

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

## ВЛИЯНИЕ ЦИНКА НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Э.Н. Белецкая\*, Н.М. Онул

Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины

**РЕЗЮМЕ.** В статье представлены результаты изучения воздействия хлорида и цитрата цинка, полученного с использованием нанотехнологий, на репродуктивную функцию и эмбриональное развитие лабораторных крыс линии Вистар. Соединения цинка вводили перорально с помощью внутрижелудочного зонда ежедневно в течение 19 дней беременности. Установлено, что воздействие цинка в дозе 1,5 мг/кг массы тела не вызывает нарушений поведенческих реакций, морфометрических параметров беременных крыс и не влияет на эмбриолетальность и соматометрические показатели плодов, хотя несколько изменяет соотношение полов в помете в сторону увеличения числа самцов. В то же время введение хлорида цинка обуславливает ухудшение масометрических параметров гонад, что может быть обусловлено ингибирующим эффектом микроэлемента. Однако данное предположение требует проведения дальнейших исследований.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** цинк, эссенциальные микроэлементы, эксперимент, репродуктивная функция, беременность, эмбриотоксичность.

### ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях наблюдается стремительное развитие нового раздела медицинской науки – микроэлементологии, как перспективного направления в изучении ряда экологообусловленных заболеваний (Скальный, 2001; Ревич, 2004).

Среди эссенциальных микроэлементов особое место занимает цинк, который присутствует во всех клетках организма и участвует в различных метаболических процессах в составе активных центров более 200 ферментов (Prasad, 2003). Благодаря цито- и иммунопротективным свойствам: индукции медь- и цинкзависимой супероксиддисмутазы, защите ДНК и транскрипционных белков от свободнорадикального окисления, ингибиции протеиназ, цинк является незаменимым микроэлементом в процессах синтеза и репарации ДНК, эмбриогенеза, репродукции, регенерации тканей, иммуногенеза, поведенческих реакций, развития мозга и т.д., потребность в котором существенно возрастает во время беременности (Скальный, 2001; Vadru, 2006; Белецкая и др., 2011).

По определению ВОЗ дефицит микронутриентов – минеральных веществ и витаминов является главным кризисом в питании населения Земли в XX веке (Глобальная стратегия ВОЗ, 2009). Цинк-дефицитные состояния относятся специалистами к наиболее распространенным микроэлементам. Так, по данным А.В. Скального, в России около 40% населения имеют дефицит цинка. В Украине, особенно в промышленно развитых регионах, к

которым относится Днепропетровская область, дефицит цинка у различных групп населения колеблется от 7,0 до 50,8% и формируется за счет сниженного поступления цинка с местными продуктами питания, в которых содержание цинка ниже биологических величин (геохимическая особенность территории). Эта ситуация усугубляется общей деструкцией питания населения (Белецкая и др., 2013). Следует отметить роль биоантагонизма цинка со свинцом и кадмием – глобальными загрязнителями среды обитания и внутренней среды организма жителей техногенно загрязненных территорий (Сердюк и др., 2004; Трахтенберг, 2013).

Полностью сбалансировать макро- и микроэлементный состав рациона питания современного человека только за счет потребления натуральных пищевых продуктов сегодня почти невозможно, особенно в условиях техногенно загрязненных территорий (Сердюк и др., 2010). Наиболее эффективным способом улучшения обеспеченности населения микронутриентами является дополнительное обогащение ими пищевых продуктов, что требует разработки и использования современных научнообоснованных мероприятий на основе новейших технологий, в том числе нанотехнологий (Макаров и др., 2003; Трахтенберг, 2013). Достижения нанотехнологий позволяют синтезировать подобные химические соединения – так называемые чрезвычайно химически чистые карбоксилаты основных пищевых кислот биогенных металлов, в частности цинка, биодоступность которого в 10 раз выше по сравнению с неоргани-

\* Адрес для переписки:  
Белецкая Элеонора Николаевна  
E-mail: enbelitska@mail.ru

ческим соединением (Новинюк, 2009; Сердюк и др., 2010).

Активное внедрение нанотехнологий во все отрасли жизни обуславливает формирование нового фактора, влияющего на здоровье человека, и поэтому требует новых подходов к оценке степени безопасности нанопродуктов, в том числе нанометаллов. В последние годы удельный вес токсикологических исследований по изучению влияния наночастиц на объекты окружающей среды и человека существенно возрос. К сожалению, вопросы гонадо- и эмбриотоксичности наносоединений на сегодняшний день еще малоизучены, существующие сведения достаточно ограничены и противоречивы. В то же время известно (Динерман, 1980; Ревич, 2004), что в системе гигиенической оценки безопасности факторов окружающей среды, в том числе пищевых продуктов, одним из важнейших интегральных показателей является состояние репродуктивной системы, что обуславливает чрезвычайную актуальность экспериментальных работ по данному направлению.

Цель исследования – изучение влияния цинка в неорганической форме и в виде цитрата, полученного с использованием нанотехнологий, на репродуктивную функцию самок крыс и эмбриогенез в условиях лабораторного эксперимента.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения экспериментальных исследований использовали 45 самок крыс линии Wistar в возрасте 2,5–3 мес. с массой тела 150–170 г (питомник – «Дали-2001»). Выбор объектом исследования именно этих лабораторных животных обусловлен тем, что у крыс и человека одинаковый гемохориальный тип плаценты, а также в них низкий уровень спонтанных пороков развития (Динерман, 1980).

Экспериментальные исследования и содержание животных осуществлялись в соответствии с положениями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для проведения экспериментов и других научных целей (Strasbourg, 1986), Закона Украины «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Киев, 2009), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», утвержденных Первым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001).

Адаптационный период составлял 12 дней, в течение которого определяли общее состояние и поведенческие реакции самок, массу и краниокаудальные размеры тела, а также цикличность и длительность эстрального цикла методом влагилищных мазков. Животных с устойчивым ритмом эстрального цикла в возрасте 3–3,5 мес. с массой тела 170–200 г в количестве 30 в стадии проэструс и эструс спаривали с интактными самцами по схеме 2:1. Первый день беременности определяли по наличию сперматозоидов в влагилищных мазках.

В экспериментальных моделях использовали раствор хлорида цинка и коллоидный раствор цитрата цинка, полученный с применением нанотехнологий (Украинский государственный НИИ нанобиотехнологий и ресурсосохранения, г. Киев). Для максимального приближения эксперимента к естественным условиям мы выбрали пероральный путь введения согласно методическим рекомендациям по изучению эмбриотоксичности металлов и нанометаллов – с помощью внутрижелудочного зонда. Доза по цинку составляла 1,5 мг/кг массы тела, что в 4 раза выше суточной потребности (СП), в 7 раз ниже порога токсичности и в 10 раз выше уровня естественного суммарного поступления в условиях промышленных территорий (Белецкая и др., 2011).

Самок крыс с датированным сроком беременности разделили на 3 группы (по 8–9 самок в каждой группе). Первая опытная группа получала хлорид цинка в дозе 1,5 мг/кг, вторая опытная группа – цитрат цинка, полученный с использованием нанотехнологий, в дозе 1,5 мг/кг. Животным контрольной группы вводили дистиллированную воду в том же объеме, что и опытным животным. Отбор самок крыс в контрольную и опытные группы проводился в произвольном порядке с формированием однородных по средней массе групп (в пределах 185–187 г в каждой группе). Воздействию химических факторов самок крыс подвергали ежедневно с 1-го по 19-й день беременности.

Во время эксперимента ежедневно регистрировали общее состояние и поведенческие реакции самок, измеряли их массу и размеры тела. На 20-й день животных выводили из эксперимента под тиопенталовым наркозом. В первую очередь выделяли матку с рогами, крысят извлекали из матки, проверяли на тест «живые–мертвые», взвешивали, определяли пол, фотографировали, изымали и исследовали внутренние органы.

Анализ влияния исследуемых веществ на течение беременности проводили по данным физиологических методов исследований – оценки общего состояния животных и их поведенческих реакций, динамики массы и краниокаудальных размеров, морфологических методов – макроскопии внутренних органов, определение их абсолютной и относительной массы по формуле

$$M_{\text{отн}} = (M_{\text{абс}}/M_{\text{жив}}) \times 100\%, \quad (1)$$

где  $M_{\text{отн}}$  и  $M_{\text{абс}}$  – относительная и абсолютная массы органа соответственно, г;  $M_{\text{жив}}$  – масса животного, г.

Влияние соединений цинка на эмбриональное развитие оценивали по уровню эмбриональной смертности (эмбриолетальный эффект), ухудшению общего развития плодов (эмбриотоксический эффект), наличию пороков развития (тератогенный эффект) согласно общепринятым методикам (Динерман, 1980).

Все полученные в работе цифровые данные обрабатывали лицензированными компьютерными программами Microsoft Excel, Statistica 10. Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Введение цинка в виде неорганической соли и цитрата, полученного с использованием нанотехнологий, в дозе 1,5 мг/кг массы тела не привело к изменению поведения и внешнего вида беременных самок крыс. При этом динамика соматометрических показателей животных – массы и краниокаудального размера коррелировала с аналогичными тенденциями контрольной группы в течение всего срока беременности (табл. 1). Так, темп прироста вышеуказанных параметров на первой неделе беременности составил для опытных групп животных 5,19–7,79% и 1,57–2,77%, на второй неделе – 12,95–16,19% и 4,59–4,86%, на третьей – 25,29–32,19% и 8,23–8,33% соответственно. Таким образом, во всех группах животных максимальный прирост массы и размеров тела отмечались на третьей неделе беременности, что отражает процессы интенсивности роста и развития плодов в период позднего органогенеза. Полученные нами данные совпадают с результатами исследований А.А. Vardu et al., в которых потребление беременными крысами с питьевой водой сульфата цинка в концентрации 1 и 20 мг/л также не вызывало существенных различий в массе тела крыс на момент родов, хотя обусловило большие уровни прироста на первых двух неделях беременности в группе, получавшей цинк в концентрации 20 мг/л.

Макроскопические исследования репродуктивных органов – матки и яичников у животных экспериментальных и контрольной групп свидетельствуют об отсутствии видимых внешних изменений их формы и структуры. Так, при осмотре матка двураздельная, содержит, в зависимости от группы животных, от 6 до 11 плодов. Отпрепарированные яичники овальной или округлой формы, желтовато-розового цвета, с бугристой поверхностью, без видимых патоморфологических изменений. В яичниках, при осмотре в бинокулярную лупу под небольшим увеличением, хорошо заметны желтые тела в виде виноградоподобных образований розового или желтоватого цвета, что позволило провести количественный их анализ.

Установлено, что общее количество желтых тел беременности в опытных группах колеблется в незначительных пределах – 75–81 ед. и обуславливает отсутствие достоверных различий с контрольной по данному показателю на одну беременную самку в пределах  $9,38 \pm 0,66$  –  $10,13 \pm 0,53$  ед.

Соматометрические показатели плаценты экспериментальных групп соответствовали показателям контрольной группы и находились в пределах  $0,55 \pm 0,05$  –  $0,56 \pm 0,03$  г по массе и  $1,49 \pm 0,03$  –  $1,53 \pm 0,04$  см по диаметру.

Масса правого и левого яичников животных в группах (табл. 2), которым вводили препараты цинка, по средним величинам соответствовала аналогичным значениям контрольной группы. При этом обращает на себя внимание тот факт, что масса правого яичника во всех группах выше по сравнению с массой левого яичника, хотя достоверными эти различия оказались только для группы, получавшей цитрат цинка – на 28% ( $p < 0,01$ ). Однако сопоставление полученных нами данных по массе и количеству желтых тел в правом и левом яичниках выявило определенные противоречия, которые затрудняют определение функционально доминантной гонады в осуществлении репродуктивной функции самок крыс. Так, при больших показателях массы правого яичника количество желтых тел беременности выше в левом яичнике, и хотя эти различия достоверны только для группы, получавшей цитрат цинка, общая тенденция характерна для всех групп животных. Данный факт может быть обусловлен как анатомо-физиологическими особенностями структуры яичников, так и особенностями влияния низких доз металла, что требует дальнейших исследований.

Если анализ массы правого и левого яичников не выявил различий между группами, то суммарная масса гонад имеет определенные отличия. Так, суммарная масса яичников в опытной группе, получавшей хлорид цинка, составляет  $69,80 \pm 4,74$  мг, что в 1,14 раза ниже показателей контрольной группы, хотя без достоверных различий. В то же время суммарная масса гонад в группе, получавшей цитрат цинка, составляет  $81,25 \pm 3,25$  мг, что совпадает с показателями контрольной группы и на 14,1% выше по сравнению с группой, получавшей хлорид цинка ( $p < 0,05$ ). Аналогичная ситуация наблюдается и с относительной массой яичников. Данный факт может свидетельствовать о некотором угнетении морфофункциональных свойств яичников при воздействии хлорида цинка в дозе 1,5 мг/кг массы тела, но для окончательного вывода необходимо проведение более углубленных исследований.

Способность к зачатию и плодовитость, как интегральный показатель репродуктивной функции лабораторных животных, у всех исследуемых групп была высокой – в пределах 80–90%, без достоверных отличий у опытных и контрольной групп (табл. 3).

Анализ показателей состояния эмбрионального развития свидетельствует об отсутствии достоверных различий в опытных группах, получавших органические и неорганические соединения цинка, по сравнению с контролем по показателям эмбриональности, соматометрическим и макроскопическим параметрам развития плодов. Места имплантации хорошо заметны невооруженным глазом, представляют собой беловатые уплотнения, слегка приподнятые над слизистой стенок рогов матки, относительно равномерно удалены друг от друга. В некоторых случаях как в кон-

трольной, так и в экспериментальных группах, в центре мест имплантации заметно расширены кровеносные сосуды. Резорбированные плоды, погибшие на ранних стадиях развития, имели вид небольших темных уплотнений, на более поздних этапах – гомогенных тел диаметром более 4 мм.

Видимых пороков развития плодов в исследуемых группах по сравнению с контрольной не выявлено, за исключением незначительного количества подкожных геморрагий в опытных группах, количество которых находилось в пределах нормы (Динерман, 1980).

**Таблица 1. Темп роста соматометрических показателей беременных крыс**

Группа животных	Срок эксперимента, неделя (дни)	Показатели темпа роста, %	
		Масса тела	Краниокаудальный размер
Контрольная	1 (1–7)	107,29 ± 3,35	102,77 ± 0,98
	2 (1–14)	115,45 ± 2,95	104,8 ± 1,14
	3 (1–20)	132,19 ± 3,75	108,3 ± 0,97
Хлорид цинка	1 (1–7)	105,19 ± 3,22	101,57 ± 1,37
	2 (1–14)	112,95 ± 4,26	104,86 ± 1,58
	3 (1–20)	125,29 ± 4,77	108,23 ± 2,0
Цитрат цинка	1 (1–7)	107,79 ± 2,55	102,40 ± 1,89
	2 (1–14)	116,19 ± 2,85	104,59 ± 1,9
	3 (1–20)	129,05 ± 3,69	108,33 ± 0,93

**Таблица 2. Масса яичников беременных крыс контрольной и опытных групп**

Группа животных	Абсолютная масса яичников, мг			Относительная масса яичников, %		
	Правый	Левый	Сумма	Правый	Левый	Сумма
Контрольная	41,75 ± 6,23	38,38 ± 3,45	80,13 ± 4,84	0,0170 ± 0,0013	0,0157 ± 0,0007	0,0327 ± 0,001
Хлорид цинка	36,63 ± 6,76	33,17 ± 2,72	69,80 ± 4,74	0,0158 ± 0,0009	0,0143 ± 0,0004	0,0301 ± 0,0007
Цитрат цинка	47,25 ± 3,58*	34,00 ± 2,92	81,25 ± 3,25**	0,0195 ± 0,0007*	0,0140 ± 0,0005	0,0336 ± 0,0006***

Примечание: \* –  $p < 0,01$  по отношению к массе левого яичника; \*\* –  $p < 0,05$  по отношению к группе, получавшей хлорид цинка.

**Таблица 3. Показатели состояния эмбрионального развития при введении соединений цинка**

Показатель	Группа животных		
	Контрольная	Хлорид цинка	Цитрат цинка
Индекс плодовитости, ед.	0,8	0,8	0,9
Количество живых плодов на одну самку, ед	9,0 ± 0,4	8,13 ± 0,93	8,25 ± 0,53
Общая эмбриональная смертность, %	11,11 ± 4,43	13,33 ± 2,14	15,38 ± 2,58
Предимплантационная смертность, ед	0,10 ± 0,05	0,13 ± 0,07	0,14 ± 0,06
Постимплантационная смертность, ед	0,01 ± 0,01	0,02 ± 0,02	0,01 ± 0,01
Масса тела одного плода, г	2,38 ± 0,08	2,31 ± 0,06	2,34 ± 0,13
Краниокаудальный размер одного плода, мм	31,21 ± 0,37	30,38 ± 0,21	30,80 ± 0,22
Диаметр одного плода, мм	10,85 ± 0,27	10,50 ± 0,57	10,60 ± 0,55
Массо-ростовой коэффициент	0,76	0,76	0,75
% самцов в помете	45,83 ± 3,17	53,85 ± 6,97	51,52 ± 5,85
% самок в помете	54,17 ± 3,80	46,15 ± 7,72	48,48 ± 7,15

Количество живых плодов (табл. 3) в опытных группах, получавших хлорид и цитрат цинка составляет соответственно  $8,13 \pm 0,93$  и  $8,25 \pm 0,53$ , что несколько ниже показателей контрольной группы –  $9,0 \pm 0,4$ , но без достоверных отличий и обусловлено несущественным увеличением уровня общей эмбриональной смертности –  $13,33 \pm 2,14\%$  и  $15,38 \pm 2,58\%$  соответственно, при показателях в контрольной группе –  $11,11 \pm 4,43\%$ . При этом как общее количество плодов, так и их соматометрические показатели практически соответствовали параметрам контрольной группы животных, а идентичные значения массо-ростовых коэффициентов в пределах  $0,75-0,76$  ед. свидетельствовали о сохранении пропорциональности развития плодов при введении соединений цинка.

Что касается распределения плодов по полу, то в помете группы интактных животных наблюдалось  $45,83 \pm 3,17\%$  самцов и  $54,17 \pm 3,8\%$  самок, что совпадает с данными литературы (Динерман, 1980). При введении хлорида и цитрата цинка наблюдалось изменение соотношения полов в сторону увеличения количества самцов в помете –  $53,85$  и  $51,52\%$  соответственно, хотя без достоверных различий по сравнению с контрольной группой.

## ВЫВОДЫ

Цинк в дозе, соответствующей 4-кратной суточной потребности, не оказывает неблагоприятного влияния на течение беременности, а также не вызывает увеличения показателей эмбриолетальности и ухудшения соматометрических параметров плодов при некотором увеличении числа самцов в помете.

Сравнение влияния хлорида цинка и цитрата цинка, полученного с использованием нанотехнологий, на репродуктивную функцию самок не выявили достоверных отличий по функциональным и морфометрическим показателям течения беременности, плодовитости, соматометрическим показателям развития плодов, за исключением ухудшения масометрических параметров гонад в группе, получавшей хлорид цинка, что нуждается в дальнейших углубленных исследованиях.

## ЛИТЕРАТУРА

Белецкая Э.Н., Головова Т.А., Онул Н.М. Биопрофилактика экзозависимых состояний у населения индустриально развитых территорий // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2011. №3 (23). С. 48–56.

Глобальная стратегия ВОЗ по питанию, физической активности и здоровью: Руководство для стран по мониторингу и оценке осуществления. Всемирная организация здравоохранения, 2009. 47 с. ([http // www.euro.who.int/document/E81507r.pdf](http://www.euro.who.int/document/E81507r.pdf)).

Динерман А.А. Роль загрязнителей окружающей среды в нарушении эмбрионального развития. М.: Медицина, 1980. 191 с.

Макаров П.П., Доценко В.А. Обогащенные продукты – основа улучшения качества питания населения // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2003. № 3. С. 101–104.

Методы экспериментального исследования по установлению порогов действия промышленных ядов на генеративную функцию с целью гигиенического нормирования // Методические рекомендации №1744-77. 1977. 10 с.

Новинюк Л.В. Цитраты – безопасные нутриенты // Пищевые ингредиенты: сырье и добавки. 2009. № 1. С. 70–71.

Ревич Б.А. Экологическая эпидемиология. М.: Изд. дом «Академия», 2004. 384 с.

Сердюк А.М., Белецкая Э.Н., Паранько Н.М., Шматков Г.Г. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин. Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС, 2004. 148 с.

Сердюк А.М., Гулич М.П., Каплуненко В.Г., Косинов М.В. Нанотехнологии микронутриентов: проблемы, перспективы и пути ликвидации дефицита макро- и микроэлементов // Журнал академии медицинских наук Украины. 2010. № 1. С. 107–114.

Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение). Изд-е 2-е. М.: Изд-во КМК, 2001. 96 с.

Трахтенберг І.М., Чекман І.С., Линник В.О., Каплуненко В.Г., Гулич М.П., Білецька Е.М., Шаторна В.Ф., Онул Н.М. Взаємодія мікроелементів: біологічний, медичний і соціальний аспекти // Вісник національної академії наук України. 2013. № 6. С. 11–21.

Badru A.A., Kukoyi B.I., Ukponmwan O.E. Some effects of zinc on maternal and fetal integrity in pregnancy // Nigerian Journal of Physiological Sciences. 2006, 21(1–2): 91–97.

Білецька Е.М., Онул Н.М. Мікроелементний дисбаланс у харчуванні жінок промислового міста як фактор ризику погіршення репродуктивного здоров'я // Materialy IX Mezinarodni vedecko-prakticka konferencie «Vedecky pokrok na preloomu tysyachalety-2013». Dil. 31. Lekarstvi. Praha, 2013. P. 79–81.

European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe, Strasburg, 1986. 53 p.

Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Перший національний конгрес з біоетики. Київ, 20 вересня 2001 р.

Закон України №1759-VI від 15.12.2009 «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Prasad A.S. Zinc deficiency // Br Med J. 2003, 326:409–410.

## ZINC INFLUENCE ON REPRODUCTIVE FUNCTION OF EXPERIMENTAL ANIMALS

*E.M. Beletskaya, N.M. Onul*

Dnepropetrovsk Medical Academy of Healths Ministry of Ukraine,  
Department of General Hygiene, Oktyabrskaya sq. 4, Dnepropetrovsk 49027, Ukraine; e-mail: enbelitska@mail.ru

**ABSTRACT. Introduction.** Zinc is an essential trace microelement, which presents in all body cells and is involved in various metabolic processes in the composition of the active centers of more than 200 enzymes. The need for it increases substantially during pregnancy. Unfortunately, zinc deficiency conditions among the population are rather extended form of microelementoses nowadays. One of the solutions to this problem is enrichment of food by trace elements. **Objective.** Determine peculiarities of the influence of zinc in the inorganic form and in the form of citrate, obtained using nanotechnology, on reproductive function of female rats and embryogenesis under laboratory conditions. **Materials and methods.** Experimental studies using female Wistar rats aged 3–3.5 months with body weight 170–200 g were performed. The experiments carried out in compliance with the European Convention on experimental studies using vertebrate animals. Rats with dated gestation were divided into 3 groups: two experimental groups, which were injected with zinc chloride and zinc citrate during 19 days of pregnancy using intragastric tube, and a control group, animals of which received distilled water. Doses of metals were 10 times higher as compared to the level of their total daily intake, 4 times higher than the requirement for pregnant subjects, that meets 1.5 mg/kg for zinc chloride and zinc citrate. **Results.** Introduction of zinc in the form of inorganic salts and citrate, obtained using nanotechnology, in a dose of 1.5 mg/kg body weight did not change the behavior and appearance of pregnant female rats. The dynamics of animal somatometric indices – mass and craniocaudal size correlated with similar trends in the control group during the whole period of pregnancy. Macroscopic study of the reproductive organs – the uterus and ovaries in animals of the experimental and control groups showed no visible external changes in their shape and structure. Total mass of the ovaries in the experimental group, receiving zinc chloride, was  $69.80 \pm 4.74$  mg – 14 times lower than in the control group, although no significant differences. At the same time the total mass of the gonads in the group, administered with zinc citrate, was  $81.25 \pm 3.25$  mg, that corresponds to the control group and 14.1% higher comparing the group, treated zinc chloride ( $p < 0.05$ ). Weight of the right ovary in all experimental groups higher compared with the mass of the left ovary with a lower number of yellow bodies of pregnancy, which may be caused by anatomical-physiological characteristics of the ovaries structure and peculiarities of metals low doses influence, especially in organic form. Somatometric indices of placenta in experimental groups correspond to the parameters of control group:  $0.55 \pm 0.05$  –  $0.56 \pm 0.03$  g in weight and  $1.49 \pm 0.03$  –  $1.53 \pm 0.04$  cm in diameter. Number of alive fetuses in the experimental groups treated with chloride and zinc citrate were, respectively,  $8.13 \pm 0.93$  and  $8.25 \pm 0.53$ , which is somewhat lower than in the control group –  $9.0 \pm 0.4$ , but without significant differences and caused insignificant increase in overall fetal mortality – 13.33±2.14% and 15.38±2.58%, respectively, at rates in the control group – 11.11±4.43%. At the same time the total number of fetuses and their somatometric indices match the settings of the control group. **Conclusion.** Zinc in a dose fourfold exceeding the daily requirement has no adverse effect on the pregnancy as well as does not increase fetal mortality and deterioration of somatometric parameters of fetuses with some increase in the number of males in the offspring. Comparison of the effect of the zinc chloride and zinc citrate on the reproductive function of females showed no significant differences in functional and morphometric indices of pregnancy, fertility indices, somatometric indices of fetuses development, except gonad weight loss in the group, administered with zinc chloride, that requires further in-depth studies.

**KEYWORDS:** zinc, essential trace elements, experiment, reproductive function, pregnancy, embryotoxicity.

### REFERENCES

- Beletskaya E.N., Golovkova T.A., Onul N.M.* // Aktual'nye problemy transportnoy meditsiny. 2011, 3(23):48–56 (in Russ.).
- WHO global strategy on diet, physical activity and health: a framework to monitor and evaluate implementation. 2009.
- Dinerman A.A.* [The role of environmental pollutants in violation of embryonic development]. Moscow: Meditsina, 1980 (in Russ.).
- Makarov P.P., Dotsenko V.A.* // Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova. 2003, 3:101–104 (in Russ.).

[Methods of experimental research to establish action thresholds of industrial poisons on the generative function for the purpose of hygienic standardization: methodical recommendations 1744-77]. 1977 (in Russ.).

*Novinyuk L.V.* // Pishchevye ingredienty: syr'e i dobavki. 2009, 1:70–71 (in Russ.).

*Revich B.A.* [Environmental epidemiology]. Moscow: Akademiya, 2004 (in Russ.).

*Serdyuk A.M., Beletskaya E.N., Paran'ko N.M., Shmatkov G.G.* [Heavy metals of external environment and their impact on the reproductive function of women]. Dnepropetrovsk: ART-PRESS, 2004 (in Russ.).

*Serdyuk A.M., Gulich M.P., Kaplunenko V.G., Kosinov M.V.* // Zhurnal akademii meditsinskikh nauk Ukrainy. 2010, 1:107–114 (in Russ.).

*Skalny A.V.* [Human microelementoses (diagnostics and treatment)]. Moscow: Izd-vo KMK, 2001 (in Russ.).

*Trakhtenberg I.M., Chekman I.S., Linnik V.O., Kaplunenko V.G., Gulich M.P., Bilets'ka E.M., Shatorna V.F., Onul N.M.* // Visnik natsional'noi akademii nauk Ukraïni. 2013, 6:11–21 (in Ukr.).

*Badru A.A., Kukoyi B.I., Ukponmwan O.E.* // Nigerian Journal of Physiological Sciences. 2006, 21(1–2):91–97.

*Bilets'ka E.M., Onul N.M.* // Proc. IX Int. Conf “Vedecky pokrok na preloomu tysyachalety-2013”. Praha, 2013, 79–81 (in Ukr.).

European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe, Strasburg, 1986.

[General ethical principles of animal experimentation] // Proc. of I National Congress on Bioethics. Kiev, 2001 (in Ukr.).

[On the protection of animals from cruelty: Law of Ukraine №1759-VI from 15.12.2009] (in Ukr.).

*Prasad A.S.* // Br. Med. J. 2003, 326:409–410.