2010) та ухвалені комісією з біоетики Національного фармацевтичного університету.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартних статистичних програм «MS Excel XP» із застосуванням t-критерію Стьюдента [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні експериментальних досліджень електронно-мікроскопічні результати показали, що щоденне введення оцтовокислого свинцю приводило до зриву компенсаторних механізмів гемато-енцефалічного бар'єру, а саме при мікроскопії виявлено потоншення синцитіотрофобласту, вакуалізацію цитоплазматичного матриксу клітин, порушення будови мітохондрій [9]. На тлі набряку і деструкції трофобластичних структур тканин плаценти відмічалась наявність областей з осміофільними новоутвореннями.

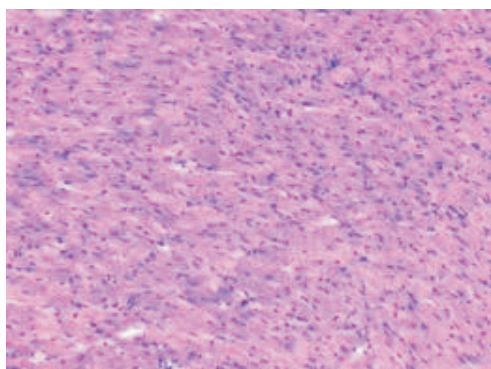


Рис. 1. Жирова дистрофія печінки новонароджених щурят на тлі свинцевої інтоксикації. Ядра гепатоцитів гіперхромні. Фарбування гематоксилином і еозином $\times 180$

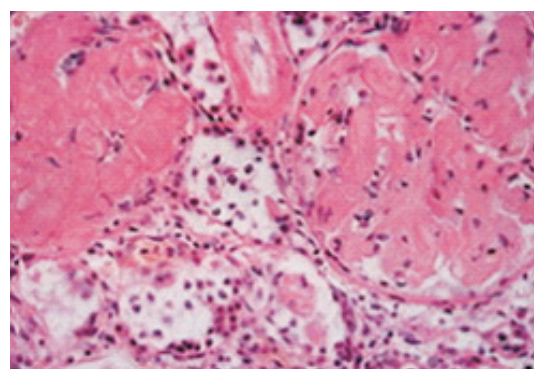


Рис. 2. Тканини нирки щурят на 17-ту добу на тлі свинцевої інтоксикації. Ниркові тільця різної форми. Фарбування гематоксилином і еозином $\times 180$

Враховуючи те, що свинець безперешкодно проходить крізь плацентарний бар'єр, він також токсично може впливати на органи і тканини плода [10, 11]

При проведенні досліджень у новонароджених щурят, отриманих від фізіологічно здорової вагітності, у тканинах печінки відбувалася перебудова ембріональної структури, тобто відсутність долькової і балочної структури, спостерігалось багато клітинних мітозів у ядрах гепатоцитів. На тридцяті добу спостерігалася долькова і балочна структура тканин печінки, наявність зрілих гепатоцитів. При дослідженні тканин новонароджених щурят на тлі свинцевої інтоксикації у печінковій паренхімі була порушена дольчата структура. Бар'єри гепатоцитів впродовж центральних вен не чітко виражені. Ядра гепатоцитів гіпертрофовані та гіперхромні. Цитоплазма більшості клітин пофарбована вибірково, мали місце елементи мілкої базофільної зернистості. Клітини паренхіми вакуолізовані. Спостерігалася балонна дистрофія [2]. На 17 добу у середній зоні печінкової частки були наявні групи гепатоцитів з інтенсивним накопиченням жирових включень. При мікроскопії виявлені білі ядра гепатоцитів, крупні з гіперхромними ядерицями. Місцями у декількох зонах спостерігалися некротичні процеси. На 30 добу в експериментальних щурят у динаміці продовжувалося порушення балочної структури паренхіми печінки за рахунок поширення багатоядерності гепатоцитів. Клітини печінки розглядалися без чітких бар'єрів з крупними ядрами. Серед одноядерних клітин зустрічалися двоядерні гепатоцити, що свідчило про посилення регенераторної функції печінкових клітин (рис. 1) [6].

На 40 добу у тканинах печінки були сформовані печінкові дольки та балки, що свідчить про більш зрілу тканину. По формі гепатоцити були варіабельні, а саме спостерігалися гіпертрофовані клітини, іноді одиничні і мілкі групи двоядерних печінкових клітин. Зустрічалися ланки з порушеною цілісністю мембрани гепатоциту. Ядра клітин були округлі, іноді гіперхромні, з сітчастою структурою хроматину. У всіх дослід-

жуваних групах виявлено порушення кровообігу, яке проявлялося у вигляді повнокрів'я внутрішньодолькових капілярів, портальних і центральних вен. Спостерігався гемоліз еритроцитів та ланки вираженої лімфогістіоцитарної інфільтрації сполучно-тканинних портальних трактів.

При дослідженні тканини нирок (рис. 2) у щурят на тлі свинцевої інтоксикації судинні клубочки нирок субкапсулярної ланки склалися з базофільних недиференційованих клітин. Сечові канали нефрогенної зони здавлені, мало диференційовані [11, 12].

На 17 добу ядра епітеліальних клітин нирок сечових каналців поліморфні, іноді з мілкими гіперхромними зернами, що свідчить про каріорексис ядер. У проксимальних каналцях відмічалася гіаліново-крапельна та гідропічна дистрофія. На 30-40 добу дослідження вже спостерігалось зниження кількості ниркових тілець, відмічався поліморфізм клітин по формі та компактності розташування. В більшості гіпертрофованих ниркових тілець капсула розширена, порожня або заповнена залишками еозинофільного прозорого вмісту. На тлі розвитку змін нефронів нирки спостерігалось порушення кровообігу капілярної мережі коркової тканини нирки, артерії та вени були повнокровні, останні розширені і містили частково гемолізовані еритроцити.

ВИСНОВКИ

Таким чином, результати даного експериментального дослідження свідчать, що введення вагітним щурям оцтовокислого свинцю у дозі 50 мг/кг на добу викликає зміни ультраструктури тканини плаценти щурів, які є специфічними для свинцевої інтоксикації. Зміни гемато-плацентарного бар'єру вагітних самиць щурів на тлі свинцевого токсикологічного отруєння призводять до дистрофічних і дисциркуляторних порушень печінки і нирок у їх потомства у постнатальному онтогенезі.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Белецкая Э. Н., Онул Н. М., Безуб О. В. Гигиенические аспекты остеотропности свинца как фактора риска кальций-дефицитной патологии у человека (обзор литературы). // *Медицинские перспективы*. 2014. С. 130–138.
2. Довгаль Г. В. Морфологічні зміни в розвитку печінки шурів при впливі ацетату свинцю та за умов корекції в пренатальному періоді. *Український морфологічний альманах*. 2016. С. 42–44.
3. Anju A. Toxicity and fate of heavy metals with particular reference to developing foetus. *Advances in Life Sciences*. 2012. № 2. P. 29–38. DOI: 10.5923/j.als.20120202.06 (Date of access: 25.06.2020).
4. Hepatotoxic effects of lead acetate in rats: histopathological and cytotoxic studies / Z. Haouas et al. *Journal of Cytology and Histology*. 2015. № 5. P. 16-23. DOI: 10.4172/2157-7099.1000256 (Date of access: 25.06.2020).
5. Hegazy A., Fouad U. Evaluation of Lead Hepatotoxicity; Histological, Histochemical and Ultrastructural Study. *Forensic Medicine and Anatomy Research*. 2014. № 3. P. 70. DOI: 10.4236/fmar.2014.23013 (Date of access: 25.06.2020).
6. Вылегжанина Т. А. Влияние ацетата свинца на развитие печени крыс. *Оригинальные научные публикации*. 2015. С. 44–48.
7. Трахтенберг І. М. Профілактична токсикологія та медична екологія. Київ : Авіценна, 2011. 120 с.
8. Сернов Л. Н., Гацура В. В. Элементы экспериментальной фармакологии. Москва, 2000. С. 192.
9. Романенко О. А., Довгаль Г. В., Довгаль М. А. Імуногістохімічне дослідження печінки шурів у пізньому пренатальному періоді під впливом ацетату свинцю та за умов корекції. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. № 3. С. 158–161.
10. Metwally E., Negm F., El-din R., Nabil E. Anatomical and Histological Study of the Effect of Lead on Hepatocytes in Albino Rats. *International Journal of Biomedical Materials Research*. 2015. № 3. P. 34–45. DOI: 10.11648/j.ijbmr.20150304.11 (Date of access: 25.06.2020).
11. Clinicopathological, histopathological and immunological studies on animals exposed to lead and cadmium under experimental conditions / A. Randa et al. *New York Science J*. 2015. № 5. P. 120–136.
12. Баррій М. М., Діброва В. А., Попадинець О. Г., Гришук І. М. Методики морфологічних досліджень : монографія. Вінниця : Нова книга, 2016. 328 с.

REFERENCES

1. Beletskaya, E. N., Onul, N. M., Bezub, O. V. (2014). *Medical Prospects*, 130–138.
2. Dovhal, H. V. 2016. *Ukrainskyi morfologichnyi almanakh*, 42–44.
3. Anju, A. (2012). Toxicity and fate of heavy metals with particular reference to developing foetus. *Advances in Life Sciences*, 2, 29–38. DOI: 10.5923/j.als.20120202.06.
4. Haouas, Z., Zidi, I., Hichri, H. et al. (2015). Hepatotoxic effects of lead acetate in rats: histopathological and cytotoxic studies. *Journal of Cytology and Histology*, 5, 16-23. DOI: 10.4172/2157-7099.1000256.
5. Hegazy, A., Fouad, U. (2014). Evaluation of Lead Hepatotoxicity; Histological, Histochemical and Ultrastructural Study. *Forensic Medicine and Anatomy Research*, 3, 70. DOI: 10.4236/fmar.2014.23013.
6. Vylegzhaniina, T. A. (2015). Influence of lead acetate on the development of the liver of rats. *Original scientific publications*, 44–48.
7. Trakhtenberg, I. M. (2011). *Prophylactic toxicology and medical ecology*. Kyiv: Avitsena, 120.
8. Sernov, L. N., Hatsura, V. V. (2000). *Elements of experimental pharmacology*. Moscow, 192.
9. Romanenko, O. A., Dovhal, H. V., Dovhal, M. A. (2017). Immunostasis of the liver in the prenatal period with lead acetate and lead for the correction. *News of problems of biology and medicine*, 3, 158–161.
10. Metwally, E., Negm, F., El-din, R., Nabil, E. (2015). Anatomical and Histological Study of the Effect of Lead on Hepatocytes in Albino Rats. *International Journal of Biomedical Materials Research*, 3, 34–45. DOI: 10.11648/j.ijbmr.20150304.11.
11. Randa, A., Dawlat, M., Nariman, A. et al. (2015). Clinicopathological, histopathological and immunological studies on animals exposed to lead and cadmium under experimental conditions. *New York Science J*, 5, 120–136.
12. Bahrii, M. M., Dibrova, V. A., Popadynets, O. H., Hryshuk, I. M. (2016). *Methods of morphological attainment*. Vinnytsia: Nova Knyga, 328.

Відомості про авторів:

Березнякова М. Є., докторка мед. наук, професорка кафедри клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: klinlab@nuph.edu.ua

Перехода Л. О., докторка фармац. наук, професорка, завідувачка кафедри медичної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: linaperekhoda@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8498-331X>

Березнякова Н. Л., докторка фармац. наук, професорка кафедри медичної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: natalibereznyakova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5831-1659>

Карабут Л. В., кандидатка мед. наук, доцентка кафедри клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: klinlab@nuph.edu.ua

Information about authors:

Berezniakova M., Doctor of Medical Sciences, Professor, the Department of Clinical laboratory diagnostics, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: klinlab@nuph.edu.ua

Perekhoda L., Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Medicinal Chemistry, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: linaperekhoda@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8498-331X>

Bereznyakova N., Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, the Department of Medicinal Chemistry, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: natalibereznyakova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5831-1659>

Karabut L., Ph.D. in Medicine, Associate professor, the Department of Clinical laboratory diagnostics, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: klinlab@nuph.edu.ua

Сведения об авторах:

Березнякова Н. Л., доктор фармац. наук, профессор кафедры медицинской химии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: natalibereznyakova@gmail.com. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5831-1659>

Перехода Л. А., доктор фармац. наук, заведующая кафедрой медицинской химии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: linaperekhoda@ukr.net. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8498-331X>

Березнякова М. Е., доктор мед. наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: klinlab@nuph.edu.ua

Карабут Л. В., кандидат мед. наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: klinlab@nuph.edu.ua

Надійшла до редакції 10.07.2020 р.