

**ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЇ ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ  
ПІД ВПЛИВОМ АЦЕТАТУ СВИНЦЮ  
ТА ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ МІКРОЕЛЕМЕНТАМИ****Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
(м. Дніпропетровськ)**

bel4ik@i.ua

Дослідження виконано у рамках науково-дослідної роботи кафедри медичної біології, фармакогнозії та ботаніки Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Морфогенетичні закономірності ембріогенезу під впливом нанометалів» (№ державної реєстрації 0115U004879).

**Вступ.** У всьому світі свинець відомий як природний токсичний елемент, що входить до складу земної кори. Він характеризується політропністю дії на організм та призводить до виникнення безлічі метаболічних розладів [2]. Солі плюмбуму накопичуються у кістках, викликають їх пошкодження та розвиток остеопорозу [10]. Свинець порушує роботу нервової системи, нирок, печінки та кровоносної системи [9], токсично впливає практично на всі системи організму і викликає у них біохімічні зміни [11]. Вагітні і діти особливо чутливі до свинцевого впливу. Дія високої концентрації свинцю під час вагітності викликає викидні, мертвородження, передчасні пологи, низьку вагу при народженні та аномалії різних органів і систем органів плоду [3]. Навіть низькі дози свинцю мають ембріотоксичний ефект, що проявляється у зниженні кількості живих плодів та збільшенні загальної ембріональної смертності [5]. Печінка являє собою орган з широким функціонально-метаболічним профілем, який першим приймає на себе удар при впливі солей важких металів, а саме свинцю. Фетальна печінка привертає велику увагу дослідників, адже у внутрішньоутробний період вона виконує синтетичну та гемопоетичну функції [1,6]. Свинець, у свою чергу, викликає порушення кровотворення, дезорганізацію паренхіми і судинного компоненту печінки [4,7,12]. Судини мікроциркуляторного русла печінки щурів, матері яких отримували свинець під час вагітності, розширені, у порівнянні з контрольними зразками, та повнокровні. Вплив ацетату свинцю призводить до виснаження запасів глікогену [11]. На сьогоднішній день відомі мікроелементи, яким притаманні біоантагоністичні властивості по відношенню до свинцю. Серед них цинк, селен, кальцій, тощо. Срібло та золото займають особливе місце серед спектру мікроелементів. Попередні дослідження виявили модифікуючий ефект срібла та золота на тлі свинцевої інтоксикації про-

тягом ембріонального періоду [5]. Проте, органо-генез печінки під сумісним впливом цитратів срібла і золота на тлі свинцевої інтоксикації вивчений недостатньо. Тому дослідження у цій галузі є актуальним завданням даної роботи.

**Мета роботи** – дослідити морфологічні зміни у фетальній печінці ембріонів щурів під впливом ацетату свинцю, за умов комбінованого введення ацетату свинцю і цитрату срібла та під комбінованим впливом ацетату свинцю та цитрату золота.

**Об'єкт і методи досліджень.** Експериментальна частина роботи виконана на 64 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар вагою 180-200 г у віці 95-110 днів. Дослідження на тваринах проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), які узгоджуються з Європейською конвенцією про захист експериментальних тварин (Страсбург, 1985).

В експериментальних моделях використовували розчин ацетату свинцю (виробник – ЗАТ «Науково-дослідний центр фармакотерапії», м. Санкт-Петербург, Росія) та розчини цитратів срібла та золота, отриманих за аквананотехнологією, згідно договору про науково-технічну співпрацю між Державним закладом «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» та Українським державним науково-дослідним інститутом нанобіотехнологій та ресурсозбереження від 4 березня 2012 року.

Моделювання впливу розчинів цитратів металів на організм самиці щура та на ембріогенез проводили за наступним планом. Всі щури були розподілені на 4 групи, у кожній по 2 підгрупи:

- група К (контрольна):
  - підгрупа К-16 – тварини, яким вводили дистильовану воду з 1 по 15 день вагітності;
  - підгрупа К-20 – тварини, яким вводили дистильовану воду з 1 по 19 день вагітності;
- група Pb:
  - підгрупа Pb-16 – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у концентрації 0,05 мг/кг з 1 по 15 день вагітності;
  - підгрупа Pb-20 – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у концентрації 0,05 мг/кг з 1 по 19 день вагітності;
- група Pb+Ag:

– підгрупа Pb+Ag-16 – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у концентрації 0,05 мг/кг та розчин цитрату срібла у концентрації 2 мкг/кг з 1 по 15 день вагітності;

– підгрупа Pb+Ag-20 – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у концентрації 0,05 мг/кг та розчин цитрату срібла у концентрації 2 мкг/кг з 1 по 19 день вагітності;

• група Pb+Au:

– підгрупа Pb+Au-16 – шури, яким вводили розчин ацетату свинцю у концентрації 0,05 мг/кг та розчин цитрату золота у концентрації 1,5 мкг/кг з 1 по 15 день вагітності;

– підгрупа Pb+Au-20 – шури, яким вводили розчин ацетату свинцю у концентрації 0,05 мг/кг та розчин цитрату золота у концентрації 1,5 мкг/кг з 1 по 19 день вагітності.

Згідно до загальноприйнятих інструкцій проведення експериментальних робіт, розчини металів вводили самицям ентерально через зонд один раз на добу, в один і той же час, з 1-ого по 15-й день та з 1-ого по 19-й день вагітності. Протягом періоду введення розчинів реєстрували стан та поведінку самок, динаміку маси тіла та ректальну температуру. На 16-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 нейтрального формаліну для подальшого морфометричного та гістологічного досліджень. Гістологічні препарати ембріональної печінки фарбували гематоксиліном та еозином. Для оцінки відмінностей експериментальних груп від контрольної використовували мікроскоп Zeiss Primo Star. Фотографії гістологічних зразків виготовляли за допомогою камери Ахіосат ERc 5s.

### Результати дослідження та їх обговорення.

Мікроскопічно ембріональна печінка шурів не має чітко вираженої часточкової структури. Сполучнотканинні прошарки не розвинуті, порталні зони не виявляються. На 16 і 20 дні ембріонального розвитку визначається майбутня центральна вена з еритроцитами. Клітини еритроїдного ряду на 16 день гепатогенезу містять ядра. На 20 день виявляються вже сформовані без'ядерні еритроцити. Синусоїдні капіляри нерівномірно розширені і не мають чіткої радіальної орієнтації. На гістологічних зрізах екстравакулярно виявляються осередки кровотворення, які на 16 день ембріогенезу мають вигляд тяжів, у той час як на 20 день вони розташовані острівцями, що пов'язано з розпадом осередків кровотворення наприкінці ембріонального розвитку. На 16 і 20 день розвитку печінки гепатоцити не мають типової полігональної форми, не утворюють чітких балок, а формують звивисті тяжі клітин без чіткої радіальної орієнтації, що, вірогідно, пов'язано з виконанням печінкою пріоритетної гемопоетичної функції у період внутрішньоутробного розвитку, у той час як у постнатальному періоді органу притаманна травна функція. Розподіл глікогену в гепатоцитах тварин контрольної групи відбувався рівномірно, глікоген забарлювався в фіолетовий колір і повністю заповнював цитоплазму клітин.

Структурна організація ембріональної печінки шурів, матері яких отримували ацетат свинцю під час вагітності, при візуальній оцінці суттєво не відрізняється. При оцінці гістологічних зрізів печінки 16 та 20 дня розвитку печінкові часточки несформовані, сполучнотканинні прошарки візуально не проглядаються, балки не сформовані, проте виявляється майбутня центральна вена, яка містить еритроцити. Синусоїди розширені у порівнянні з контрольною групою, повнокровні, кількість судин значно збільшена у порівнянні з контролем, що є проявом оксидативного стресу, у відповідь на дію свинцю. У паренхімі органу представлені острівці кровотворення, кількість гемопоетичних клітин значно більша у порівнянні з контрольною групою. На 16 день гепатоцити поодинокі, а на 20 день кількість їх значно менша у порівнянні з контролем. На нашу думку, це свідчить про затримку дозрівання печінки під впливом ацетату свинцю. Під впливом ацетату свинцю інтенсивність ШИК-реакції підвищувалася, глікогенові гранули набували зернистість, мали вигляд фіолетово-вишневих великих конгломератів, розташованих хаотично в печінковій паренхімі.

Під комбінованим впливом ацетату свинцю та цитрату срібла печінкові часточки не виявлені. Печінкові балки відсутні, тяжі гепатоцитів не мають чіткої радіальної орієнтації, сполучна тканина не виявляється. Синусоїдні капіляри нерівномірно розширені, кількість судин зменшена у порівнянні з групою свинцевої інтоксикації. Візуально кількість гемопоетичних клітин значно менша у порівнянні з групою свинцевого впливу. Кількість гепатоцитів на 20 день більша у порівнянні з групою свинцевої інтоксикації і близька до рівня контрольних цифр, що свідчить про проєктивний ефект цитрату срібла на ембріональну печінку в умовах свинцевого впливу. Інтенсивність ШИК-реакції дещо знижувалася, проте глікогенові гранули мали зернистість і розташовувалися у вигляді конгломератів в тканині печінки.

У групі комбінованого впливу ацетату свинцю та цитрату золота також не виявляються печінкові часточки та балки, синусоїдні капіляри розширені та повнокровні порівняно з контролем. Виявляються осередки кровотворення, кількість гемопоетичних клітин візуально більша у порівнянні з контролем, а кількість гепатоцитів на 20 день гепатогенезу зменшена, що, ймовірно, свідчить про затримку розвитку печінки під комбінованим впливом ацетату свинцю та цитрату золота. Інтенсивність ШИК-реакції посилювалася, глікогенові гранули набували вигляд великих темно-фіолетових конгломератів.

### Висновки

1. Під впливом ацетату свинцю у печінці ембріонів шурів розвивається оксидативний стрес, що проявляється у розширенні та повнокрів'ї синусоїдів, збільшенні їх кількості. Порушуються процеси дозрівання та диференціювання печінки, що проявляється у збільшенні кількості гемопоетичних клітин порівняно з контролем та зменшенні кількості гепатоцитів.

2. Цитрати срібла та золота на тлі свинцевого впливу в період гепатогенезу мають модифікуючу дію. Під впливом цитрату срібла на тлі впливу свинцем спостерігається зменшення кількості синусоїдів, що свідчить про послаблення оксидативного стресу, зменшується кількість гепатоцитів, що свідчить про відновлення процесу дозрівання та диференціювання печінки. Введення цитрату золота на тлі свинцевого впливу супроводжується збільшенням

кількості судин у порівнянні з контролем, що є проявом оксидативного стресу, збільшенням кількості гемопоетичних клітин та зменшенням кількості гепатоцитів, що свідчить про затримку розвитку та диференціювання печінки.

### Перспективи подальших досліджень

Перспективами подальших досліджень є вивчення механізмів розвитку морфологічних змін у фетальній печінці під впливом ацетату свинцю та за умов корекції цитратами срібла та золота.

## Література

1. Абдулкадыров К.М. Клеточный состав печени и селезенки в фетальном периоде / К.М. Абдулкадыров, В.А. Балашова // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2008. – С. 46-48.
2. Белецкая Э.Н. Гигиенические аспекты остеотропности свинца как фактора риска кальцийдефицитной патологии у человека (обзор литературы) / Э.Н. Белецкая, Н.М. Онул, О.В. Безуб // Медичні перспективи. – 2014. – С. 130-138.
3. Вылегжанина Т.А. Влияние ацетата свинца на развитие печени крыс / Т.А. Вылегжанина // Оригинальные научные публикации. – 2015. – С. 44-48.
4. Довгаль Г.В. Морфологічні зміни в розвитку печінки щурів при впливі ацетату свинцю та за умов корекції в пренатальному періоді / Г.В. Довгаль // Український морфологічний альманах. – 2014. – С. 42-44.
5. Експериментальне дослідження модифікуючого впливу наноаквахелату цитрату золота на ембріотоксичність ацетату свинцю у щурів / В.Ф. Шаторна, В.І. Гарець, Е.М. Білецька [та ін.] // Медичні перспективи. – 2014. – С. 12-17.
6. Морфологическое исследование клеточного состава фетальной печени человека / Ю.А. Петренко, Г.В. Грицай, Т.П. Говоруха [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – № 2. – С. 177-183.
7. Романенко О.А. Імуногістохімічне дослідження печінки щурів в пізньому пренатальному періоді під впливом ацетату свинцю та за умов корекції / О.А. Романенко, Г.В. Довгаль, М.А. Довгаль // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – № 3. – С. 158-161.
8. Anatomical and Histological Study of the Effect of Lead on Hepatocytes in Albino Rats / E. Metwally, F. Negm, R. El-din, E. Nabil // International Journal of Biomedical Materials Research. – 2015. – № 3. – P. 34-45.
9. Campbell J.R. The association between blood lead levels and osteoporosis among adults—Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / J.R. Campbell, P. Auinger // Environmental Health Perspectives. – 2007. – № 7. – P. 1018-1022.
10. Clinicopathological, histopathological and immunological studies on animals exposed to lead and cadmium under experimental conditions / A. Randa, M. Dawlat, A. Nariman [et al.] // New York Science Journal. – 2015. – № 5. – P. 120-136.
11. Hegazy A. Evaluation of Lead Hepatotoxicity; Histological, Histochemical and Ultrastructural Study / A. Hegazy, U. Fouad // Forensic Medicine and Anatomy Research. – 2014. – № 3. – P. 70.
12. Hepatotoxic effects of lead acetate in rats: histopathological and cytotoxic studies / Z. Haouas, I. Zidi, H. Hichri [et al.] // Journal of Cytology and Histology. – 2014. – №5. – P. 1-6.

УДК: 616.36:611.013-034.4-099-08:549.282/.283.

### ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЇ ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ПІД ВПЛИВОМ АЦЕТАТУ СВИНЦЮ ТА ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ МІКРОЕЛЕМЕНТАМИ

Бельська Ю. О.

**Резюме.** Цитрати срібла та золота на тлі свинцевої інтоксикації в період гепатогенезу мають модифікуючу дію. Під впливом цитрату срібла на тлі свинцевого впливу послаблюється оксидативний стрес, відновлюються процеси дозрівання та диференціювання печінки. Введення цитрату золота на тлі свинцевого впливу супроводжується посиленням оксидативного стресу, затримкою розвитку та диференціювання печінки.

**Ключові слова:** ацетат свинцю, ембріон, фетальна печінка, цитрат срібла, цитрат золота.

УДК: 616.36:611.013-034.4-099-08:549.282/.283.

### ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ ФЕТАЛЬНОЙ ПЕЧЕНИ ПОД ВЛИЯНИЕМ АЦЕТАТА СВИНЦА И В УСЛОВИЯХ КОРРЕКЦИИ МИКРОЭЛЕМЕНТАМИ

Бельская Ю. А.

**Резюме.** Цитраты серебра и золота на фоне свинцовой интоксикации в период гепатогенеза имеют модифицирующее действие. Под влиянием цитрата серебра на фоне свинцовой интоксикации наблюдается уменьшение количества синусоидов, что свидетельствует про ослабление оксидативного стресса, уменьшается количество гепатоэтических клеток и увеличивается количество гепатоцитов, что свидетельствует о восстановлении процессов созревания и дифференцировки печени. Введение цитрата золота на фоне свинцевого влияния сопровождается увеличением количества сосудов по сравнению с контролем, что является проявлением оксидативного стресса, увеличением количества гемопоэтических клеток и уменьшением количества гепатоцитов, что свидетельствует о задержке развития и дифференцировки печени.

**Ключевые слова:** ацетат свинца, эмбрион, фетальная печень, цитрат серебра, цитрат золота.

UDC: 616.36:611.013-034.4-099-08:549.282 /.283.

### MORPHOLOGICAL FEATURES OF FETAL LIVER UNDER THE INFLUENCE OF LEAD ACETATE AND IN CASE OF CORRECTION BY MICROELEMENTS

Belska Iu. O.

**Abstract.** The aim of the study was to investigate the morphology of embryonic liver under the influence of silver and gold citrate on a background of lead intoxication. All rats were divided into 4 groups: Group K (control) – animals that received the distilled water; group Pb – animals treated with a solution of lead acetate at a dose of 0.05 mg/kg; group Pb + Ag – animals treated with a solution of lead acetate at a dose of 0.05 mg/kg and a solution of silver citrate at a dose of 2 mg/kg; group Pb+Au – animals treated with a solution of lead acetate at a dose of 0.05 mg/kg and solution of gold citrate at a dose of 1.5 mg/kg. Each group was divided into two groups – one of which is deduced from the experiment at day 16 of pregnancy, while the other – on the 20th day. After surgical slaughter fetuses were removed from the uterus and fixed in 10% neutral formalin solution for further morphometric and histological examination. After fixing the liver was removed from the embryo and weighed. Histological specimens were stained with hematoxylin and eosin. Microscopically embryonic rat liver has no distinct lobular structure. Connective tissue layer is not developed, portal areas are not detected. At 16 and 20 days of embryonic development is determined a future central vein with erythrocytes. Cells of erythroid precursor on 16 day of embryonic development of liver were contained nucleus. Red blood cells were formed to 20 day of development and were not contained nuclei. Sinusoidal capillaries dilated unevenly and don't have clear radial orientation. Hematopoietic cells were located extravascularly, which at 16 days of embryogenesis have form of strands, while on the 20th day they are located like islands, due to the disintegration of hematopoietic cells in late embryonic development. At 16 and 20 days of liver development the hepatocytes don't have typical polygonal shape, don't form distinct beams and cells form winding strands without a clear radial orientation, probably due to the performance of liver hematopoietic function during embryonic period, while in postnatal period liver has digestive function. Structural organization embryonic liver of rats whose mothers received lead acetate during pregnancy, while visual assessment is not materially different. In assessing liver histological sections 16 and 20 day don't have mature hepatic lobules, connective tissue layers visually is not seen, the beams are not formed, but the future central vein is detected. Sinusoid extended compared with the control group, full-blooded, the number of vessels increased significantly compared with the control, that indicates manifestation of oxidative stress caused by lead. Hematopoietic islands are found in liver parenchyma, number of hematopoietic cells is much higher compared to the control group. Hepatocytes are single on 16 day of development, and their number on 20 day is much smaller compared with the control group. In our opinion, it shows delayed maturation of the liver under the influence of lead acetate. Under the combined influence of lead acetate and silver citrate hepatic lobules are not found, hepatocyte bands don't have a clear radial orientation, the connective tissue is not found. Sinusoidal capillaries unevenly expanded, reduced the number of vessels compared with the group of lead intoxication. Visually, the number of hematopoietic cells is much lower compared with the group of lead exposure. Number of hepatocytes is higher compared with the group of lead intoxication and close to the level of control numbers. We think, this fact indicates improvement of processes of growth and development under the influence of silver citrate on a background of lead intoxication. Under the combined influence of lead acetate and gold citrate the liver lobules and hepatic beams are not found, sinusoidal capillaries expanded and full-blooded compared to control group. Number of hematopoietic cells much higher visually compared with the control, and the number of hepatocytes reduced, which probably indicates a delay of the liver development under the combined influence of gold citrate and lead acetate.

**Keywords:** lead acetate, embryo, fetal liver, silver citrate, gold citrate.

*Рецензент – проф. Білаш С. М.  
Стаття надійшла 17.03.2016 року*