

УДК 611.1/08/12:591.437:612.014.46:661.852

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-12\(30\)-1071-1091](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-12(30)-1071-1091)

**Шевченко Інна Володимирівна** кандидат медичних наук, доцент, Дніпровський державний медичний університет, вул. В.Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, тел.: (050) 536-56-02, <https://orcid.org/0000-0001-7928-9094>

**Нефьодова Олена Олександрівна** доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії, Дніпровський державний медичний університет, вул. В.Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, тел.: (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-1665-9032>

**Кушнарєва Катерина Анатоліївна** кандидат медичних наук, доцент, Дніпровський державний медичний університет, вул. В.Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, тел.: (067) 989-33-44, <https://orcid.org/0000-0002-6827-5313>

**Козловська Ганна Олексіївна** кандидат медичних наук, викладач, Дніпровський державний медичний університет, вул. В.Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, тел.: (098) 246-99-98, <https://orcid.org/0000-0002-6362-7789>

**Козловська Олександра Григорівна** кандидат медичних наук, доцент, Придніпровська державна академія фізичної культури і спорту, вул. Набережна Перемоги, 10, м. Дніпро, 49000, тел. (056)-731-96-89, <https://orcid.org/0000-0002-6362-7789>

**Родіонов Валентин Костянтинович** асистент, Європейський медичний університет, вул. академіка Дзяка Георгія 17, м. Дніпро, 49044, тел.: (068) 640-38-34, <https://orcid.org/0000-0003-4825-2517>

**Крижановський Іван Дмитрович** кандидат медичних наук, доцент, Європейський медичний університет, вул. академіка Дзяка Георгія 17, м. Дніпро, 49044, тел.: (068) 640-38-34, <https://orcid.org/0009-0000-4606-6943>

**Чобіток Лілія Олександрівна** викладач, Європейський медичний університет, вул. академіка Дзяка Георгія 17, м. Дніпро, 49044, тел.: (068) 640-38-34, <https://orcid.org/0000-0002-4071-7431>

**Широков Олександр Васильович** кандидат медичних наук, Європейський медичний університет, вул. академіка Дзяка Георгія 17, м. Дніпро, 49044, тел.: (068) 640-38-34, <https://orcid.org/0000-0002-8029-9924>

**Мархонь Наталія Олександрівна** кандидат медичних наук, викладач, Європейський медичний університет, вул. академіка Дзяка Георгія 17, м. Дніпро, 49044, тел.: (068) 640-38-34, <https://orcid.org/0000-0002-2142-4959>

**Євтушенко Наталія Вікторівна** асистент, Європейський медичний університет, вул. академіка Дзяка Георгія 17, м. Дніпро, 49044, тел.: (068) 640-38-34, <https://orcid.org/0000-0003-0677-6195>

## **АНАЛІЗ ВПЛИВУ АЦЕТАТУ СВИНЦЮ ТА ЗАСОБІВ З БІОПРОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ НА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ**

**Анотація.** В даному огляді наукової літератури проведений аналіз сучасного стану наукових досліджень стосовно негативного впливу сполук свинцю на морфо-функціональний стан організму та серцево-судинної системи. Аналіз даних експериментальних досліджень та показників впливу ацетату свинцю в медичній літературі доводить негативний вплив на морфо-функціональний стан серцево-судинної системи та морфогенез серця. Сполуки свинцю спричинюють виражені неспецифічні морфо-функціональні зміни у судинній системі.

В результаті проведеного аналізу літературних даних вдалося встановити, що серце та судинна система чутливі до впливу сполук свинцю, протягом пренатального та постнатального розвитку. Дія ацетату свинцю викликає порушення морфогенезу міокарда різних відділів серця з розвитком дистрофічних змін у міокарді зменшується проліферативна активність у стінці серця, виявляються безклітинні ділянки щільного шару міокарда, а також знижується кількість активно функціонуючих капілярів, що супроводжувалось звуженням просвіту мікросудин, набряком судинних стінок, стазом крові. На ультраструктурному рівні виявляли істотне зменшення просвіту капілярів за рахунок випинання перікаріону ендотеліоцитів в просвіт. У аорті та великих артеріях щурів після тривалого надходження ацетату свинцю виявляли ушкодження ендотеліальних клітин інтими, ацидофільну дегенерацію сполучної тканини, тромбоз просвітів судин. Фетоплацентарний бар'єр проникний для важких металів вважається, що свинець транспортується через плаценту шляхом простої дифузії. Свинець здатний накопичуватися у організмі плоду, навіть за умов відносно низьких концентрацій його у материнській крові і чинити ембріотоксичну та фетотоксичну дію.

Застосування засобів з антиоксидантною дією дозволило пригнітити кардіотоксичну дію ацетату свинцю, сприяло морфогенезу серця, запобігало пошкодженню судин, розвитку фіброзу і запальних процесів у міокарді. Останніми роками активно проводяться дослідження засобів природного

походження, які мають здатність зменшувати негативні ефекти сполук свинцю. У першу чергу, варто зазначити такі антиоксиданти рослинного походження, як, інулін, лікопін.

**Ключові слова:** свинцева інтоксикація, кардіогенез, ангіогенез, серце, міокард, кардіоміоцити, судини, морфо-функціональні зміни, атеросклеротичне ураження судин, антиоксиданти, інулін, лікопін.

**Shevchenko Inna Volodymyrivna** Candidate of medical sciences, associate professor, Dnipro State Medical University, V. Vernadskyi St., 9, Dnipro, 49044, tel.: (050) 536-56-02, <https://orcid.org/0000-0001-7928-9094>

**Nefodova Olena Oleksandrivna** Doctor of medical sciences, professor, head of the department of human anatomy, clinical anatomy and operative surgery, Dnipro State Medical University, V. Vernadskyi St., 9, Dnipro, 49044, tel. +38 (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-1665-9032>

**Kushnaryova Kateryna Anatolyivna** Candidate of medical sciences, associate professor, Dnipro State Medical University, V. Vernadskyi St., 9, Dnipro, 49044, tel.: (067) 989-33-44, <https://orcid.org/0000-0002-6827-5313>

**Kozlovska Hanna Oleksiivna** Candidate of medical sciences, instructor, Dnipro State Medical University, V. Vernadskyi St., 9, Dnipro, 49044, tel.: (098) 246-99-98, <https://orcid.org/0000-0002-6362-7789>

**Rodionov Valentin Kostiantynovich** Assistant professor, European Medical University, Academician Dzyak Giorhiy St., 17, Dnipro, 49044, tel.: (068) 640-38-34, <https://orcid.org/0000-0003-4825-2517>

**Kryzhanovskyi Ivan Dmytrovych** Candidate of medical sciences, associate professor, European Medical University, Academician Dzyak Giorhiy St., 17, Dnipro, 49044, tel.: (068) 640-38-34, <https://orcid.org/0009-0000-4606-6943>

**Chobitok Lilia Oleksandrivna** Instructor, European Medical University, Academician Dzyak Giorhiy St., 17, Dnipro, 49044, tel.: (068) 640-38-34, <https://orcid.org/0000-0002-4071-7431>

**Shirokov Oleksandr Vasylovich** Candidate of Medical Sciences, European Medical University, Academician Dzyak Giorhiy St., 17, Dnipro, 49044, tel.: +380686403834, <https://orcid.org/0000-0002-8029-9924>

**Markhon Nataliya Oleksandrivna** Candidate of medical sciences, lecturer, European Medical University, Academician Dzyak Giorhiy St., 17, Dnipro, 49044, tel.: (068) 640-38-34, <https://orcid.org/0000-0002-2142-4959>

**Yevtushenko Nataliya Viktorivna** Assistant, European Medical University,  
Academician Dzyak Giorhiy St., 17, Dnipro, 49044, tel.: (068) 640-38-34,  
<https://orcid.org/0000-0003-0677-6195>

## **ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF LEAD ACETATE AND AGENTS WITH BIOPROTECTIVE EFFECTS ON THE MORPHO-FUNCTIONAL STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM**

**Abstract:** In this review of scientific literature, an analysis of the current state of scientific research regarding the negative impact of lead compounds on the morpho-functional state of the body and the cardiovascular system was carried out. Analysis of data from experimental studies and indicators of exposure to lead acetate in the medical literature proves a negative effect on the morpho-functional state of the cardiovascular system and the morphogenesis of the heart. As a result of the analysis of literature data, it was possible to establish that the heart and vascular system are sensitive to the influence of lead compounds during prenatal and postnatal development. The action of lead acetate causes a violation of the morphogenesis of the myocardium of various parts of the heart with the development of dystrophic changes in the myocardium, the proliferative activity in the heart wall decreases, cell-free areas of the dense layer of the myocardium are revealed, and the number of actively functioning capillaries decreases, which is accompanied by a narrowing of the lumen of microvessels, swelling of the vascular walls, blood stasis. At the ultrastructural level, a significant decrease in the lumen of the capillaries was detected due to the protrusion of the perikaryon of the endotheliocytes into the lumen. Damage to endothelial cells of the intima, acidophilic degeneration of connective tissue, thrombosis of vessel lumens, fibrotic processes, and dystrophic calcification of the media were detected in the aorta and large arteries of rats after long-term intake of lead acetate. The fetoplacental barrier is permeable to heavy metals, and lead is thought to be transported across the placenta by simple diffusion. Lead is able to accumulate in the body of the fetus, even under conditions of relatively low concentrations of it in the maternal blood, and exert an embryotoxic and fetotoxic effect. The use of agents with an antioxidant effect made it possible to suppress the cardiotoxic effect of lead acetate, contributed to the morphogenesis of the heart, prevented damage to blood vessels, the development of fibrosis and inflammatory processes in the myocardium. First of all, it is worth noting such plant-based antioxidants as inulin and lycopene. In view of this, a deep and comprehensive study of the morpho-functional development of the heart under the influence of toxic factors and the use of agents with antioxidant action is relevant.

**Keywords:** lead intoxication, cardiogenesis, angiogenesis, heart, myocardium, cardiomyocytes, blood vessels, morpho-functional changes, atherosclerotic vascular damage, antioxidants, inulin, lycopene.

**Постановка проблеми.** Свинець займає 16-те місце серед глобальних факторів ризику, які впливають на здоров'я населення [1]. За даними ВООЗ, хворобливий вплив на організм людини спричинюють навіть відносно низькі концентрації свинцю. Так, вміст його в крові на рівні 5 мкг/дл викликає у дітей зниження рівня інтелекту, а у дорослих пов'язаний із підвищеним артеріальним тиском. Джерелами надходження сполук свинцю в організм людини виступають забруднені ними повітря, вода, продукти харчування рослинного і тваринного походження [2, 3,]. При надходженні свинцю в материнський організм він проникає у материнське молоко в значних концентраціях і може чинити негативний вплив на новонароджених [4]. Свинець також здатний індукувати апоптоз у різних типах клітин [5]. Усе це зумовлює широкий спектр негативних наслідків свинцевої інтоксикації та значну варіабельність її морфологічних та фізіологічних проявів.

Серед шкідливих впливів свинцю дослідниками були описані нейротоксичність [6], нефротоксичність [7], ушкодження печінки [8,], морфологічні та функціональні зміни чоловічої та жіночої статеві системи [9,10] тощо.

Актуальним є питання корекції свинець-індукованих негативних впливів на організм, для зменшення патогенного впливу важких металів пропонують використовувати в якості їх біоантагоністів мікроелементи (цинк, кальцій селен, срібло, золото тощо), засоби для зв'язування іонів важких металів та виведення їх з організму (хелатоутворюючі сполуки та ентеросорбенти тваринного або рослинного походження). Останніми роками активно проводяться дослідження засобів природного походження, які мають здатність зменшувати негативні ефекти сполук свинцю. Варто зазначити такі антиоксиданти рослинного походження, як пектин, інулін, бета-каротин, лікопін тощо. Додавання інуліну до кормів сприяло значному посиленню виведення з організму експериментальних щурів важких металів, а саме свинцю та кадмію. Використання лікопіну у щурів з модельованим гострим холестазом значно знижувало оксидативний стрес, що проявлялося зменшенням рівнів малонового діальдегіду та оксиду азоту, а також зменшенням ушкодження ДНК вільними радикалами, показана корегуюча дія лікопіну на свинець-індуковані зміни параметрів крові щурів.

З огляду на це глибоке і всебічне дослідження морфо-функціонального розвитку серця за дії токсичних факторів та застосування засобів з антиоксидантною дією, є актуальним.

**Мета статті.** Провести аналіз медично-наукової літератури щодо результатів впливу ацетату свинцю на серцево-судинну систему та корекція засобами з біопротекторною дією.

**Виклад основного матеріалу.** Сполуки свинцю спричинюють виражені неспецифічні морфофункціональні зміни у судинній системі. Гостра та хронічна свинцева інтоксикація сприяє вивільненню активних форм кисню та

циклооксигеназо-залежних вазоконстрикторів, а також чинить виражений інгібуючий вплив на утворення оксиду азоту, і тим самим викликає клінічно значущу ендотеліальну дисфункцію [11, 12]. У роботах І. М. Трахтенберга, С. П. Луговського [13] проводилося вивчення одноразового (62,5 мг/кг ваги тіла) та багаторазового (5 мг/кг, кожного дня протягом 1 місяця) впливу свинцю на організм щурів. Результати показали, що у серці знижувалася кількість активно функціонуючих капілярів, що супроводжувалось звуженням просвіту мікросудин, набряком судинних стінок, стазом крові. На ультраструктурному рівні виявляли істотне зменшення просвіту капілярів за рахунок випинання перикаріону ендотеліоцитів в просвіт.

У дослідженні В. Minaii et al. [14] у аорті та великих артеріях щурів після тривалого надходження ацетату свинцю виявляли ушкодження ендотеліальних клітин інтими, ацидофільну дегенерацію сполучної тканини, тромбоз просвітів судин, фібротичні процеси та дистрофічну кальцифікацію медії. Схожі результати отримані у роботах С. С. Островської [15, 16]: у групі щурів, які впродовж 10 днів щоденно отримували внутрішньоочеревинні ін'єкції ацетату свинцю, виявляли достовірне збільшення судинного індексу у артеріях з діаметром >200мкм, при майже незмінному судинному індексі дрібних артерій.

Вплив сполук свинцю на зріле серце теж добре вивчений. М. Fiorese et al. [17] після гострого впливу ацетату свинцю реєстрували підвищення активності  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФ-ази та міозинової  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-ази та посилення скоротливості міокарда у щурів, що проявлялося підвищенням систолічного тиску в правому та лівому шлуночках. У той же час, в експериментах з хронічним введенням низьких доз свинцю реєстрували підвищення систолічного артеріального тиску у щурів при зниженні ізотропної відповіді на кальцій та відсутності змін у силі та похідних за часом від сили соскоподібних м'язів лівого шлуночка. Автори вважають, що свинець не впливає на транс-сарколемальний кальцієвий потік, і припускають, що його дія може бути пов'язана з ушкодженням скоротливого апарата [18].

У роботі М. А. Ahmed et al. [9] вплив ацетату свинцю тричі на тиждень впродовж 8-ми тижнів спричиняв оксидативний стрес та пошкодження серцевої тканини, що проявлялося підвищенням рівнів серцевого високочутливого С-реактивного протеїну, інтерлейкіну-6, Е-селектину, тропоніну I, сироваткової креатинкінази-МВ, зниженням рівнів серцевого апеліну, супероксиддисмутази, глутатіонової пероксидази та глутатіону, а також морфологічними змінами у формі крововиливів, некрозів міокарда, інфільтрації мононуклеарними клітинами та фіброзу. Імуногістохімічне дослідження серця щурів у групі після впливу ацетату свинцю виявило позитивну експресію циклооксигенази-2. Подібні результати отримали V. D. Roshan et al. [19]; автори вказують на значне підвищення рівнів високочутливого С-реактивного протеїну, креатинкінази-МВ, малонового

діальдегіду та ліпопротеїнів низької щільності, а також значне зниження рівнів глутатіонової пероксидази, ліпопротеїнів високої щільності та загальної антиоксидантної ємності.

О. С. Погорелова [20], досліджуючи вплив солей важких металів на серце щурів різних вікових категорій, вказує, що затравка комбінаціями солей важких металів спочатку викликає компенсаторну гіпертрофію міокарда, а при подовженні терміну експерименту призводить до структурних змін у серцях тварин в усіх вікових групах, які проявляються зменшенням чистої маси серця та маси лівого шлуночка, розвитком нерівномірної дилатації порожнин шлуночків, змінами цитоморфометричних показників міокарда, перебудовами судинного русла і вираженими фібротичними процесами у міокарді. Ці дані узгоджуються з результатами, отриманими О. С. Шубиною [21]: після перорального введення зрілим білим щурам високих доз ацетату свинцю (45 мг/кг) впродовж 14 днів відбувалося пошкодження структур мікроциркуляторного русла скоротливого міокарда та активна проліферація сполучної тканини. Появу вогнищ некрозу та поліморфноядерної клітинної інфільтрації між м'язовими волокнами міокарда після впливу низьких та високих доз свинцю також описували [22].

Етапи пренатального розвитку серця в нормі детально описані у ряді оглядових робіт де автори узагальнили основні процеси кардіогенезу експериментальних тварин і встановили відповідність між термінами та стадіями розвитку серця людини і тварин [23, 24, 25, 26].

Аналіз питань розвитку міокарда нерозривно пов'язаний з вивченням скоротливого апарату кардіоміоцитів: стану міофібрил у різних зонах і відділах серця, особливостей його розвитку і функціонування на етапах онтогенезу, молекулярних основ формування скоротливих структур, регуляції синтезу саркомерних білків, а також енергетики та регуляції скорочення [27, 28, 29].

Значний інтерес морфологів викликав феномен сполучення мітохондрій в єдину внутрішньоклітинну систему, яка передбачає безпосередні контактні взаємодії між окремими органелами. Зокрема, в нормальному міокарді щурів виявлено існування межмітохондріальних контактів, найбільш виражених в субсарколемальній зоні скоротливих кардіоміоцитів [30, 31, 32].

У циклі робіт вітчизняних та зарубіжних дослідників були визначені ультраструктурні характеристики формування та реакції різних типів мітохондрій Кмц, що розвивались за умов різних альтеративних впливів, зокрема внутрішньоутробної гіпоксії. Результати цих перебудов мітохондріального апарату скоротливих кардіоміоцитів шлуночків і передсердь дозволили визначити ознаки альтеративних процесів і компенсаторно-адаптаційних реакцій у мітохондріомі [33, 34].

Серія досліджень присвячена питанням формування спеціалізованого контактного апарату типових кардіоміоцитів шлуночків щурів у нормі та за умов впливу хронічної пренатальної гіпоксії впродовж онтогенезу. Визначено,

що обумовлене гіпоксією порушення контактного апарата на етапі пренатального онтогенезу починається з некусусів, темпи новоутворення контактних структур уповільнені [35]. З'ясовано, що після народження спостерігаються відтерміновані прояви впливу гіпоксії на стан контактного апарата, що полягають, зокрема, у формуванні нетипових латеральних некусусів, які не завершують свій перерозподіл у склад вставного диска. Визначено особливості онтогенетичних змін просторового розподілу спеціалізованих міжклітинних з'єднань у процесі формування дефінітивної структури вставного диска, а також надано оцінку його геометрії та морфологічної зрілості у нормі та за умов хронічної пренатальної гіпоксії [36].

В ембріональному періоді починається диференціація судинних ланок вінцевої системи, з формуванням артеріальних, венозних та лімфатичних властивостей [37]. Просторовий аналіз корозійних препаратів МЦР серця у плодів 16-24 тижнів показав достовірні топологічні відмінності щодо орієнтації, форми та порядковості різних анатомічних типів судин [38, 39].

На основі гістологічного, імуногістохімічного, біохімічного аналізу змін, які спостерігаються при моделюванні атеросклерозу у щурів, встановлено, що введення нативних ліпопротеїнів низької щільності людини експериментальним щурам супроводжується реакцією з боку вінцевих судин великого, середнього та дрібного калібрів, у якій виділено 4 стадії: доморфологічну, доліпідну, стадії ліпоїдозу та ліпосклерозу [40, 41]. Доведено, що найбільш ранню реакцію при моделюванні атеросклерозу виявляють вінцеві судини дрібного калібру. Прослідковані девіації активності ММП-2 та ММП-9 у ділянках атеросклеротичного пошкодження, які віддзеркалюють ступінь деградації компонентів екстрацелюлярного матриксу [42]. Авторами описано низку стійких асоціацій морфологічних, гістогенетичних та біохімічних ознак, які можна вважати критеріями кожної зі стадій експериментального атеросклерозу [43].

Свинець накопичується у серці і має виражену кардіотоксичну дію [44,45]. Зміни судин серця та ішемію міокарда при дії ацетату свинцю описано у окремих статтях [46,47]. Застосування методу імуногістохімії дозволило отримати багато нових даних про цитологічні та морфофункціональні закономірності морфогенезу серця встановлено, що кардіоміоцити серця на ранніх стадіях пренатального розвитку експресують  $\alpha$ -SMA. При пошкодженні міокарда виявлено ремоделювання позаклітинного матриксу рядом ферментів, зокрема матриксними металопротеїнази (MMPs). Автори відмічають збільшення специфічних позаклітинних білків (ламініну, колагену та фібронектину), що пояснюють структурними ознаками ініціації фіброзу при пошкодженні серця. Разом з тим інші автори описали зменшення вмісту колагену у міокарді, що було оцінено як прояв пошкодження строми. Відомо про збільшення експресії MMP-9 у ранньому постнатальному розвитку, що необхідно для повноцінного ангіогенезу [48]. Виявлено, що ішемічне



пошкодження серця характеризується збільшенням експресії судинного ендотеліального фактору росту (VEGF), що розглядається як механізм спрямованого ангіогенезу навколо ділянки пошкодженого міокарда, але під впливом свинцю встановлено зниження VEGF у печінці, хоча застосування  $\alpha$ -токоферолу пригнічувало цитотоксичну дію свинцю і збільшувало синтез фактору росту [49].

Z. Liu et al. [50] на підставі статистичного аналізу 316 випадків вроджених вад серця та 348 випадків контролю (без вроджених вад) показали, що високі рівні вмісту свинцю у материнському організмі пов'язані з підвищеним ризиком розвитку у нащадків септальних дефектів, дефектів конусо-стовбурового відділу, обструкції випускного тракту правого шлуночка, аномального впадіння легеневих вен та інших вад серця. Ці дані засвідчили зв'язок ступеня проникнення свинцю через гістогематичні бар'єри у тканини та рівнем експресії MMP-9, тобто із збільшенням експресії ензимів міжклітинного простору, зменшується бар'єрна функція мікросудин і зростає проникність свинцю та його цитотоксична дія. У іншій публікації зменшення вмісту колагену у міокарді також оцінено як прояв пошкодження строми [51].

Під впливом свинцю виявлено активацію експресії VEGF астроцитів при експозиції свинцем. У інших дослідженнях показано зниження VEGF у печінці, а введення  $\alpha$ -токоферолу сприяло ангіогенезу [52, 53]. VEGF може мати важливе значення при регенеративних процесах.

Фетоплацентарний бар'єр проникний для важких металів, таких як ртуть, свинець, кадмій та селен, тому вміст їх у пуповинній крові майже рівний або навіть вищий за вміст у материнській крові [54, 55]. Вважається, що свинець транспортується через плаценту шляхом простої дифузії [54] хоча не виключена участь білків-транспортів, наприклад, DMT-1 [56], який слугує для транспортування заліза у клітини, проте також має спорідненість з дивалентними катіонами марганцю, кобальту, нікелю, кадмію, міді, цинку та свинцю, та експресується в тому числі і в плаценті. Експериментальні дані свідчать про те, що свинець здатний дозо-залежно індукувати синтез та експресію у плаценті металотіонеїнів, які приймають участь у внутрішньоклітинному зв'язуванні іонів металів та захисті клітин від оксидантного стресу [57].

Введення сполук свинцю протягом вагітності зумовлює у експериментальних тварин порушення плацентогенезу, зміни структурної організації плаценти з розвитком дисциркуляторних та дистрофічно-дегенеративних процесів, що описано в роботах [58, 59, 60, 61]. У роботі В. Ф. Шаторної та співавторів [61] вказують на збільшення кількості функціонуючих судин та збільшення їх діаметр, а також на зміни у формуванні клапанного апарата: зменшується виразність соскоподібних м'язів, вкорочуються сухожилкові струни, зустрічаються додаткові аномальні сухожилкові струни, стулки передсердно-шлуночкових клапанів стають

поліморфними і подекуди мають потовщення крайової поверхні.

Свинець здатний накопичуватися у організмі плоду, навіть за умов відносно низьких концентрацій його у материнській крові [62], і чинити ембріотоксичну та фетотоксичну дію. Вплив сполук свинцю на материнський організм у експериментах на тваринах знижує виживаність зародків [63, 64, 65]. Найпоширенішими вадами були гемангіоми та лімфангіоми, гідроцелею і неопущення яєчок. S. Roy et al. [66] описали ультраструктурні зміни у церебральних судинах курячих ембріонів після впливу ацетату свинцю.

Пренатальний розвиток серця є тривалим у часі процесом, у ході якого відбуваються складні та різноспрямовані перебудови органу. Цим зумовлене різноманіття варіантів впливу на формування серця низки зовнішніх та внутрішніх чинників, які призводять до більш або менш значущих відхилень від нормального ходу кардіогенезу [67, 68].

У дослідженні А. П. Коваля [69] показано, що підвищений рівень свинцю в організмі достовірно частіше визначався серед дітей з уродженими вадами серця та магістральних судин, ніж серед здорових. За результатами О. П. Коваля [69], концентрація свинцю в тканинах кардіоваскулярної системи на рівні 0,127 мг/кг і вище обумовлює ризик формування аномалій розвитку серця та магістральних судин.

S. Siebel, B. D. Solomon [70] у своїй оглядовій роботі вказують на дисфункцію мітохондрій як можливу причину розвитку VACTERL-асоціації.

Тератогенний вплив сполук свинцю на розвиток серця описаний у серії робіт S. H. Gilani [71]. Так, у курячих ембріонів віком 8 діб, які зазнавали впливу ацетату свинцю на 2-гу добу інкубації, виявляли аортальний стеноз, клапанні дефекти (аномальну кількість стулок або низький ступінь диференціації їх тканин), стоншення стінки шлуночків. Частота вад розвитку серця зростала зі збільшенням дози свинцю. В іншому дослідженні на ультрамікроскопічному рівні вивчали зміни тканин ендокардіальних подушок серця курячого ембріона після впливу ацетату свинцю. Найбільш значущими змінами були набряк мітохондрій, збільшення об'єму та зниження щільності мітохондріального матриксу, скорочення та зменшення кількості мітохондріальних крист, а також розриви ядерних мембран. Зміни мітохондріального апарату шлуночків серця курячих ембріонів під впливом ацетату свинцю були схожими [72]: мітохондрії були деформовані, значно варіювали у розмірах та формі, часто були набряклими, з дегенеративними змінами у кристах. У цій же роботі також зазначається, що після дії ацетату свинцю міофібрили шлуночків ставали коротшими, фрагментованими, дезорганізованими і скудними, у зонах зниження вираженості міофібрил мало місце помітне скупчення спотворених мітохондрій. Відзначалася велика кількість набряклих вакуолей.

Під впливом низьких концентрацій ацетату свинцю зменшується маса серця ембріонів щурів, а також відбуваються певні зміни у його будові:

зменшується товщина стінки шлуночків та міжшлуночкової перегородки за рахунок витончення компактного міокарда, трабекули міокарда стають витонченими, не утворюють містків та не містять судин. У передсердях поруч із витонченням стінки і збільшенням порожнини має місце посилена трабекуляція [73].

Для зменшення патогенного впливу важких металів пропонують використовувати в якості їх біоантагоністів мікроелементи (цинк, кальцій селен, срібло, золото тощо), засоби для зв'язування іонів важких металів та виведення їх з організму (хелатоутворюючі сполуки та ентеросорбенти тваринного або рослинного походження), донатори сульфгідрильних груп (унітіол, D-пеніциламін), антиоксиданти (токоферол, аскорбінова кислота тощо) [74,75]. Останніми роками активно проводяться дослідження засобів природного походження, які мають здатність зменшувати негативні ефекти сполук свинцю. У першу чергу, варто зазначити такі антиоксиданти рослинного походження, як пектин, інулін, бета-каротин, лікопін, флавоноїди, таніни тощо.

Так, наприклад, при використанні у свійської птиці фітокомпозиції, що містить інулін, в печінці курей був повністю відсутній свинець, на відміну від птахів, які не отримували інулін. Також у експериментах на лабораторних тваринах було продемонстровано ефективність інуліну у виведенні з організму свинцю та кадмію, а також у підвищенні засвоюваності кальцію [76, 77] додавання інуліну до кормів сприяло значному посиленню виведення з організму експериментальних щурів важких металів, а саме свинцю та кадмію.

За даними Komousani T.A et al. [78], використання лікопіну у щурів з модельованим гострим холестазом значно знижувало оксидативний стрес, що проявлялося зменшенням рівнів малонового діальдегіду та оксиду азоту, а також зменшенням ушкодження ДНК вільними радикалами. Підвищення активності антиоксидантної системи щурів під впливом лікопіну описують також [78, 79] у експерименті на зрілих щурах продемонстрували ефективність лікопіну з протидії токсичним ефектам, що розвивалися внаслідок впливу ацетату свинцю. Н. Ahmadi Ashtiani et al. [80] повідомляють про інгібуючий ефект лікопіну на спричинене ацетатом свинцю ушкодження печінки. У експериментах з модельованою свинець-індукованою нефротоксичністю у щурів I. Omotosho [81] після введення експериментальним тваринам томатів, багатих на лікопін, реєстрували посилення активності відновленого глутатіону, що підтверджує виражену антиоксидантну дію лікопіну. У роботі E. O. Salawu [82] використання у щурів томатної пасти як джерела лікопіну дозволило знизити негативний вплив ацетату свинцю на морфофункціональний стан яєчок, а у роботі [83] показана корегуюча дія лікопіну на свинець-індуковані зміни параметрів крові щурів.

З літературних джерел відомо, що застосування засобів з антиоксидантною дією дозволило пригнітити кардіотоксичну дію ацетату

свинцю, зменшити пероксидацію, підтримати рівень ряду ферментів (глутатіон редуктази, супероксиддисмутази та інших) [47], сприяло морфогенезу серця, запобігало пошкодженню судин, розвитку фіброзу і запальних процесів у міокарді [84].

**Висновки.** Таким чином, аналіз літературних даних показав, що негативний вплив сполук свинцю на функціонування органів та систем не викликає сумнівів і донині лишається актуальною проблемою у сфері охорони здоров'я. Уточнення потребують механізми пошкоджуючої дії свинцю на хід кардіогенезу, а також морфофункціональні зміни серця та магістральних судин на етапах пренатального кардіогенезу за умов хронічної свинцевої інтоксикації. Актуальним лишається питання можливості використання коректорів, зокрема, інуліну та лікопіну для протидії небажаному впливу сполук свинцю на кардіогенез.

#### *Література:*

1. WHO. World Health Report 2002. World Health Organization, Geneva, 2002.
2. Довгалюк А. І. Забруднення довкілля токсичними металами та його індикація за допомогою рослинних тестових систем / А. І. Довгалюк // Біологічні студії. - 2013. – Т. 7, № 1. – С. 197-204.
3. Комплексная оценка содержания свинца в объектах окружающей среды Донецкого региона. / Н. Ф. Иваницкая, М. Г. Степанова, З. Л. Усикова, Д. С. Зыков // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. - № 18(2). – С. 133–137.
4. Placental and lactational transfer of lead in rats: a study on the lactational process and effects on offspring / I. P Hallén, L. Jorhem, A.Oskarsson // Archives of toxicology. – 1995. – Vol. 69, № 9. – P. 596-602.
5. Oxidative stress: a possible mechanism for lead-induced apoptosis and nephrotoxicity/ Q. Jia, X. Ha, Z. Yang [et al.] // Toxicol Mech Methods. – 2012. – Vol. 22(9). – P. 705-710.
6. Garza A. Cellular mechanisms of lead neurotoxicity / A. Garza, R. Vega, E. Soto // Med Sci Monit. – 2006. – Vol. 12(3). – P. 57-65.
7. Effect of lead acetate toxicity on experimental male albino rat / N.M. Ibrahim, E.A. Eweis, H.S. El-Beltagi [et al.] // Asian Pac J Trop Biomed. – 2012. – Vol. 2(1). – P. 41–46.
8. Dovgal H. V., Romanenko O. A., Shevchenko I. V. The expression of immunohistochemical markers in the liver and heart in the early ontogenesis after maternal exposure of lead acetate and under the correction by lycopene and inulin. Proceedings of the Second International Conference of European Academy of Science. November 20-28, Bonn, Germany, 2018. – P. 49.
9. Shatorna V.F. Cardiogenesis changes after the plumbic acetate impact in rats under the correction conditions in the experiment / V.F. Shatorna, O.O. Nefyodova, O.O. Nefodov, I.I. Kolosova, V.V. Major, O.V. Kuznetsova, Yu.V. Demidenko, G.A. Yeroshenko // Світ медицини та біології. – 2020. - №4 (74). – С. 219 – 223.
10. Shubina O.S Effect of Lead Acetate on the Productivity of the Seminal Glands of Male Albino Rats. / O.S. Shubina, N.A. Dudenkova // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2015. – Vol. 6(1). – P. 1616-1621.
11. Acute lead-induced vasoconstriction in the vascular beds of isolated perfused rat tails is endothelium-dependent. / E.A. Silveira, J.H.F.Lizardo, L.P.Souza [et al.] // Braz J Med Biol Res. - 2010. – Vol. 43(5). – P. 492-499.

12. Нефьодов О.О. Місце неопіодних анальгетиків та роль оксиду азоту в механізмах болю та спазму / О.О. Нефьодов, В.Й. Мамчур, В.І. Опришко [та ін.] // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, №2. – С. 46 – 52.
13. Шаторная В.Ф. Анализ модифицирующего влияния цитратов золота, серебра и железа на эмбриотоксичность ацетата свинца в эксперименте / В.Ф. Шаторная, В.Г. Каплуненко, И.С. Чекман, В.И. Гарец, Э.Н. Белецкая, Е.А. Нефедова, Н.М. Онул // Морфология. – 2014. – №1, Т.8. – С. 99-103.
14. Minaii V. Toxicity of lead acetate on rabbit arteries: A histological evaluation / V. Minaii, M. Abdollahi, Z. Towfighi // Abstracts of the 45th Congress of the European Societies of Toxicology. Toxicology Letters. – 2008. – Vol. 180. – P. 53.
15. Нефьодова О.О. Визначення впливу ацетату свинцю на хід кардіогенезу щура в експерименті / О.О. Нефьодова // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – вип.4, Т.2 (114). – С. 243-246.
16. Нефьодова О.О. Сучасний погляд на вплив сполук важких металів / О.О. Нефьодова, В.В. Кривошей // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – вип.4, Т.2 (125). – С. 35-39.
17. Acute exposure to lead increases myocardial contractility independent of hypertension development / M. Fioresi, L.B.Furieri, M.R.Simões[et al.] // Braz J Med Biol Res. – 2013. – Vol. 46. – P. 65-73.
18. Chronic lead exposure increases blood pressure and myocardial contractility in rats / M. Fioresi, M. R. Simões, L. B. Furieri [et al.] // PLoS One. - 2014. – Vol. 19;9(5):e96900.
19. Exercise training and antioxidants: effects on rat heart tissue exposed to lead acetate. / V. D. Roshan, M. Assali, A. H. Moghaddam [et al.] // Int J Toxicol. - 2011 Mar. – Vol. 30(2). – P. 190-196.
20. Шаторная В.Ф. Морфологическое исследование влияния некоторых микроэлементов на репродуктивную систему и эмбриогенез / В.Ф. Шаторная, В.А. Линник, В.Г. Каплуненко, Е.А. Савенкова, И.С. Чекман // Микроэлементы в медицине. – 2014. - №15(1). – С. 34-39.
21. Нефьодов О.О. Визначення впливу кадмію на показники ембріогенезу при ізольованому введенні та в комбінації з цитратами селену та германію / О.О. Нефьодов, Д.В. Білишко, К.А. Кушнар'ова, О.С. Шевченко, В.Ф. Шаторна, О.І. Кефелі-Яновська, О.Г. Козловська // Медичні перспективи. - 2020. - Т. 25, № 1. - С. 24-31.
22. Sharma S. Histological alterations induced in mice heart after lead acetate treatment. / S. Sharma, A. Thakur. // Int J Pharm Bio Sci. - 2015. – Vol. 6(1). – P. 984-990.
23. Шаторна В.Ф. Вплив низьких доз ацетату свинцю на кардіогенез щура в експерименті / В.Ф. Шаторна, В.І. Гарець, О.О. Нефьодова, І.І. Кононова. - Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – вип.2, Т.2 (129). – С. 375-379.
24. Шаторна В.Ф. Експериментальне вивчення впливу нанометалів на ембріогенез і розвиток серця / В.Ф. Шаторна, І.С. Чекман, В.І. Гарець, О.О. Нефьодова, В.Г. Каплуненко // Інтегративна антропологія. – 2017. - №1 (29). - С. 59-63.
25. Sylva M. Development of the human heart. / M. Sylva, van den Hoff M.J., A.F. Moorman // American Journal of Medical Genetics Part A. – 2014. – Vol. 164, № 6. – P. 1347–1371.
26. Wittig J. G. The Early Stages of Heart Development: Insights from Chicken Embryos. / J. G. Wittig, A. Münsterberg // J. Cardiovasc. Dev. Dis. – 2016. – Vol. 3. - P. 12.
27. Atomic model of the human cardiac muscle myosin filament / H. A. Al-Khayat, R. W. Kensler, J. M. Squire [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2015. – Vol. 110, № 1. – P. 318–323.
28. Cardiomyocyte growth and sarcomerogenesis at the intercalated disc / A. J. Wilson, R. Schoenauer, E. Ehler [et al.] // Cell. Mol. Life Sci. – 2016. – Vol. 71, № 1. – P. 165–181.

29. Shaw R. M. L-type calcium channel targeting and local signalling in cardiac myocytes / R. M. Shaw, H. M. Colecraft // *Cardiovasc. Res.* – 2016. – Vol. 98, № 2. – P. 177–186.
30. Nefodova O.O. Cardiogenesis changes under the impact of cadmium chloride in rat embryogenesis / O.O. Nefodova, V.F. Shatorna, O.I. Galperin, O.O. Nefodov, G.A. Yeroshenko, I.V. Tverdokhlib, V.I. Harets // *Світ медицини та біології.* – 2019. - №3 (69). – С. 209 – 213.
31. Belenichev I.F. Modulation of HSP70-dependent mechanisms of endogenous neuroprotection with selenium derivatives under conditions of ischemic-type acute cerebrovascular accident modeling / I.F. Belenichev, N.O. Gorchakova, N.V. Bukhtiyarova, I.B. Samura, N.V. Savchenko, O.O.Nefodov, P.G. Bak // *Pedagogy and Psychology of Sport.* – 2020. – Vol. 6(4). – P. 99-108.
32. Іванченко М. В. Ультраструктура мітохондріального апарата скоротливих кардіоміоцитів передсердь у щурів, що розвивались за умов хронічної внутрішньоутробної гіпоксії / М. В. Іванченко // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2014. – № 3 (111). – С. 294-300.
33. Mitochondrial rericulum in cardiomyocytes / A. Kaasik, F. Joubert, M. Kuum [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2016. – Vol. 85. – P. 672–681.
34. Mitochondria as a source of mechanical signals in cardiomyocytes / A. Kaasik, M. Kuum, F. Joubert [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2018. – Vol. 87. – P. 83–91.
35. Нефьодова О.О. Вплив важких металів на морфофункціональний стан серця (огляд даних літератури) / О.О. Нефьодова, І.П. Задесенець // *Вісник проблем біології медицини.* – 2018. – Вип.1, Т.2(143). – С. 31-35.
36. Shatorna V. F. Search of new bioantagonists of embryotoxicity of cadmium chloride in a chronic experiment on rats / Shatorna V. F., Kononova I. I., Garets V. I., Nefodova O. O., Lomyha L. L. // *Вісник проблем біології і медицини* – 2023 – Вип. 1 (168). - С. 92-96.
37. Особливості експресії ендотеліального маркера CD31 в серці плодів людини / О. О. Яковець, С. В. Козлов, О. Г. Есаулов [та ін.] // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія.* – 2016. – № 4/15(58). – С. 27 –29.
38. Нефьодов О.О. Модифікуючий вплив цитрату селену та цетрату германію на ембріотоксичність молей кадмію при комбінованому введенні у щурів / О.О. Нефьодов, Д.В. Білишко, О.А. Земляний, В.Ф. Шаторна // *Український журнал медицини, біології та спорту.* – 2019. - Т.4, №4. – С. 45-50.
39. Козлов С. В. Хронологічні та топологічні особливості будови судинної системи передсердь упродовж пренатального періоду онтогенезу / С. В. Козлов, О. О. Яковець // *Science Rise.* – 2015. – № 11/3(16). – P. 54–59.
40. Трясак Н. С. Імуногістохімічна характеристика стінки вінцевих артерій при експериментальному атеросклерозі / Н. С. Трясак // *Український журнал медицини, біології та спорту.* – 2018. – Т.3, № 6. – С. 62-66.
41. Трясак Н. С. Участь дендритних клітин у розвитку атеросклерозу вінцевих судин в експерименті / Н. С. Трясак // *Медичні перспективи.* – 2018. – Т. 23, № 1. – С. 4-8.
42. Трясак Н. С. Зв'язок активності матриксної металопротеїнази-2 в серцевому м'язі з морфологічними змінами стінки вінцевих судин при експериментальному атеросклерозі / Н. С. Трясак, Ю. В. Сілкіна, А. І. Шевцова // *Світ медицини та біології.* – 2017. - № 1 (59). – С. 144-148.
43. Трясак Н. С. Стан вінцевих артерій при моделюванні атеросклерозу у щурів / Н. С. Трясак, Ю. В. Сілкіна // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2018. – Вип. 3 (145). – С. 325-329.
44. Chronological and morphological study of heart development in the rat / S. G. Marcela, R. M. Cristina, P. G. Angel [et al.] // *Anat Rec (Hoboken).* - 2012. – Vol. 295(8). – P. 1267-1290.
45. Winiarska-Mieczan A. Tannic Acid influence on lead and cadmium accumulation in the hearts and lungs of rats / A. Winiarska-Mieczan, R. Krusiński, M.Kwiecień // *Adv Clin Exp Med.* - 2013 Sep-Oct. – Vol. 22(5). – P. 615-620.

46. Chronological and morphological study of heart development in the rat / S. G. Marcela, R. M. Cristina, P. G. Angel [et al.] // *Anat Rec (Hoboken)*. - 2012. – Vol. 295(8). – P. 1267-1290.
47. Aqueous leaf extract of *Murraya koenigii* protects against lead-induced cardio toxicity in male wistar rats. / Debosree Ghosh, Syed Benazir Firdaus, Elina Mitra, [et al.] / *International Journal of Phytopharmacology*. - 2013. – Vol. 4(2). – P. 119-132.
48. Role of matrix metalloproteinase-2/9 (MMP2/9) in lead-induced changes in an in vitro blood-brain barrier model. / X. Liu, P. Su, S. Meng [et al.] // *International Journal of Biological Sciences*. – 2017. – Vol. 13(11). – P. 1351–1360.
49. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-A: Role on Cardiac Angiogenesis following Myocardial Infarction. / T. Zhao, W. Zhao, Y. Chen, R. Ahokas // *Microvascular Research*. - 2010. – Vol. 80(2). – P. 188–194.
50. Maternal lead exposure and risk of congenital heart defects occurrence in offspring / Z. Liu, Y. Yu, X. Li, A. Wu [et al.] // *Reprod Toxicol*. - 2015. – Vol. 51. –P. 1-6.
51. Melatonin protects against lead-induced cardio toxicity: involvement of antioxidant mechanism. / D. Ghosh, E. Mitra, S.B. Firdaus, A.K. Ghosh [et al] // *Int J Pharm Pharm Sci*. - 2013.- Vol. 5(3). – P. 806-813.
52. Шевченко І.В. Морфологічні зміни порушень морфогенезу серця експериментальних тварин при інтоксикації сполуками свинцю та при корекції / Шевченко І.В., Нефьодова О.О., Степура В.П., Бурегі І.Ю., Широков О.В., Максименко О.П. // Журнал «Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). – 2023. - №10(28). С. 846-856
53. Shevchenko I.V. Cardiotoxic effect of lead acetate on heart morphogenesis based on the results of electron microscopy / Shevchenko I.V., Nefedova O.O., Kushnarova K.A., Kuznetsova O.V., Rutgaizer V.G., Boyko O.V. // *MORPHOLOGIA*. – 2022. – Т.16, №3. – С. 133-138.
54. Goyer RA. Transplacental transport of lead / R.A. Goyer // *Environ Health Perspect*. – 1990. – Vol. 89. – P. 101-105.
55. In situ single photon confocal imaging of cardiomyocyte T-tubule system from Langendorff-perfused hearts / B. Chen, C. Zhang, A. Guo, L.S. Song // *Front Physiol*. – 2018. – Vol. 6. – P. 1987-1993.
56. Kayaalti Z. E valuation of the effect of divalent metal transporter 1 gene polymorphism on blood iron, lead and cadmium levels / Z. Kayaalti, D.K. Akyüzlü, T. Söylemezoğlu.// *Environ Res*. – 2015. – Vol. 137. – P. 8-13.
57. Ma H.Y. Expression and significance of metallothionein in the placenta of women with low level lead exposure during pregnancy / H.Y. Ma, H. Li, J.C. Wang, F.S. Xu // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi (Chinese)* - 2006. – Vol. 41, № 10. – P. 676-679.
58. Біопротекторна дія цинку в макро- і наноаквахелатній формі на ембріогенез щурів за умови свинцевої інтоксикації / Е. М. Білецька, І. С. Чекман, Н. М. Онул [та ін.] // *Медичні перспективи*. – 2013. – Т. 18, № 2. – С. 114-119.
59. Kosharnyi V. V. Morphofunctional changes of the myocardium of rats after the effect of general and local hypothermia / Kosharnyi V. V., Nefedova O. O., Rutgeiser V. G., Abdul-Ogly L. V., Kozlovska G. O., Velikorodny V. I., Kozlovska O. G. // *Вісник проблем біології і медицини* – 2022 – Вип. 3 (166). - С. 393-398.
60. Zharikov M. Y. Peculiarities of the morphology of the secretory components of the heart under influence of hemodynamic overload / Zharikov M. Y., Nefodova O. O., Kramar S. B., Kozlovska O. G., Fedchenko M. P., Kushnarova K. A., Shevchenko I. V. // *Вісник проблем біології і медицини* – 2022 – Вип. 3 (166). - С. 385-388.
61. Шаторна В. Ф. Особливості морфофункціонального стану плаценти щурів під впливом ацетату свинцю та його комбінацій з цитратами металів на різних термінах вагітності / В. Ф. Шаторна, В. В. Майор // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2016 – В. 2, Т. 3. С. 270-274.

62. Білецька Е. М. Транслокація мікроелементів у системі "Мати-плацента-плід" у щурів при фізіологічній вагітності та за умови впливу свинцю / Е. М. Білецька, Н. М. Онул // Медичні перспективи. – 2015. – Т. 19, № 3. – С. 4-9.
63. Нефьодова О.О. Вплив низьких доз кадмію цитрату на кардіогенез ембріонів щурів / О.О. Нефьодова, Г.А. Єрошенко, І.П. Задесенець, В.Ф. Шаторна, О.О. Нефьодов, О.В. Кузнецова // Світ медицини та біології. – 2019. - №1 (67). – С. 166 – 170.
64. Нефёдова Е. А. Биоантагонистическое действие цитрата серебра и цитрата золота на кардиотоксичность ацетата свинца у эмбрионов крыс / Е. А. Нефёдова // Morphologia. – 2015. – Т. 9, №1. – С. 78-81.
65. Шаторна В.Ф. Експериментальне визначення комбінованого впливу ацетату свинцю та цитрату срібла на кардіогенез щурів / В.Ф. Шаторна, В.І. Гарець, О.О. Нефьодова. - Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – 2016. – Т.16, вип.4 (56). – С. 294-298.
66. Roy S. Ultrastructure of cerebral vessels in chick embryo in lead intoxication. / S. Roy, A. Hirano, J. A. Kochen, H. M. Zimmerman. // Acta Neuropathol. – 1974. - 30(4). P. 287-294.
67. Шаторна В. Ф. Вплив гіпоксії та гіпертермії на закладку та розвиток крупних судин серця та їх клапанів / В. Ф. Шаторна // Вісник Донецького національного університету. Сер. А: Природничі науки. – 2009. – Вип. 1. – С. 371-376.
68. Шевченко К. М. Кількісна оцінка морфологічних змін передсердного міокарда щурів за умов впливу гіпоксії протягом пренатального онтогенезу / К. М. Шевченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2015 – В. 3, Т. 4. - С. 318-323.
69. Коваль А. П. Токсичные элементы у детей с врожденными пороками сердца и магистральных сосудов. / А. П. Коваль, И. Ю. Мокрик, А. В. Дубовая // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2012. – Т. 17, № 3-4. – С. 95-99.
70. Siebel S. Mitochondrial Factors and VACTERL Association-Related Congenital Malformations. / S. Siebel, B.D.Solomon // Mol Syndromol. – 2013. – Vol. 4(1-2). – P. 63-73.
71. Gilani SH. Congenital cardiac anomalies in lead poisoning / S.H Gilani // Pathol Microbiol (Basel). – 1973. – Vol. 39(2). – P. 85-90.
72. Gilani SH. Fine structural changes in embryonic chick heart ventricle induced by lead poisoning / S.H. Gilani // Pathol Microbiol (Basel). – 1975. – Vol. 42(3). – P. 188-194.
73. Нефьодова О.О. Внутрішній рельєф шлуночків серця людини у пренатальному онтогенезі: монографія / О.О.Нефьодова. – Дніпропетровськ, Літограф, 2014. – 86 с.
74. Трахтенберг І. М. Сучасні підходи щодо профілактики інтоксикацій важкими металами / І. М. Трахтенберг, Н. М. Дмитруха, К. П. Козлов // Таврический медико-биологический вестник. — 2012. — Т. 15, № 1 (57). — С. 253-257.
75. Impact of synbiotic diets including inulin, Bacillus coagulans and Lactobacillus plantarum on intestinal microbiota of rat exposed to cadmium and mercury / D. Jafarpour, H.R. Ghaisari, S. Shekarforoush, J.Sajedianfard // Veterinary Science Development. – 2015. – Vol. 5. – P. 6061.
76. Белянкина Н. Е. Функциональные мясорастительные консервы высокой пищевой ценности с сорбционным эффектом / Н. Е. Белянкина, А. В Устинова, А. И. Сурнина // Пищевая промышленность. – 2010. – № 3. – С. 28–29.
77. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин: Учеб. пособие для биол. спец. вузов. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : Высшая школа, 1990. – 352 с.
78. Komousani T.A. Modulation of lead biohazards using a combination of epicatechin and lycopen in rats / T.A. Komousani, S.S.Moselhy // Hum Exp Toxicol. - 2011. – Vol. 30(10). – P. 1674-1681.
79. Антиоксидантный статус крыс, получавших разное количество ликопина / Л. В. Кравченко, С. В. Морозов, Н. А. Бекетова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2003. – Т. 135, № 4. – С. 414-418.



80. Attenuated Lead Induced Apoptosis in Rat Hepatocytes in the Presence of Lycopersicon Esculentum // Ashtiani H. Ahmadi, A. Khaki, Mehr. S. Ejtemaei [et al.] // Acta Med Iran. – 2016. – Vol. 54, № 4. – P. 40.

81. Omotosho I. Effect of a natural antioxidant fruit – tomatoes (*Lycopersicon esculentum*) as a potent nephroprotective agent in lead induced nephrotoxicity in rat / I. Omotosho, A.G. Adeagbo, N. Henshaw // Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy. – 2011. – Vol. 3(5). – P. 63-66.

82. Salawu E.O. Lycopersicon esculentum (Tomato) Prevents Adverse Effects of Lead on Blood Constituents. / E.O. Salawu // Malays J Med Sci. – 2010. – Vol. 17(3). – P. 13-18.

83. Tomato (*Lycopersicon esculentum*) prevents lead-induced testicular toxicity. / E. O. Salawu, O. A. Adeeyo, O. P. Falokun [et al.] // J Hum Reprod Sci. – 2009. – Vol. 2(1). – P. 30-34.

84. Marwa A. Ahmed. Cardio protective effects of *Nigella sativa* oil on lead induced cardio toxicity: Anti inflammatory and antioxidant mechanism. / Marwa A. Ahmed, Khaled M. A. Hassanein. // J. Physiol. Pathophysiol. - 2013. – Vol. 4(5). – P. 72-80.

### **References:**

1. WHO. World Health Report 2002. World Health Organization, Geneva, 2002. [in English].  
2. Dovhalyuk A. I. Environmental pollution with toxic metals and its indication using plant test systems. Biological studies. 2013;7:197-204. [in Ukrainian].

3. Ivanitskaya N. F. Comprehensive assessment of lead content in environmental objects of the Donetsk region. 2013;18(2):133–137. [in russian].

4. Hallén I. P, Jorhem L., Oskarsson A. Placental and lactational transfer of lead in rats: a study on the lactational process and effects on offspring. Archives of toxicology. 1995;69:596-602. [in English].

5. Jia Q., X. Ha, Z. Yang [et al.] Oxidative stress: a possible mechanism for lead-induced apoptosis and nephrotoxicity. Toxicol Mech Methods. 2012; 22(9): 705-710. [in English].

6. Garza A. Cellular mechanisms of lead neurotoxicity. Med Sci Monit. 2006; 12(3):57-65. [in English].

7. Ibrahim N.M., Eweis E.A., El-Beltagi H.S. [et al.] Effect of lead acetate toxicity on experimental male albino rat. Asian Pac J Trop Biomed. 2012; 2(1): 41–46. [in English].

8. Dovgal H. V., Romanenko O. A., Shevchenko I. V. The expression of immunohistochemical markers in the liver and heart in the early ontogenesis after maternal exposure of lead acetate and under the correction by lycopene and inulin. Proceedings of the Second International Conference of European Academy of Science. November 20-28, Bonn, Germany, 2018: 49. [in English].

9. Shatorna V.F., Nefodova O.O., Nefodov O.O., Kolosova I.I., Major V.V., Kuznetsova O.V., Demidenko Yu.V., Yeroshenko G.A. Cardiogenesis changes after the plumbic acetate impact in rats under the correction conditions in the experiment. World of medicine and biology. 2020; 4 (74):219 – 223. [in English].

10. Shubina O.S Effect of Lead Acetate on the Productivity of the Seminal Glands of Male Albino Rats. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2015; 6(1):1616-1621. [in English].

11. Silveira E.A., Lizardo J.H.F., Souza L.P. [et al.] // Acute lead-induced vasoconstriction in the vascular beds of isolated perfused rat tails is endothelium-dependent. Braz J Med Biol Res. 2010;43(5):492-499. [in English].

12. Nefodov O.O., Mamchur V.Y., Opryshko V.I. The place of non-opioid analgesics and the role of nitric oxide in the mechanisms of pain and spasm. Ukrainian medical almanac. 2011; 14:46 - 52. [in Ukrainian].

13. Shatornaya V.F., Kaplunencko V.G., Chekman I.S., Garets V.I., Beletskaya E.N., Nefedova E.A., Onul N.M. Analysis of the modifying effect of gold, silver and iron citrates on the embryotoxicity of lead acetate in the experiment. Morphology. 2014;8:99-103. [in russian]

14. Minaii B. Toxicity of lead acetate on rabbit arteries: A histological evaluation. Abstracts of the 45th Congress of the European Societies of Toxicology. Toxicology Letters. 2008;180:53. [in English].

15. Nefodova O.O. Determination of the effect of lead acetate on the course of rat cardiogenesis in an experiment. Herald of problems of biology and medicine. 2014;2 (114): 243-246. [in Ukrainian].

16. Nefiodova O.O., Kryvoshey V.V. A modern view of the influence of heavy metal compounds. Herald of problems of biology and medicine. 2015;2 (125):35-39. [in Ukrainian].

17. Fioresi M., Furieri L.B., Simões M.R. [et al.] Acute exposure to lead increases myocardial contractility independent of hypertension development. Braz J Med Biol Res. 2013; 46:65-73. [in English].

18. Fioresi M., Simões M. R., Furieri L. B. [et al.] Chronic lead exposure increases blood pressure and myocardial contractility in rats. PLoS One. 2014;19;9(5):e96900. [in English].

19. Roshan V. D., Assali M., Moghaddam A. H. [et al.] Exercise training and antioxidants: effects on rat heart tissue exposed to lead acetate. Int J Toxicol. 2011. Mar;30(2):190-196. [in English].

20. Shatornaya V.F., Linnik V.A., Kaplunenko V.G., Savenkova E.A., Chekman I.S. Morphological study of the influence of some microelements on the reproductive system and embryogenesis. Trace elements in medicine. 2014; 15 (1):34-39. [in russian]

21. Nefodov O.O., Bilyshko D.V., Kushnaryova K.A., Shevchenko O.S., Shatorna V.F. Determination of the effect of cadmium on embryogenesis indicators when administered alone and in combination with selenium and germanium citrates. Medical perspectives. 2020; 25:24-31. [in Ukrainian].

22. Sharma S. Histological alterations induced in mice heart after lead acetate treatment. Int J Pharm Bio Sci. 2015; 6(1):984-990. [in English].

23. Shatorna V.F., Harets V.I., Nefodova O.O., Kononova I.I. Effect of low doses of lead acetate on rat cardiogenesis in an experiment. Herald of problems of biology and medicine. 2016; 2 (129):375-379. [in Ukrainian].

24. Shatorna V.F., Chekman I.S., Harets V.I., Nefodova O.O., Kaplunenko V.G. Experimental study of the effect of nanometals on embryogenesis and heart development. Integrative Anthropology. 2017;1 (29):59-63. [in Ukrainian].

25. Sylva M. Development of the human heart. American Journal of Medical Genetics Part A. 2014; 164: 1347–1371. [in English].

26. Wittig J. G. The Early Stages of Heart Development: Insights from Chicken Embryos. J. Cardiovasc. Dev. Dis. 2016;3:12. [in English].

27. Al-Khayat H. A., Kensler R. W., Squire J. M. [et al.] Atomic model of the human cardiac muscle myosin filament. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2015;110: 318–323. [in English].

28. Wilson A. J., Schoenauer R., Ehler E. [et al.] Cardiomyocyte growth and sarcomerogenesis at the intercalated disc. Cell. Mol. Life Sci. 2016;71:165–181. [in English].

29. Shaw R. M. L-type calcium channel targeting and local signalling in cardiac myocytes. Cardiovasc. Res. 2016; 98:177–186. [in English].

30. Nefodova O.O., Shatorna V.F., Galperin O.I., Nefodov O.O., Yeroshenko G.A., Tverdokhlib I.V., Harets V.I. Cardiogenesis changes under the impact of cadmium chloride in rat embryogenesis. World of medicine and biology. 2019;3 (69):209 – 213. [in English].

31. Belenichev I.F. Modulation of HSP70-dependent mechanisms of endogenous neuroprotection with selenium derivatives under conditions of ischemic-type acute cerebrovascular accident modeling / I.F. Belenichev, N.O. Gorchakova, N.V. Bukhtiyarova, I.B. Samura, N.V. Savchenko, O.O. Nefodov, P.G. Bak // Pedagogy and Psychology of Sport. – 2020. – Vol. 6(4). – P. 99-108. [in English].

32. Ivanchenko M.V. Ultrastructure of the mitochondrial apparatus of contractile cardiomyocytes of the atria in rats that developed under conditions of chronic intrauterine hypoxia. Herald of problems of biology and medicine. 2014; 3 (111):294-300. [in Ukrainian].

33. Kaasik A., F. Joubert, M. Kuum [et al.] Mitochondrial rericulum in cardiomyocytes. *Cardiovasc. Res.* 2016; 85:672–681. [in English].
34. Kaasik A., M. Kuum, F. Joubert [et al.] Mitochondria as a source of mechanical signals in cardiomyocytes. *Cardiovasc. Res.* 2018; 87: 83–91. [in English].
35. Nefodova O.O. The influence of heavy metals on the morphofunctional state of the heart (review of literature data). *Bulletin of problems of the biology of medicine.* 2018; 2(143): 31-35. [in Ukrainian].
36. Shatorna V. F., Kononova I. I., Garets V. I., Nefodova O. O., Lomyha L. L. Search of new bioantagonists of embryotoxicity of cadmium chloride in a chronic experiment on rats. *Bulletin of problems of the biology of medicine.* 2023;1 (168):92-96. [in English].
37. Yakovets O. O., Kozlov S. V., Esaulov O. G. Peculiarities of the expression of the endothelial marker CD31 in the human fetal heart. *Clinical anatomy and operative surgery.* 2016;4/15(58):27-29. [in English].
38. Nefodov O.O. The modifying effect of selenium citrate and germanium citrate on the embryotoxicity of cadmium moles during combined administration in rats. *Ukrainian journal of medicine, biology and sport.* 2019;4:45-50. [in Ukrainian].
39. Kozlov S. V. Chronological and topological features of the structure of the vascular system of the atria during the prenatal period of ontogenesis. *Science Rise.* 2015;11/3(16):54–59. [in Ukrainian].
40. Tryasak N. S. Immunohistochemical characteristics of the coronary artery wall in experimental atherosclerosis. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport.* 2018;3:62-66. [in Ukrainian].
41. Tryasak N. S. Participation of dendritic cells in the development of atherosclerosis of coronary vessels in an experiment. *Medical prospects.* 2018; 23:4-8. [in Ukrainian].
42. Tryasak N.S. The relationship between the activity of matrix metalloproteinase-2 in heart muscle and morphological changes in the wall of coronary vessels in experimental atherosclerosis. *World of medicine and of biology.* 2017; 1 (59):144-148. [in Ukrainian].
43. Tryasak N. S. State of coronary arteries during modeling of atherosclerosis in rats. *Herald of problems of biology and medicine.* 2018; 3 (145):325-329. [in Ukrainian].
44. Marcela S. G., R. M. Cristina, P. G. Angel [et al.] Chronological and morphological study of heart development in the rat. *Anat Rec (Hoboken).* 2012; 295(8):1267-1290. [in English].
45. Winiarska-Mieczan A. Tannic Acid influence on lead and cadmium accumulation in the hearts and lungs of rats. *Adv Clin Exp Med.* 2013 Sep-Oct;22(5):615-620. [in English].
46. Marcela S. G., R. M. Cristina, P. G. Angel [et al.] Chronological and morphological study of heart development in the rat. *Anat Rec (Hoboken).* 2012; 295(8):1267-1290. [in English].
47. Debosree Ghosh, Syed Benazir Firdaus, Elina Mitra, [et al.] Aqueous leaf extract of *Murraya koenigii* protects against lead-induced cardio toxicity in male wistar rats. *International Journal of Phytopharmacology.* 2013;4(2):119-132. [in English].
48. Liu X., P. Su, S. Meng [et al.] Role of matrix metalloproteinase-2/9 (MMP2/9) in lead-induced changes in an in vitro blood-brain barrier model. *International Journal of Biological Sciences.* 2017;13(11):1351–1360. [in English].
49. Zhao T., W. Zhao, Y. Chen, R. Ahokas Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-A: Role on Cardiac Angiogenesis following Myocardial Infarction. *Microvascular Research.* 2010; 80(2):188–194. [in English].
50. Liu Z., Y. Yu, X. Li, A. Wu [et al.] Maternal lead exposure and risk of congenital heart defects occurrence in offspring. *Reprod Toxicol.* 2015;51:1-6. [in English].
51. Ghosh D., E. Mitra, S.B. Firdaus, A.K. Ghosh [et al] Melatonin protects against lead-induced cardio toxicity: involvement of antioxidant mechanism. *Int J Pharm Pharm Sci.*2013; 5(3):806-813. [in English].

52. Shevchenko I.V., Nefodova O.O., Stepura V.P., Burega I.Yu., Shirokov O.V., Maksimenko O.P. Morphological changes in heart morphogenesis disorders of experimental animals during intoxication with lead compounds and during correction. Magazine "Perspectives and Innovations of Science" ("Pedagogy" Series, "Psychology" Series, "Medicine" Series). 2023; 10(28): 846-856. [in Ukrainian].
53. Shevchenko I.V., Nefedova O.O., Kushnarova K.A., Kuznetsova O.V., Rutgaizer V.G., Boyko O.V. Cardiotoxic effect of lead acetate on heart morphogenesis based on the results of electron microscopy. MORPHOLOGIA. 2022;16, 3:133-138. [in English].
54. Goyer RA. Transplacental transport of lead. Environ Health Perspect. 1990; 89:101-105. [in English].
55. Chen B., C. Zhang, A. Guo, L.S. Song In situ single photon confocal imaging of cardiomyocyte T-tubule system from Langendorff-perfused hearts. Front Physiol. 2018; 6: 1987-1993. [in English].
56. Kayaaltı Z. Evaluation of the effect of divalent metal transporter 1 gene polymorphism on blood iron, lead and cadmium levels. Environ Res. 2015; 137:8-13. [in English].
57. Ma H.Y. Expression and significance of metallothionein in the placenta of women with low level lead exposure during pregnancy. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi (Chinese). 2006; 41:676-679. [in English].
58. Biletska E. M., Chekman I. S., Onul N. M. Bioprotective action of zinc in macro- and nanoaquachelate form on embryogenesis of rats under lead intoxication. Medical prospects. 2013; 18:114-119. [in English].
59. Kosharnyi V. V., Nefedova O. O., Rutgeiser V. G., Abdul-Ogly L. V., Kozlovska G. O., Velikorodny V. I., Kozlovska O. G. Morphofunctional changes of the myocardium of rats after the effect of general and local hypothermia. Herald of problems of biology and medicine. 2022; 3(166):393-398. [in Ukrainian].
60. Zharikov M. Y., Nefodova O. O., Kramar S. B., Kozlovska O. G., Fedchenko M. P., Kushnarova K. A., Shevchenko I. V. Peculiarities of the morphology of the secretory components of the heart under influence of hemodynamic overload. Herald of problems of biology and medicine. 2022; 3 (166):385-388. [in English].
61. Shatorna V.F. Peculiarities of the morphofunctional state of the rat placenta under the influence of lead acetate and its combinations with metal citrates at different stages of pregnancy. Herald of problems of biology and medicine. 2016;3:270-274. [in Ukrainian].
62. Biletska E.M. Translocation of microelements in the system "Mother-placenta-fetus" in rats during physiological pregnancy and under lead exposure. Medical prospects. 2015;19:4-9. [in Ukrainian].
63. Nefodova O.O., Yeroshenko G.A., Zadesenets I.P., Shatorna V.F., Nefodov O.O., Kuznetsova O.V. Effect of low doses of cadmium citrate on the cardiogenesis of rat embryos. World of medicine and biology. 2019; 1 (67):166 - 170. [in Ukrainian].
64. Nefedova E. A. Bioantagonistic effect of silver citrate and gold citrate on the cardiotoxicity of lead acetate in rat embryos. Morphologia. 2015;9, 1. - S. 78-81. [in russian]
65. Shatorna V.F., Harets V.I., Nefodova O.O. Experimental determination of the combined effect of lead acetate and silver citrate on rat cardiogenesis. Bulletin of VDNZU "Ukrainian Medical Stomatological Academy". 2016;4 (56):294-298. [in Ukrainian].
66. Roy S. Ultrastructure of cerebral vessels in chick embryo in lead intoxication. Acta Neuropathol. 1974; 30(4):287-294. [in English].
67. Shatorna V.F. The influence of hypoxia and hyperthermia on the laying and development of large vessels of the heart and their valves. Bulletin of the Donetsk National University. Ser. A: Natural sciences. 2009; 1:371-376. [in Ukrainian].
68. Shevchenko K. M. Quantitative assessment of morphological changes in the atrial myocardium of rats under the influence of hypoxia during prenatal ontogenesis. Herald of problems of biology and medicine. 2015; 3:318-323. [in Ukrainian].

69. Koval A.P. Toxic elements in children with congenital heart disease and great vessels. 2012; 17:95-99. [in russian]
70. Siebel S. Mitochondrial Factors and VACTERL Association-Related Congenital Malformations. *Mol Syndromol*. 2013; 4(1-2):63-73. [in English].
71. Gilani SH. Congenital cardiac anomalies in lead poisoning. *Pathol Microbiol (Basel)*. 1973; 39(2):85-90. [in English].
72. Gilani SH. Fine structural changes in embryonic chick heart ventricle induced by lead poisoning. *Pathol Microbiol (Basel)*. 1975; 42(3):188-194. [in English].
73. Nefodova O.O. The internal relief of the ventricles of the human heart in prenatal ontogeny: monograph. Dnipropetrovsk, Litograf, 2014;86 p. [in Ukrainian].
74. Trachtenberg I. M. Modern approaches to the prevention of heavy metal intoxications. *Tavrisheskiy medical and biological journal*. 2012; 15:253-257. [in Ukrainian].
75. Jafarpour D., H.R. Ghaisari, S. Shekarforoush, J.Sajedianfard Impact of synbiotic diets including inulin, *Bacillus coagulans* and *Lactobacillus plantarum* on intestinal microbiota of rat exposed to cadmium and mercury. *Veterinary Science Development*. 2015; 5:6061[in English].
76. Belyankina N. E. Functional meat and vegetable canned foods of high nutritional value with a sorption effect. *Food industry*. 2010; 3: 28–29. [in russian]
77. Lakin G. F. Biometrics. Proc. allowance for biol. specialist. universities. – 4th ed., revised. and additional - M. : Higher school, 1990; 352 p. [in russian]
78. Komousani T.A. Modulation of lead biohazards using a combination of epicatechin and lycopene in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2011; 30(10):1674-1681. [in English].
79. Kravchenko L. V., S. V. Morozov, N. A. Beketova [et al.]Antioxidant status of rats treated with different amounts of lycopene. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2003; 135: 414-418. [in russian]
80. Ashtiani H. Ahmadi, A. Khaki, Mehr. S. Ejtemaei [et al.] Attenuated Lead Induced Apoptosis in Rat Hepatocytes in the Presence of *Lycopersicon Esculentum*. *Acta Med Iran*. 2016; 54:40. [in English].
81. Omotosho I. Effect of a natural antioxidant fruit – tomatoes (*Lycopersicon esculentum*) as a potent nephroprotective agent in lead induced nephrotoxicity in rat. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*.2011;3(5):63-66. [in English].
82. Salawu E.O. *Lycopersicon esculentum* (Tomato) Prevents Adverse Effects of Lead on Blood Constituents. *Malays J Med Sci*. 2010; 17(3):13-18. [in English].
83. Tomato (*Lycopersicon esculentum*) prevents lead-induced testicular toxicity. *J Hum Reprod Sci*. 2009;2(1): 30-34. [in English].
84. Marwa A. Ahmed. Cardio protective effects of *Nigella sativa* oil on lead induced cardio toxicity: Anti inflammatory and antioxidant mechanism. *J. Physiol. Pathophysiol*. 2013; 4(5):72-80. [in English].