

УДК: 611.12-034:591.33-092.9

В. Ф. Шаторная, профессор, заведующая кафедрой медицинской биологии, фармакогнозии и ботаники, **В. И. Гарец**, профессор кафедры медицинской биологии, фармакогнозии и ботаники, **Е. А. Нефедова**, доцент кафедры анатомии человека, **С. С. Островская** профессор кафедры медицинской биологии, фармакогнозии и ботаники, **И. И. Кононова**, старший преподаватель кафедры медицинской биологии, фармакогнозии и ботаники

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

МОДИФИЦИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ЦИТРАТОВ МЕТАЛЛОВ НА КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ АЦЕТАТА СВИНЦА У ЭМБРИОНОВ КРЫС

Аннотация на публикацию. При изолированном введении ацетата свинца экспериментально выявлена его кардиотоксичность у эмбрионов крыс. Негативное влияние на развитие сердца эмбриона проявлялось в уменьшении толщины компактного миокарда стенки желудочков, предсердий, истончении межжелудочковой перегородки, образовании дополнительных аномальных сухожильных струн предсердно-желудочковых клапанов. Комбинированное введение ацетата свинца и цитрата золота, железа или серебра снижает кардиотоксичность ацетата свинца и восстанавливает толщину миокарда, нормализует формирование клапанного аппарата сердца эмбриона. Комбинированное введение цитратов золота, железа или серебра предупреждает негативное влияние ацетата свинца на кардиогенез.

Ключевые слова: ацетат свинца, цитрат золота, цитрат серебра, цитрат железа, кардиогенез, миокард.

Введение. Влияние на здоровье факторов окружающей среды в случае их незначительной интенсивности реализуется через бессимптомное накопление патологических изменений в органах и тканях, в связи с чем только комплексный анализ ранних проявлений нарушений в организме может дать прогностически значимые результаты. Стабильность химического состава является одним из важнейших и обязательных условий нормального функционирования организма, дефицит жизненно важных микроэлементов и

повышенная концентрация токсичных в окружающей среде приводят к неблагоприятным воздействиям на жизнедеятельность человека [5, 6, 7]. Исследование особенностей обмена и взаимодействия отдельных микроэлементов в организме при их совместном поступлении в организм является актуальной задачей современной медицины для промышленных регионов Украины. Современные научные исследования позволили сформулировать принципиальное положение о причинно-следственных взаимосвязях между образом жизни, окружающей средой и здоровьем различных групп населения [1, 2, 3, 4].

Особое внимание в последнее время уделяется изучению влияния на организм низких концентраций соединений свинца, которые в условиях техногенных загрязнений отождествляют с предельно допустимыми. Рядом экспериментальных работ показано, что соединения свинца имеют высокий тропизм к эндотелию кровеносных сосудов, вызывая в нем структурные изменения, которые приводят к нарушениям транспортной, метаболической, синтетической, адгезивной функций клеток и способствуют развитию сосудистой патологии, сопровождающейся нарушениями гемореологии и микроциркуляции [1, 8, 9, 10]. В связи с этим стратегия лечения васкулитов, ангиопатий, инфарктов должна учитывать влияние соединений свинца не как фактора риска, а как важный этиологический стимул развития сердечно-сосудистых заболеваний [9, 11, 12]. В настоящее время изучение закономерностей процессов гистогенеза, морфологических основ функционирования и репаративного потенциала сердечной мышечной ткани при интоксикации свинцом и его соединениями считается одной из основных проблем, имеющих как фундаментальные, так и прикладные аспекты.

Микроэлементный дефицит никогда не бывает изолированным, а всегда характеризуется микроэлементным дисбалансом и проявляется нарушением различных видов обмена веществ с соответствующими морфологическими проявлениями [4, 13]. В условиях экологического неблагополучия довольно часто наблюдается одновременное воздействие ряда токсичных элементов, что

вызывает эффект биологической суммации их действия и таким образом углубляет неблагоприятное воздействие этого комплекса на организм [2, 3, 5].

Таким образом, поиск новых биоантогонистов для свинца является важным аспектом новейших научных разработок, а изучение их свойств - актуальной и современной темой, которая требует активного научного исследования.

В последнее десятилетие нанотехнологии и наноматериалы находят все более широкое применение в биологии, ветеринарии и медицине. Известными качествами приоритетных нанометаллов таких как наносеребро, нанозолото, наножелезо является увеличение активности как химических, так и физических критериев [15]. Антибактериальные свойства серебра, противоанемическое действие железа и противовоспалительные свойства нанозолота хорошо известны и широко используются в медицине. Но малоисследованными остаются антагонистические свойства серебра, железа, золота и других микроэлементов к действию ацетата свинца на эмбриогенез [13; 14].

Целью настоящей экспериментальной работы явилось изучение возможного модифицирующего действия цитратов золота, железа и серебра на кардиотоксичность ацетата свинца у крыс.

Материалы и методы. Материалом исследования были выбраны в качестве экспериментальных животных крысы (40 белых половозрелых самок стандартного веса и возраста). Исследования на животных проводили в соответствии с «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Киев, 2001), которые согласуются с Европейской конвенцией о защите экспериментальных животных (Страсбург, 1985).

В экспериментальных моделях использовали раствор ацетата свинца и растворы цитрата серебра, цитрата золота, цитрата железа, полученных с применением аквананотехнологии по оригинальным авторским методикам в Научно-исследовательском институте Нанобиотехнологий Украины - г. Киев (директор – профессор Линник В.А.).

Моделирование влияния растворов микроэлементов на организм самки и на эмбриогенез у крыс проводили по следующей схеме. Все крысы были разделены на 5 групп: 1 группа - животные, которым вводили раствор ацетата свинца в дозе 0,05 мг/кг; 2 группа - животные, которым вводили раствор ацетата свинца в дозе 0,05 мг/кг и раствор цитрата золота в дозе 1,5 мкг/кг; 3 группа - животные, которым вводили раствор ацетата свинца в дозе 0,05 мг/кг и раствор цитрата серебра в дозе 2 мкг/кг; 4 группа - животные, которым вводили раствор ацетата свинца в дозе 0,05 мг/кг и раствор цитрата железа в дозе 1,5 мкг/кг; 5 группа - контрольная.

Согласно общепринятым инструкциям проведения экспериментальных работ, растворы микроэлементов вводили самкам через зонд перорально один раз в сутки, в одно и то же время, с 1 по 19 день беременности (на 20-й день беременности проводили оперативный забой).

Учитывая специфику поставленных задач, в данном исследовании была проведена количественная оценка следующих показателей на кардиогенез:

- Масса сердца плода крысы;
- Толщина сердечной стенки (предсердия и желудочка) эмбриона в норме и при воздействии ацетата свинца (мкм);
- Толщина сердечной стенки (предсердия и желудочка) эмбриона при комбинированном воздействии ацетата свинца и цитратов металлов (мкм);
- Толщина межжелудочковой перегородки сердца эмбриона в норме, при воздействии ацетата свинца и при комбинированном воздействии ацетата свинца и цитратов металлов (мкм);
- Изменения в строении клапанного аппарата сердца: сухожильные струны, створки предсердно-желудочковых клапанов.

Полученные данные обрабатывались статистически с использованием компьютерных программ.

Результаты и их обсуждение. Изолированное введение низких доз ацетата свинца беременным самкам крыс на протяжении всего периода беременности продемонстрировало кардиотропное действие и выявило его

кардиотоксичность. Как результат токсического действия ацетата свинца на кардиогенез наблюдалось уменьшение средних показателей массы сердца эмбрионов с $35,33 \pm 1,03$ мг в норме до $32,45 \pm 1,08$ мг в группе свинцовой интоксикации. Даже на макроуровне отмечалось истончение миокарда стенок сердечных камер и нарушение внутреннего рельефа желудочков, трабекулы дезориентированы, сосцевидные мышцы не выражены (около 23,7%) сухожильные струны предсердно-желудочковых клапанов укорочены (18,4%), а сами створки проявляли полиморфность. Такие морфологические изменения могут влиять на сократительную функцию развивающегося сердца.

Механизм формирования подобных отклонений кардиогенеза свидетельствует о нарушении процессов септации и трабекуляции под влиянием свинцовой интоксикации на ранних этапах развития сердца эмбриона. Основным механизмом, обеспечивающим формообразующие процессы кардиогенеза в норме является процесс деляминации, в результате которого формируются трабекулы желудочков, сухожильные струны и створки клапанов предсердно-желудочковых отверстий. Поэтому влияние негативного фактора отражается сразу на строении всех компонентов клапанного аппарата сердца и трабекул желудочков.

Как показали результаты сопоставления полученных данных, толщина компактного миокарда стенки желудочка после воздействия ацетата свинца уменьшается и это уменьшение не является однозначным для миокарда правого и левого желудочков. Больше повреждается миокард правого желудочка, а именно - мы определили уменьшение толщины стенки за счет истончения компактного слоя. Как показали результаты сравнения толщины компактного миокарда стенки правого желудочка между группами опытных животных: при комбинированном введении ацетата свинца и цитрата железа - восстанавливалась до нормы, а в группах комбинации с цитратом серебра или золота даже превышала контроль (рис. 1, рис. 2). Полученные данные свидетельствуют о компенсаторном влиянии цитратов металлов на

кардиотоксичность ацетата свинца по формированию стенок желудочков сердца зародышей крысы.

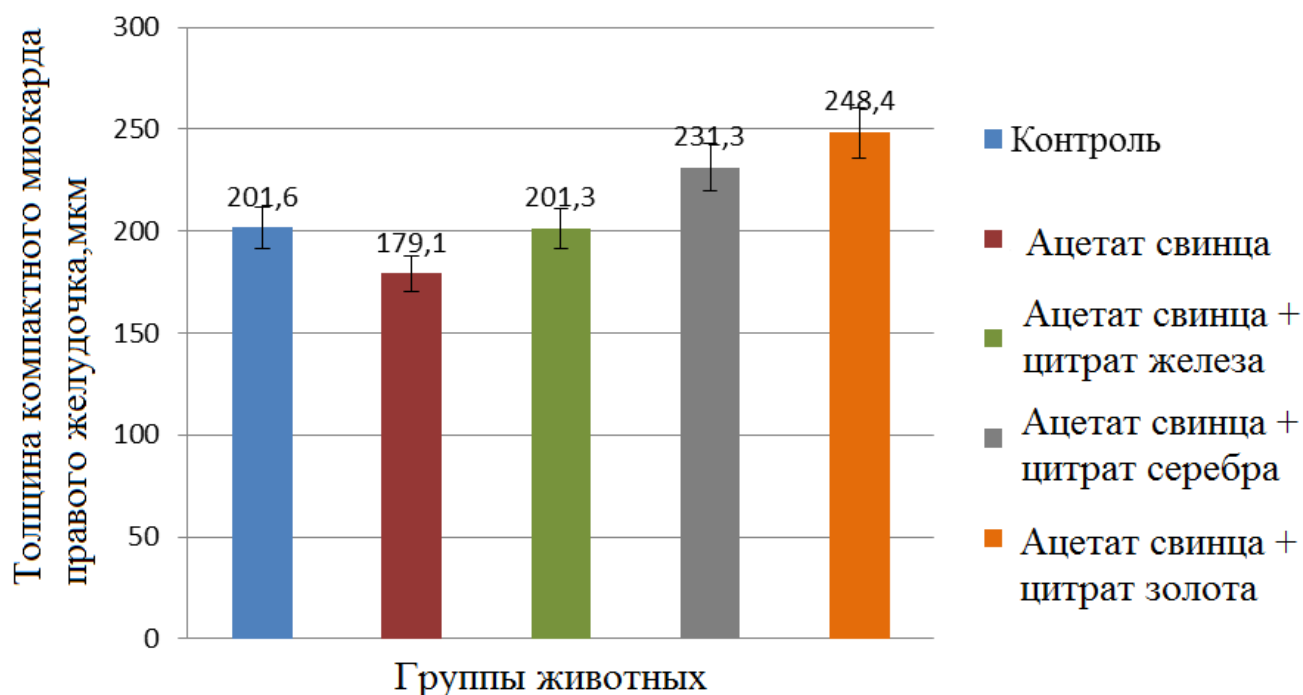


Рис. 1 Толщина компактного миокарда правого желудочка сердца эмбриона в контрольной и экспериментальных группах (мкм).

В группе свинцового воздействия нами определялось также увеличение количества функционирующих сосудов компактного миокарда и увеличение их диаметра. Такой факт морфологической адаптации со стороны сосудистой системы свидетельствует о гипоксическом состоянии миокарда под влиянием ацетата свинца, что подтверждается научными данными других исследователей (10, 11, 12). Истончение стенки желудочка под влиянием ацетата свинца является следствием нарушения соотношения основных гистогенетических процессов апоптоза-пролиферации в миокарде, что приводит к нарушению развития тканей и органов.

Как показали наши экспериментальные исследования, левый желудочек меньше подвержен воздействию свинцовой интоксикации. Возможно, это обусловлено его большей гемодинамической нагрузкой, что срабатывает как защитный механизм. Недостоверное снижение толщины компактного

миокарда наблюдалось в группе влияния ацетата свинца и восстановление показателей в группах комбинированного воздействия, свидетельствует о положительном влиянии цитратов металлов на кардиотоксичность ацетата свинца (рис. 2).

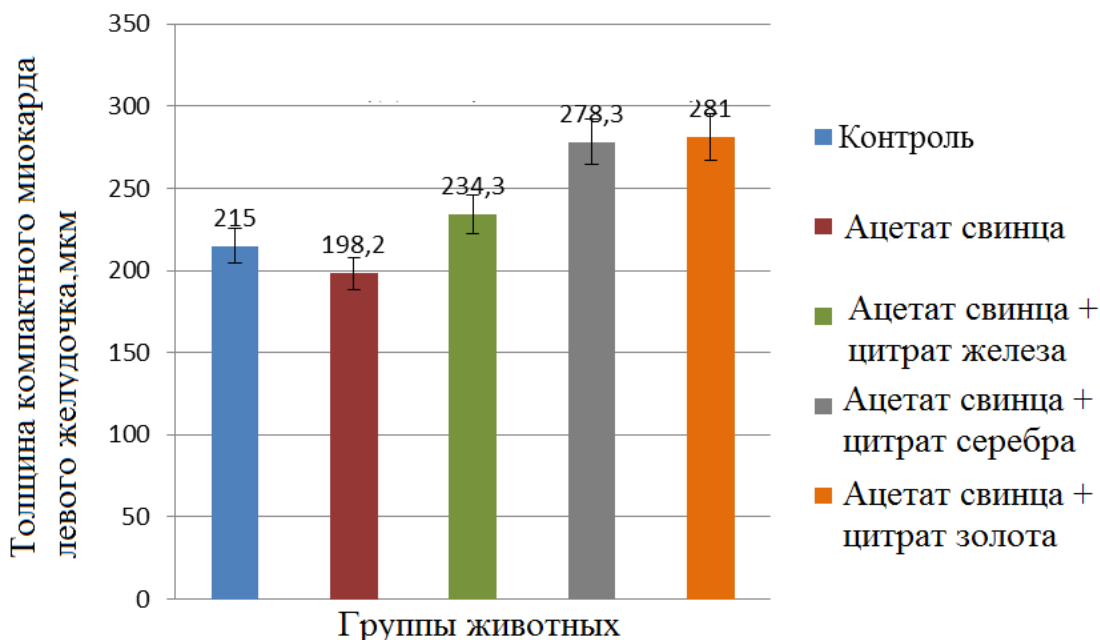


Рис. 2. Толщина компактного миокарда левого желудочка сердца эмбриона в контрольной и экспериментальных группах (мкм).

Анализ формообразующих процессов межжелудочковой перегородки выявил определенные различия, сформировавшиеся под влиянием исследуемых факторов. Во время раннего кардиогенеза межжелудочковая перегородка формируется из мышечной и мезенхимных закладок и в ней выделяется 3 части: апикальная, средняя часть и базальная, что ближе к предсердно-желудочковым клапанам. Процесс формирования межжелудочковой перегородки при септации сердца достаточно сложный, потому что ее образование является результатом слияния различных гистологических закладок сердца. В ее составе есть мышечная часть - в виде мышечного гребня, который растет от верхушки раннего эмбрионального сердца и мезенхимная часть эндокардиальных подушек атриовентрикулярного канала. Выделяют части межжелудочковой перегородки согласно источникам образования: верхушечная часть - мышечная, средняя часть в основном

мышечная и отчасти мезенхимного происхождения, и верхняя часть перепончатая - производная мезенхимы эндокардиальных подушек. Таким образом, происхождение различных частей перегородки различно с самого начала эмбриогенеза, а влияние токсического агента будет по-разному отражаться на закладке и развитии каждой части.

Как показали результаты наших экспериментов, под влиянием ацетата свинца происходит истончение всех отделов межжелудочковой перегородки по сравнению с контролем (рис. 3).

В группе комбинированного воздействия ацетата свинца и цитрата железа определяется локальное истончение апикальной ($421 \pm 11,44$ мкм против контроля - $490 \pm 15,74$ мкм) ниже уровня воздействия ацетата свинца ($432 \pm 15,89$ мкм) и утолщение средней части межжелудочковой перегородки ($499 \pm 18,61$ мкм). В группах комбинированного воздействия ацетата свинца и цитрата серебра или золота толщина компактного миокарда межжелудочковой перегородки не имела достоверной разницы с контрольной группой.

Таким образом, как показали результаты проведенного анализа, в группах комбинированного воздействия произошло восстановление с недостоверным увеличением толщины межжелудочковой перегородки. Только в группе комбинированного введения ацетата свинца и цитрата железа определялись следующие отличия: апикальная часть была истончена, а средняя достоверно увеличена. В базальной части межжелудочковой перегородки в группах комбинированного воздействия определялось восстановление толщины перегородки до нормы. Пороков формирования межжелудочковой перегородки мы не встретили ни в одной из экспериментальных групп.

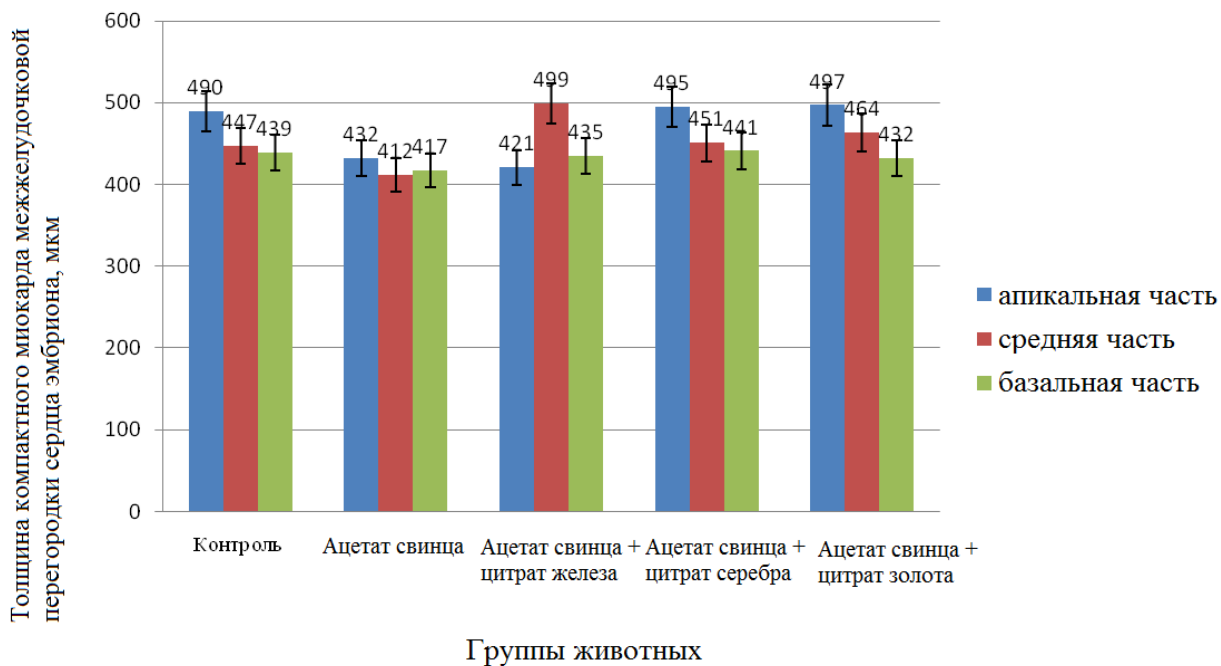


Рис. 3. Толщина компактного миокарда межжелудочковой перегородки сердца эмбриона в контрольной и экспериментальных группах (мкм).

Нарушение процессов деляминации и компактизации миокарда желудочков приводило в свою очередь к нарушению процесса образования трабекулярного слоя миокарда желудочков и образования клапанов предсердно-желудочковых отверстий: укорочение створок, образование дополнительных аномальных сухожильных струн, чего не встречалось в группе контроля.

Анализ результатов всех экспериментальных групп дает основание утверждать, что комбинированное введение растворов цитрата золота, цитрата серебра, цитрата железа модифицирует негативное влияние ацетата свинца на ход кардиогенеза у крыс. Мы наблюдали восстановление базовых показателей развития сердца как на макроуровне так и на уровне гистологических исследований, что свидетельствует об их биоантагонизме. Наиболее выраженный биоантагонизм наблюдается в группе комбинированного воздействия ацетата свинца и цитрата золота.

Выводы.

1. При изолированном введении ацетата свинца у экспериментальных животных наблюдалось выраженное кардиотоксическое действие, которое

выражалось в достоверном снижении толщины компактного миокарда желудочков, укорочении створок предсердно-желудочковых клапанов и формировании аномальных сухожильных струн.

2. Комбинированное введение ацетата свинца с цитратами металлов (золото, серебро, железо) в эксперименте на крысах выявило уменьшение степени кардиотоксичности свинца, что свидетельствует об их биоантагонизме. Наиболее выраженный биоантагонизм наблюдается в между ацетатом свинца и цитратом золота.

Литературные источники:

1. Амосова Е.Н. Кардиомиопатии. — Киев: Книга плюс, 1999. — 181с.
2. Важкі метали як фактор екологічної небезпеки / Н.М. Мельникова, І.В. Калінін, Є.А. Деркач, І.А. Шепельова [та ін.] – К. : Вид-во. НУБіП, 2009. – 192с.
3. Венцківський Б.М. Вміст важких металів у біологічних субстратах системи «мати-плацента-плід» за синдрому затримки розвитку плоду / Б.М.Венцківський // Ліки України. - 2010. - № 3 (12). - С.38-41.
4. Волосовець О.П. Сучасні досягнення та проблеми дитячої кардіоревматологічної служби України // Здоровье ребенка. — 2006. — № 1. — С. 914.
5. Гигиеническая диагностика загрязнения среды обитания солями тяжелых металлов / Б.В. Лимин, В.Г. Маймулов, А.В. Скальный, Н.А. Пацюк [и др.] / — СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2003. — 134с.
6. Динерман А.А. Роль загрязнителей окружающей среды в нарушении эмбрионального развития / А.А. Динерман. — М.: Медицина, 1980. — 191с.
7. Добровольський Л.О. Забруднення довкілля і завершення вагітності / Л.О. Добровольський, І.Г. Белашова., О.С. Радованська // Довкілля та здоров'я. — 2007. — № 3. — С. 30-35.
8. Зербино Д.Д. Свинец – этиологический фактор поражения сосудов: основные доказательства / Д.Д. Зербино, Т.М. Соломенчук, Ю.О. Поспишил // Архив патологии. — 1997. — № 1. — С. 9-12.
9. Зербино Д.Д. Инфаркт миокарда в молодому віці : етіологія і морфогенез / Д.Д. Зербино, Ю.А. Поспішил // Лікарська справа. — 1993. — № 5-6. — С. 117-118.
10. Зербино Д.Д. Свинець : ураження судинної системи / Д.Д.Зербино, Т.Н.

- Соломенчук // Український медичний часопис. – 2002. – № 2 (28) III- IV. – С. 34-42.
11. Луговський С.П. Вікові особливості шкідливої дії малих доз свинцю на еритроцити щурів при його тривалому впливі на організм / С.П. Луговський // Довкілля та здоров'я. – 2010. – № 4. – С. 17-21.
 12. Мельникова Н.М. Отруєння плумбуму ацетатом та його вплив на мікроелементний склад плодів щурів / Н.М. Мельникова, Т.А. Ткаченко // VI Міжнар. конгрес спеціалістів ветеринарної медицини присвячений 110-річчю НАУ, 6 – 10 жовтня 2008 р.: тези доп. – К., 2008. – С.154 – 156.
 13. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш [и др.]. — М.: Медицина, 1991. — 496с.
 14. Нанонаука, нанобіотехнології, наномедицина, нанофармакологія / В.Ф. Москаленко, І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, Т.І. Небесна [та ін.] // Укр. наук.-мед. молодіжний журнал. - 2010р., Київ.- №3.- С.9-16. – [«YouthNanoBioTech. - 2010 Молодіжний форум з нанобіотехнологій»: матеріали конф. 19 травня 2010р., Київ.]
 15. Нанотехнологии и перспективы их использования в медицине и биотехнологии / В.М. Лахтин, С.С. Афанасьев, М.В. Лахтин [и др.] // Вестн. РАМН. – 2008. – № 4. – С. 50–55.
- Дата надходження:** стаття надійшла до редакції

Резюме

V.F. Shatorna, head of department of medical biology, pharmacognosy and botany, professor, **V.I. Harets**, professor of department of medical biology, pharmacognosy and botany, **E. A. Nefedova**, associate professor of department of human anatomy, **S.S. Ostrovska**, professor of department of medical biology, pharmacognosy and botany, **I. I. Kononova**, senior lecturer of department of medical biology, pharmacognosy and botany

State establishment “Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine”

MODIFYING EFFECT CITRATE METALS CARDIOTOXICITY LEAD

ACETATE IN RAT EMBRYOS

ABSTRACT. Background. Pressing problem for the industrial regions of Ukraine are heavy metal pollution, with priority toxicants which is lead and its compounds. Search for new bioantagonism possible lead compounds - a task relevant (important) to modern medicine. **Objective.** The aim of the study was to determine the experimental morphogenetic effects of patterns of isolated impact of lead acetate and lead acetate combined action of gold citrate and silver citrate and iron citrate to heart development of the embryos of rats. **Methods.** The study conducted on embryos of white rats. In the experiment, there were 5 groups of animals: control group isolated administration of lead acetate group and the combined administration of lead acetate and gold citrate and silver citrate and iron citrate.

Results. Experimental results showed cardiotoxicity of lead acetate, which was determined to reduce the thickness of the compact myocardium wall ventricle of the heart, reducing thickness fibrillation, ventricular septal thinning. Violation of delamination processes and ventricular myocardium compaction under the influence isolated lead acetate manifest violation of the trabecular layer formation and the formation of ventricular myocardium atrioventricular valve holes: shortening valves, change the content and scope of the atrioventricular valves accompanied by the formation of additional anomalous tendon strings. The influence on the course of cardiogenesis in groups with combined effects of lead acetate and citrate gold and silver citrate showed recovery of myocardial thickness and ventricular fibrillation, no violations in the formation of valvular heart rat embryos, indicating a decrease in cardiac toxicity of lead acetate citrate metals during combined administration. .

Conclusion. Introduction citrate solutions of gold, silver and iron citrate prevents the negative effect of lead acetate on the general course of processes of cardiogenesis of embryos of rats under experimental conditions and indicates their bioantagonism. The most pronounced bioantagonism to lead acetate observed in the group combined effects of lead acetate and citrate gold.

Keywords: lead acetate, gold citrate, silver citrate, iron citrate cardiogenesis, myocardium.

В.Ф. Шаторна, професор, завідувача кафедрою медичної біології, фармакогнозії та ботаніки, **В.І. Гарець**, професор кафедри медичної біології, фармакогнозії та ботаніки, **О.О. Нефьодова**, доцент кафедри анатомії людини, **С.С. Островська**, професор кафедри медичної біології, фармакогнозії та ботаніки, **І.І. Кононова**, старший викладач кафедри медичної біології, фармакогнозії та ботаніки

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

МОДИФІКУЮЧА ДІЯ ЦИТРАТІВ МЕТАЛІВ НА КАРДІОТОКСИЧНІСТЬ АЦЕТАТУ СВИНЦЮ У ЕМБРІОНІВ ЩУРІВ

Резюме. При ізольованому введенні ацетату свинцю експериментально виявлено його кардіотоксичність у ембріонів щурів. Негативний вплив на розвиток серця ембріона проявлявся у зменшенні товщини компактного міокарда стінки шлуночків, передсердь, витонченні міжшлуночкової перегородки, утворенні додаткових аномальних сухожильних струн передсердно-шлуночкових клапанів. Комбіноване введення ацетату свинцю і цитрату золота, або заліза, срібла знижує кардіотоксичність ацетату свинцю і відновлює товщину міокарда, нормалізує формування клапанного апарату серця ембріона. Комбіноване введення цитратів золота, заліза або срібла попереджає негативний вплив ацетату свинцю на кардіогенез.

Ключові слова: ацетат свинцю, цитрат золота, цитрат срібла, цитрат заліза, кардіогенез, міокард.

В.Ф. Шаторная, профессор, заведующая кафедрой медицинской биологии, фармакогнозии и ботаники, **В.И. Гарец**, профессор кафедры медицинской биологии, фармакогнозии и ботаники, **Е.А. Нефедова**, доцент кафедры анатомии человека, **С.С. Островская**, профессор кафедры медицинской

биологии, фармакогнозии и ботаники, **И.И. Кононова**, старший преподаватель кафедры медицинской биологии, фармакогнозии и ботаники

МОДИФИЦИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ЦИТРАТОВ МЕТАЛЛОВ НА КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ АЦЕТАТА СВИНЦА У ЭМБРИОНОВ КРЫС

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Резюме. При изолированном введении ацетата свинца экспериментально обнаружено его кардиотоксичность у эмбрионов крыс. Негативное влияние на развитие сердца эмбриона проявлялся в уменьшении толщины компактного миокарда стенки желудочков, предсердий, утончении межжелудочковой перегородки, образовании дополнительных аномальных сухожильных струн предсердно-желудочковых клапанов. Комбинированное введение ацетата свинца и цитрата золота, или железа, серебра снижает кардиотоксичность ацетата свинца и восстанавливает толщину миокарда, нормализует формирования клапанного аппарата сердца эмбриона. Комбинированное введение цитратов золота, железа или серебра предупреждает негативное влияние ацетата свинца на кардиогенез.

Ключевые слова: ацетат свинца, цитрат золота, цитрат серебра, цитрат железа, кардиогенез, миокард.