

11. Panda L. Antibacterial activity of ascorbic acid: pH effect, specific action or both?: In abstracts of papers of the American chemical society. 16TH ST, NW, Washington, DC 20036 USA: *Amer Chemical Soc*, 2018. Vol. 255. P. 1155.
DOI: <http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.22321.48482>
12. Piqué N., Berlanga M., Miñana-Galbis D. Health Benefits of Heat-Killed (Tyndallized) Probiotics: an Overview. *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, No. 10. P. E2534.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20102534>
13. Recent advances in combinatorial biosynthesis for drug discovery / E. L. Ang et al. *Drug Des Devel Ther*. 2015. No. 823.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/dddt.s63023>
14. Singh A., Vishwakarma V., Singhal B. Metabiotics: The Functional Metabolic Signatures of Probiotics: Current State-of-Art and Future Research Priorities-Metabiotics: Probiotics Effector Molecules. *Advances in Bio-science and Biotechnology*. 2018. Vol. 9, No. 4. P. 147-189. DOI: <http://dx.doi.org/10.4236/abb.2018.94012>
15. Synthesis of dynamic riboflavin derivatives and the study of their ability to urease photoinactivation / A. V. Martynov et al. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. No. 3. P. 44-49.
DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.3469432>
16. Verghese R. J., Mathew S. K., David A. Antimicrobial activity of Vitamin C demonstrated on uropathogenic *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Curr Res Sci Med*. 2017. No. 3. P. 88-93
DOI: http://dx.doi.org/10.4103/jcrsm.jcrsm_35_17

Стаття надійшла до редакції
19.11.2019



УДК 616.36-008:546.48:591.3

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.1.200395>

О.О. Нефьодов,
Д.В. Білишко,
К.А. Кушнарєва,
О.С. Шевченко,
В.Ф. Шаторна,
О.І. Кефелі-Яновська,
О.Г. Козловська

ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ КАДМІЮ НА ПОКАЗНИКИ ЕМБРІОГЕНЕЗУ ПРИ ІЗОЛЬОВАНОМУ ВВЕДЕННІ ТА В КОМБІНАЦІЇ З ЦИТРАТАМИ СЕЛЕНУ ТА ГЕРМАНІЮ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра клінічної анатомії, анатомії та оперативної хірургії
(зав. – д. мед. н., доц. О.О. Нефьодова)
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Clinical Anatomy, Anatomy and Operative Surgery
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: elenanefedova1803@gmail.com

Цитування: *Медичні перспективи*. 2020. Т. 25, № 1. С. 24-31

Cited: *Medicni perspektivi*. 2020;25(1):24-31

Ключові слова: ембріогенез щура, кадмій, цитрат германію, цитрат селену, печінка
Ключевые слова: эмбриогенез крысы, кадмий, цитрат германия, цитрат селена, печень
Key words: *embryogenesis in rat, cadmium, germanium citrate, selenium citrate, liver*

Реферат. Определение влияния кадмия на показатели эмбриогенеза при изолированном введении и в комбинации с цитратами селена и германия. Нефедов А.А., Бильшко Д.В., Кушнарєва Е.А., Шевченко Е.С., Шаторная В.Ф., Кефелі-Яновская Е.И., Козловская А.Г. Соединения кадмия, находящиеся в биологических системах, формируют экологический кризис планеты. Актуальной задачей для исследователей является

определение морфологических изменений, возникающих в организме под действием соединений кадмия как в пренатальном, так и в постнатальном онтогенезе. В статье рассмотрены результаты влияния внутрижелудочного введения хлорида кадмия/цитрата кадмия на показатели эмбриогенеза беременным самкам крыс изолированно и в комбинации с цитратами селена и германия. Изучался также аспект накопления солей кадмия в печени 20-дневного эмбриона путем полиэлементного анализа. Использование полиэлементного анализа показало, что наивысший уровень накопления кадмия в печени эмбрионов обнаружено в группе изолированного введения хлорида кадмия. Доказано, что цитрат кадмия в меньшей степени накапливается в печени, чем хлорид кадмия. Накопление в группах комбинированного введения хлорида кадмия с цитратами селена, германия продемонстрировали снижение содержания кадмия в печени эмбрионов. Анализ базовых показателей эмбрионального развития проведенного эксперимента доказал эмбриотоксическое действие солей кадмия при энтеральном введении при моделировании хронической кадмиевой интоксикации, что выражается в уменьшении количества эмбрионов в помете и увеличении показателей эмбриональной смертности по отношению к группе контроля на всех исследуемых сроках развития. Снижение показателей эмбриональной смертности и увеличение количества эмбрионов на всех стадиях гестации в эксперименте при комбинированном введении солей кадмия с цитратом германия и цитратом селена свидетельствует об их антагонистическом действии на эмбриотоксичность кадмия.

Abstract. Determining the effect of cadmium on embryogenesis in isolated administration and in combination with selenium and germanium citrates. Nefyodov O.O., Bilyshko D.V., Kushnaryova K.A., Shevchenko O.S., Shatorna V.F., Kefeli-Ianovska O.I., Kozlovskaya O.G. *Cadmium compounds found in biological systems form the ecological crisis of the planet. An urgent task for researchers is to determine the morphological changes that occur in the body under the action of cadmium compounds in both prenatal and postnatal ontogenesis. The article discusses the results of effect of intragastric administration of cadmium chloride/cadmium citrate in isolation and in combination with selenium and germanium citrates on embryogenesis of pregnant female rats. The aspect of the accumulation of cadmium salts in the liver of a 20-day-old embryo by polyelement analysis was also studied. The use of multielement analysis showed that the highest level of cadmium accumulation in the liver of embryos was found in the group of isolated administration of cadmium chloride. It has been proven that cadmium citrate accumulates in the liver to a lesser extent than cadmium chloride in the liver. The accumulation of cadmium chloride with selenium citrates, germanium in the groups of combined administration showed a decrease in the cadmium content in the liver of embryos. An analysis of the basic indicators of embryonic development of the experiment proved the embryotoxic effect of cadmium salts during enteral administration in modeling chronic cadmium intoxication, which is expressed in a decrease in the number of embryos in the litter and an increase in embryonic mortality in relation to the control group at all studied developmental periods. A decrease in embryonic mortality and an increase in the number of embryos at all stages of gestation in the experiment with the combined administration of cadmium salts with germanium citrate and selenium citrate indicates their antagonistic effect on cadmium embryotoxicity.*

Зміна стану навколишнього середовища в промислово розвинених країнах спонукає проводити інтенсивне вивчення впливу екологічних факторів на біологічні об'єкти. Серед найбільш небезпечних техногенних забрудників докільля пріоритетне положення займають важкі метали, а тривалий контакт з токсикантами призводить до порушення функціонування як дорослого організму, так і до формування внутрішньоутробних дизадаптивних процесів. Впливаючи на баланс мікроелементних систем, кадмій може накопичуватись в організмі людини та призводити до гострих та відстрочених ускладнень [3, 7, 8]. Збільшення вмісту важких металів в об'єктах навколишнього середовища має вплив на баланс мікроелементних систем в організмі людини, викликаючи так звані мікроелементози. Проблема останніх надзвичайно актуальна в усіх країнах світу, її розв'язання, за визначенням ВООЗ, є головним завданням у забезпеченні здоров'я населення Землі в ХХІ ст. [11, 13].

Ураховуючи, що кадмій належить до групи найбільш розповсюджених полютантів, ми вважаємо, що актуальною задачею для дослідників є визначення морфологічних змін, що виникають в організмі під дією сполук кадмію як у пренатальному, так і в постнатальному онтогенезі [4, 6]. Розроблення нових засобів для корекції та лікування мікроелементного дисбалансу стримується недостатністю знань про особливості обміну мікроелементів в організмі людей та норми добової потреби в них в умовах підвищеного техногенного навантаження, а також даних щодо балансу, форм і видів взаємодії мікроелементів та ультрамікроелементів у разі їх одночасного надходження. Питання взаємодії мікроелементів під час вагітності та їх опосередкований вплив на ембріон залишається відкритим, як і пошук нових біоантагоністів токсичним речовинам.

Германій та селен – мікроелементи, що належать до життєво необхідних. Вони підвищують у

людини ефективність роботи імунної системи та мають широкий спектр біологічної активності: мають антигіпоксичну дію, попереджають розвиток кисневої недостатності на тканинному рівні, стимулюють імунітет, пригнічуючи процеси розмноження мікробних клітин, активуючи макрофаги і специфічні клітини імунітету, та стимулюють продукування інтерферону [2, 4, 12]

Усе вищевикладене свідчить про необхідність проведення вивчення морфогенетичних змін, що відбуваються в ембріогенезі зародків щура та на ранніх стадіях після народження при впливі сполук кадмію як при ізольованому введенні, так і при комбінованому з цитратами германію та селену.

Мета дослідження – експериментально дослідити вплив солей кадмію на загальний хід ембріогенезу та накопичення в печінці щурів при ізольованому введенні та в комбінації з цитратами германію та селену.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для моделювання хронічного токсичного впливу при експозиції кадмієм протягом усієї вагітності самицям щурів лінії Wistar щодня per os через зонд вводили цитрат кадмію або хлорид кадмію ізольовано (в дозі – 1,0 мг/кг) або в комбінації з цитратом германію або з цитратом селену. Обрана доза кадмієвмісних сполук відповідає 1/100 LD50 за кадмієм [9].

В експериментальній моделі були використані розчини цитрату кадмію, селену та германію, отримані за аквананотехнологічною методикою [1]. Ураховуючи виражені антиоксидантні та антигіпоксичні властивості германію та селену, було вирішено використовувати цитрати зазначених металів в якості потенційних біологічних антагоністів та тлі кадмієвої інтоксикації [2, 4, 12].

Розчини цитратних форм нанометалів (кадмію, селену та германію) отримані згідно з договором про наукову співпрацю в Науково-дослідному інституті нанобіотехнологій та ресурсозбереження України (директор – професор В.О. Ліннік).

Відповідно до умов і вимог проведення ембріональних експериментів, ми забезпечили повноцінний харчовий раціон, воду для пиття і ретельний догляд самицям; уведення розчинів металів проводили з першого дня вагітності щоденно в один і той же час доби (з 10 до 12 години) [3, 5, 10].

Для ембріонального дослідження отримували самиць з датованим терміном вагітності. На 13-й та 20-й день вагітності проводили оперативний забій. Щурят вилучали з матки, перевіряли на тест «живі-мертві», зважували, фотографували та

фіксували у 10%-розчині формаліну для подальшого гістологічного дослідження.

Усі щури були розподілені на 7 груп, в яких тварини отримували такі розчини: 1 група – контрольна (n=145) – 0,5 мл 0,9% NaCl. 2 група – хлорид кадмію в дозі 1,0 мг/кг (n=126). 3 група – цитрат кадмію в дозі 1,0 мг/кг (n=135). 4 група – хлорид кадмію в дозі 1,0 мг/кг та цитрат селену в дозі 0,1 мг/кг (n=147). 5 група – цитрат кадмію в дозі 1,0 мг/кг та цитрат селену в дозі 0,1 мг/кг (n=129). 6 група – хлорид кадмію в дозі 1,0 мг/кг та цитрат германію в дозі 0,1 мг/кг (n=147). 7 група – цитрат кадмію в дозі 1,0 мг/кг та цитрат германію в дозі 0,1 мг/кг (n=135).

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

Ембріотоксичну дію досліджуваних речовин оцінювали за такими показниками:

1. Загальна ембріональна смертність =

$$ЗСЕ = \frac{B - A}{B}$$

де А – кількість живих плодів

В – кількість жовтих тіл вагітності

2. Передімплантаційна смертність =

$$ПИС = \frac{B - (A + B)}{B}$$

де А – кількість живих плодів

Б – кількість загиблих (резорбованих) плодів

В – кількість жовтих тіл вагітності

3. Постімплантаційна смертність =

$$ПостІС = \frac{B}{A + B}$$

де А – кількість живих плодів

Б – кількість загиблих (резорбованих) плодів

4. Кількість плодів на 1 самку

Частина ембріонів заморожувалась для вимірювання вмісту кадмію в ембріональних пробах методом поліелементного аналізу. Поліелементний аналіз біологічних матеріалів методом атомної емісії з електродуговою атомізацією проводився в Державному підприємстві «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту» Міністерства охорони здоров'я України (м. Одеса) згідно з договором про науково-творче співробітництво (2018р.). Пробопідготовка і вимірювання вмісту металів проводилося відповідно до ГОСТ 30823-2002 Метою аналізу була оцінка динаміки накопичення

кадмію в печінці щурів при ізольованому введенні та в комбінації цитратами цинку та селену.

Статистичне опрацювання та аналіз результатів виконані за загальноприйнятими методиками з використанням ліцензійних програм статистичного аналізу Statistica v.6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA) та Microsoft Excel. Оцінку вірогідності статистичних досліджень проводили за допомогою t-критерію Стьюдента.

Дослідження на тваринах проводили у віварії ДМА відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), які узгоджуються з Європейською конвенцією про захист експериментальних тварин (Страсбург, 1985).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі самиці в експерименті вижили. У контрольній групі всі ембріони відповідали стандартним критеріям ембріонального розвитку щура. Вади розвитку у щурят були відсутні. Обрахування середніх значень показників ембріогенезу продемонструвало, що в групі ізольованого впливу солями кадмію спостерігалось

зменшення кількості ембріонів на обох термінах вагітності та збільшення загальної ембріональної смертності.

Так, у дослідній групі впливу цитрату кадмію на досліджуваних термінах вагітності кількість живих плодів знижується відносно групи контролю в такому порядку: 13 доба вагітності – на 7,4% ($p < 0,05$), 20 доба вагітності – на 10,2% ($p < 0,05$).

У дослідній групі комбінованого введення кадмію хлориду та германію цитрату, а також кадмію хлориду та селену цитрату середня кількість живих плодів на одну самицю достовірно не відрізнялася від групи контролю (рис. 1).

Аналіз отриманих результатів продемонстрував, що на 13-у добу ембріогенезу найменший показник середніх значень кількості живих ембріонів на 1 самицю спостерігався в групі ізольованого впливу хлоридом кадмію і дорівнював $8,13 \pm 0,31$. На 20-у добу показник зменшувався до $7,62 \pm 0,34$ та був достовірно меншим від групи контролю ($p < 0,01$), що, певно, пояснюється продовженням впливу дестабілізуючого фактора.

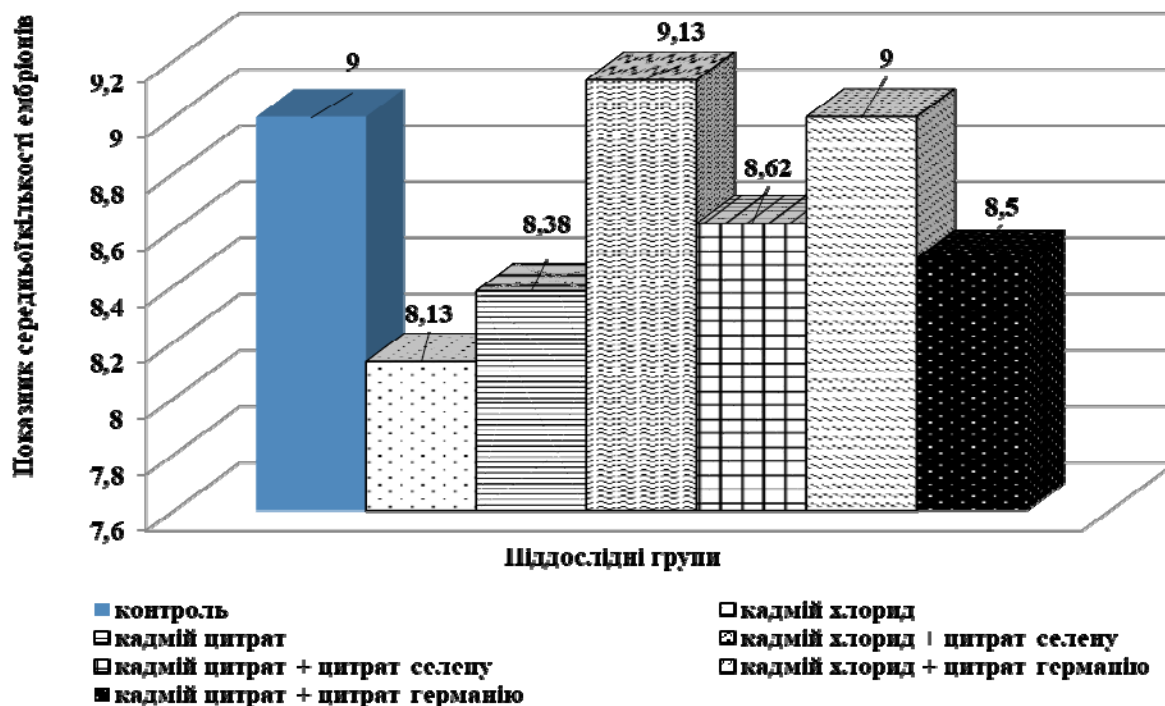


Рис. 1. Кількість ембріонів на 1 самку (середнє значення) в контрольній та експериментальних групах на 13-у добу ембріогенезу

У групі ізольованого впливу цитрату кадмію кількість живих плодів була: 13-а доба вагітності – $8,38 \pm 0,19$, 20-а – $8,50 \pm 0,34$. Цей показник був достовірно меншим порівняно з групою хлориду кадмію ($p < 0,05$).

У групах комбінованого введення солей кадмію з цитратами селену та германію кількість ембріонів у посліді щурів не мала достовірних відмінностей від групи контролю, що свідчить про модифікуючий вплив цитратів металів на

ембріотоксичність сполук кадмію в експерименті ($p < 0,05$) (рис. 1, 2).

Наступним досліджуваним показником ембріогенезу була загальна ембріональна смертність, яка прямо залежить від доімплантаційної та післяімплантаційної смертності ембріонів. У групах ізольованого введення солей кадмію цей показник був найвищим як на 13-у, так і на 20-у добу ембріонального розвитку (рис. 3). Так, у групі ізольованого введення кадмію хлориду рівень загальної смертності ембріонів на 13-у

добу дорівнював $0,15 \pm 0,02$ (контроль $0,05 \pm 0,02$) і втричі перевищував контрольні значення ($p < 0,05$), а наприкінці ембріогенезу зростав до $0,25 \pm 0,02$ (у контролі залишався $0,05 \pm 0,02$), тобто збільшувався в 5 разів ($p < 0,01$), що є логічним, бо інтоксикація кадмієм тривала. У групі ізольованого впливу цитратом кадмію цей показник: на 13-у добу становив $0,15 \pm 0,02$ як і при впливі хлориду кадмію, а на 20-у добу був дещо нижчим за такий при дії хлориду кадмію – $0,16 \pm 0,03$ ($p < 0,05$ порівняно з контролем).

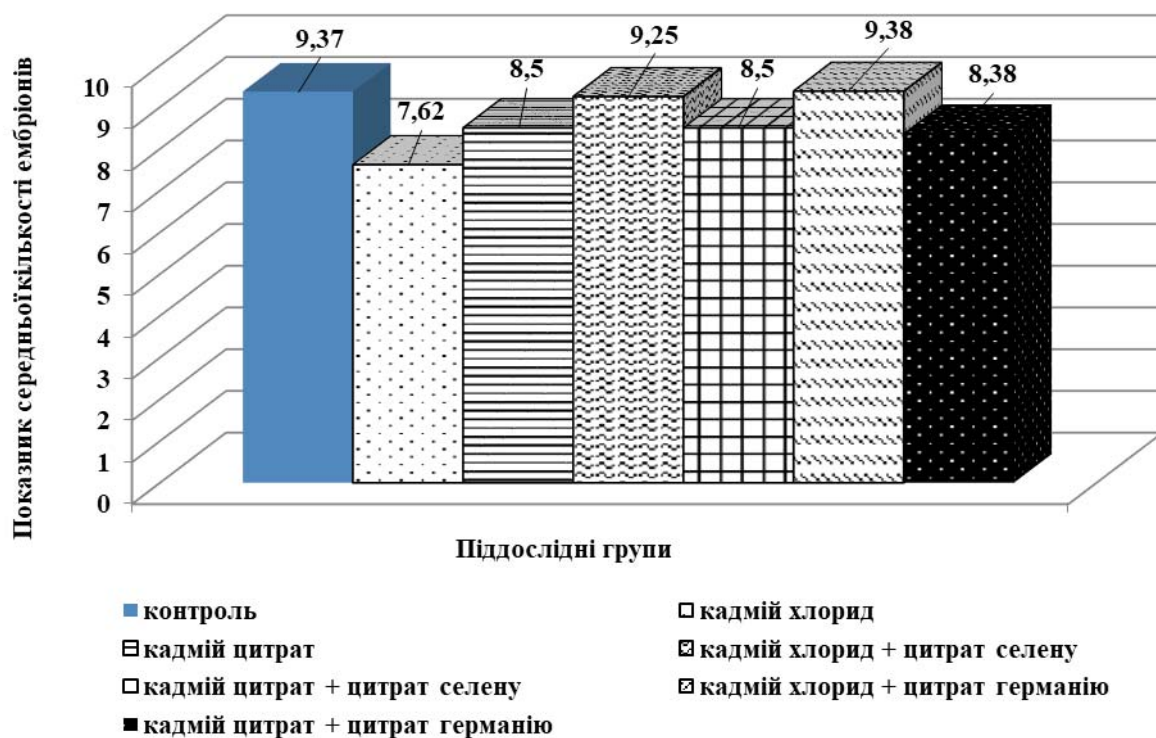


Рис. 2. Показники середньої кількості ембріонів на 1 самку в контрольній та експериментальних групах на 20-у добу ембріогенезу

Порівняння в групах впливу ізольованого та комбінованого введення хлориду кадмію виявило модифікуючий вплив цитратів на ембріотоксичність кадмію за цим показником. Як на 13-у добу розвитку ембріонів, так і наприкінці ембріогенезу цитрати селену та германію знижували загальну ембріональну смертність порівняно з ізольованим введенням солей кадмію (рис. 3). Така ситуація пояснюється зниженням як доімплантаційної, так і післяімплантаційної смертності в цих групах. Післяімплантаційна смертність при експозиції з хлоридом кадмію на 13-у добу ембріогенезу становила $0,07 \pm 0,03$ (контроль $0,025 \pm 0,02$), а на 20-у добу збіль-

шувалась вдвічі і добігала $0,14 \pm 0,03$ (контроль $0,025 \pm 0,02$). У групах комбінованого введення хлориду кадмію з цитратами металів цей показник достовірно знижувався в 2-2,5 рази ($p < 0,05$) (порівняно з групою введення кадмію хлориду) в обидва терміни дослідження.

При експозиції з цитратом кадмію показник доімплантаційної смертності становив $0,09 \pm 0,03$ як на 13-у, так і на 20-у добу та був достовірно вищим від групи контролю ($p < 0,05$), що свідчило про ембріотоксичний вплив цитрату кадмію на ембріон до початку імплантації, яка відбувається на 3-5-ту добу вагітності самиці щура.

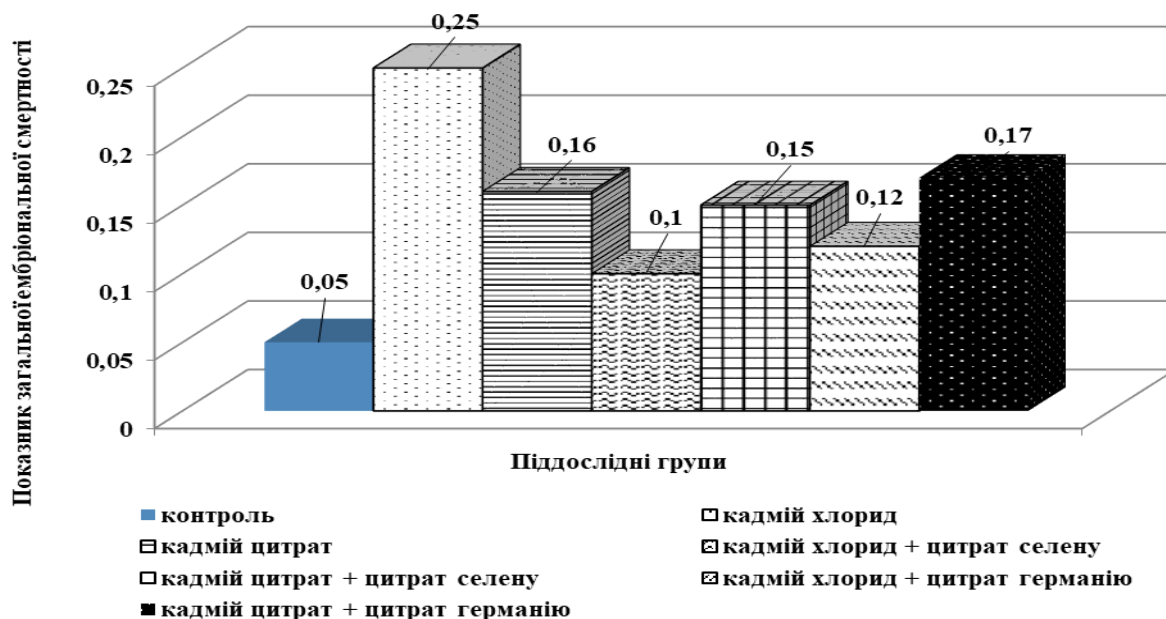


Рис. 3. Загальна ембріональна смертність у контрольній та експериментальних групах на 20-у добу ембріогенезу

Відповідно до мети, проводили визначення накопичення кадмію в печінці ембріонів. Використання поліелементного аналізу продемонструвало, що вміст кадмію в печінці ембріонів 20-ї доби розвитку змінювався як у групах інтоксикації ізольовано солями кадмію, так і в групах комбінованого введення. Так, у групі контролю рівень накопичення кадмію становив $0,0065 \pm 0,0013$ мкг/г, а в групі введення кадмію хлориду цей показник у 2,4 рази перевищував

контрольні значення ($p < 0,05$) і дорівнював $0,0156 \pm 0,0023$ мкг/г. При впливі цитратом кадмію накопичення цього металу в печінці було достовірно меншим навіть за контроль і дорівнювало $0,0007 \pm 0,0001$ мкг/г ($p < 0,001$). У групах комбінованого введення хлориду кадмію з цитратами металів визначалась тенденція до зниження вмісту кадмію в печінці порівняно з групою хлориду кадмію ($p < 0,001$) (рис. 4).

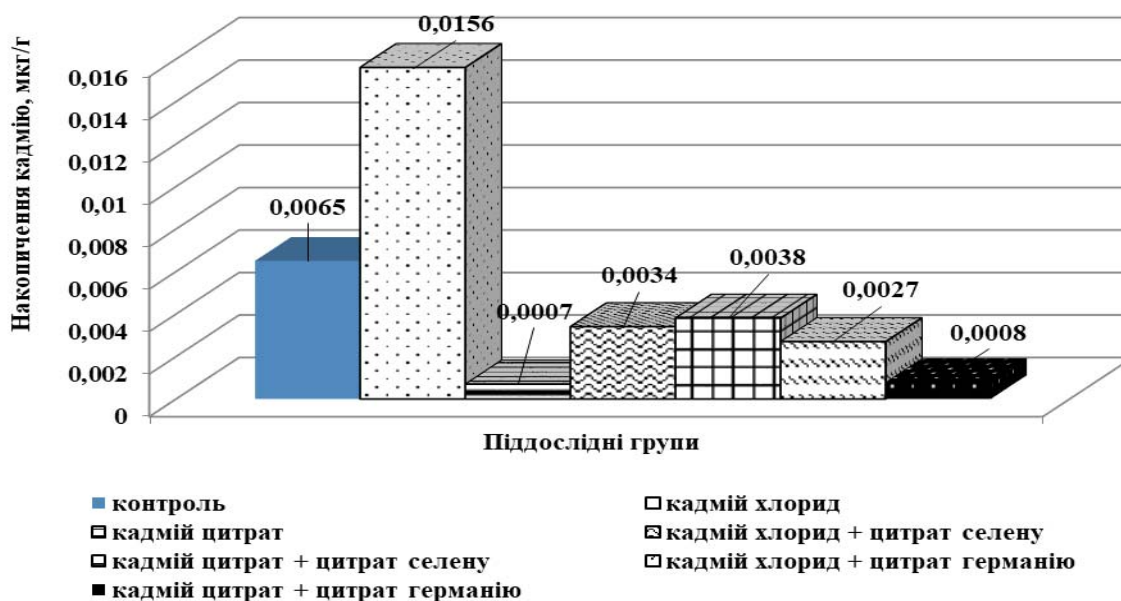


Рис.4. Показники накопичення кадмію в печінці ембріонів щура 20-ї доби розвитку за результатами поліелементного аналізу

Отримані дані свідчать про зменшення накопичення кадмію під впливом цитратів германію та селену, що дозволяє розглядати цитрати металів як потенційні біоантагоністи солей кадмію.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз базових показників ембріонального розвитку проведеного експерименту довів ембріотоксичну дію солей кадмію в дозі 1,0 мг/кг при ентеральному введенні, що виражається в зменшенні кількості ембріонів та збільшенні показників ембріональної смертності (загальна смертність у групі хлориду кадмію була в 3 рази більшою на 13 добу ($p < 0,05$) та в 5 разів більшою на 20 добу ($p < 0,01$) по відношенню до групи контролю.

2. Зниження показників ембріональної смертності на всіх стадіях гестації при комбінованому введенні солей кадмію з цитратом германію та цитратом селену в 2-2,5 рази порівняно з групою

кадмію хлориду ($p < 0,05$) свідчить про їх антагоністичну дію щодо ембріотоксичності кадмію.

3. Накопичення кадмію в печінці є найвищим з усіх експериментальних груп при ізольованому введенні хлориду кадмію (у 2,4 рази вище від групи контролю ($p < 0,05$)). Введення цитратів металів на тлі кадмієвої інтоксикації призводить до зниження рівня накопичення кадмію в печінках ембріонів щура.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується проведення гістологічних досліджень паренхіматозних органів ембріонів, що підлягали впливу сполуками кадмію та цитратами металів, що допоможе виявити зміни на тканинному рівні та буде пояснювати причини смертності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Борисевич В. Б., Каплуненко В. Г., Косінов М. В. Наноматеріали в біології. *Основи нановетеринарії*. Київ: ВД «Авіцена», 2010. 416 с.
2. Влияние тяжелых металлов на содержание глюкозы крови и гликогена печени крыс / О. Д. Таджихулова и др. *Universum: химия и биология*. 2019. Т. 57, № 3. С. 53-58.
3. Динерман А. А. Роль загрязнителей окружающей среды в нарушении эмбрионального развития. Москва: Медицина, 1980. 191 с.
4. Комбинирующее влияние тяжелых металлов на эмбриогенез крысы в эксперименте / В. Ф. Шаторная и др. *Мир Медицины и Биологии*. 2014. Т. 46, № 4. С. 170-174.
5. Методичні підходи до визначення ембріотоксичності та тератогенності важких металів в морфологічних експериментах / В. І. Гарець та ін. *Укр. журнал медицини, біології та спорту*. 2015. Т.1, № 1. С. 189-194.
6. Онул Н. М. Вміст мікроелементів в організмі самки і плоду при фізіологічній вагітності та впливі важких металів. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2014. Т. 14. Вип 3. С. 235-238.
7. Скальный А. В. Оценка и коррекция элементного статуса населения – перспективное направление отечественного здравоохранения и экологического мониторинга. *Микроэлементы в медицине*. 2018. Т. 19, № 1. С. 5-13.
8. Скальный А. В., Зайцева И. П., Тиньков А. А. Микроэлементы и спорт. Персонализированная коррекция элементного статуса спортсменов: монография. Москва: Спорт, 2018. 288 с.
9. Федоренко В. І. Обґрунтування допустимих дозових доз свинцю і кадмію в добових раціонах харчування. *Медичні перспективи*. 2019. Т. 24, № 1. С. 73-80. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2019.1.162310>
10. Шафран Л. М., Пихтеева О. Г., Большой Д. В. Алгоритм лабораторних досліджень при підозрі на дисгомеостаз важких металів. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2014. Т.1 (38-1), №4. С. 97-105.
11. Gull Azad, Dar Ashaq Ahmad, Sharma Manoj. Effects of Heavy Metals on the Health of Pregnant Women and Fetus: A Review. *Inter. Journal of Theoretical & Applied Sciences*. 2018. Vol. 10, No. 1. P. 1-9.
12. Lamas G. A., Navas-Acien A, Mark D. B., Lee K. L. Heavy metals, cardiovascular disease, and the unexpected benefits of edetate chelation therapy. *J Am Coll. Cardiol.* 2016. Vol. 67. P. 2411-2418. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.066>
13. Jacobo-Estrada Tania, Santoyo-Sánchez Mitzi, Thévenod Frank, Olivier Barbier. Cadmium Handling, Toxicity and Molecular Targets Involved during Pregnancy: Lessons from Experimental Models. *Inter. Journal of Molecular Sciences*. 2017. No. 18. P. 136-155. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18071590>

REFERENCES

1. Borisevich VB, Kaplunenko VG, Kosinov MV. [Nanomaterials in Biology. Fundamentals of nano-veterinary medicine]. Kyiv: VD Avicenna; 2010. p. 416
2. Tadzhikulova OD, Abdullaeva GT, Ergashev NA, Komilov ED, Asrarov MI, Kulkaraev AK. [The influence of heavy metals on the blood glucose and glycogen content of rat liver]. *Universum: chemistry and biology*. 2019;3(57):53-58. Russian.
3. Dinerman AA. [The role of environmental pollutants in the violation of embryonic development]. Moscow: Medicine; 1980. p. 191. Russian.

4. Shatornaya VF, Garets VI, Kononova II, Stepanov SV, Dikhno NI [Combining effect of heavy metals on rat embryogenesis in experiment]. *World of Medicine and Biology*. 2014;4:170-4. Russian.
5. Garets VI, Shatorna VF, Ostrovskaya SS, Kononova II, Krasnov OO. [Methodical approaches to determination of embryotoxicity and teratogenicity of heavy metals in morphological experiments]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. 2015;1(1):189-94. Ukrainian.
6. Onul NM. [The content of trace elements in the body of the female and the fetus during physiological pregnancy and exposure to heavy metals]. *Actual problems of modern medicine*. 2014;14(3):235-8. Ukrainian.
7. Skalny AV. [Assessment and correction of the elemental status of the population is a promising area of domestic health care and environmental monitoring]. *Microelements in medicine*. 2018;19 (1):5-13. Russian.
8. Skalny AV, Zaitseva I P, Tinkov AA. [Microelements and sports. Personalized correction of the elemental status of athletes]. *Moskva: Sport*; 2018. p. 288. Russian.
9. Fedorenko VI. Substantiation of allowable daily doses of lead and cadmium in diets. *Medical perspectives*. 2019;24(1):73-80. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2019.1.162310>
10. Shafran LM, Pikhtieva OG, Bolshoy DV. [An algorithm for laboratory tests for suspected dyshomeostasis of heavy metals]. *Actual problems of transport medicine*. 2014;1(4):97-105. Ukrainian.
11. Azad Gull, Ashaq Ahmad Dar, Manoj Sharma. Effects of Heavy Metals on the Health of Pregnant Women and Fetus: A Review. *International Journal of Theoretical & Applied Sciences*. 2018;10(1):01-09.
12. Lamas GA, Navas-Acien A, et al. Heavy metals, cardiovascular disease, and the unexpected benefits of edetate chelation therapy. *J Am Coll. Cardiol*. 2016;67:2411-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.066>
13. Jacobo-Estrada Tania, Santoyo-Sánchez Mitzi, Thévenod Frank, Olivier Barbier. Cadmium Handling, Toxicity and Molecular Targets Involved during Pregnancy: Lessons from Experimental Models. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18:136-55. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18071590>

Стаття надійшла до редакції
16.10.2019

