

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОРУШЕННЯ ГЕМОДИНАМІКИ У ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП ЗА ДІЇ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

I. В. Губар

ДУ «Інститут медицини праці АМН України», Київ

У статті представлені результати експериментальних досліджень впливу малих доз свинцю, ртуті та марганцю на гемодинаміку білих щурів у віковому аспекті. Солі важких металів у дозі 1/50 LD₅₀ протягом 70 днів внутрішньоочередово вводились тваринам молодого та старого віку. Реєстрація показників гемодинаміки проводилась на реографічному комплексі DX-NT Regina-2002 методом біполярної реовазографії. Встановлено, що солі досліджуваних металів мають диференційований і різноспрямований токсичний вплив на швидкість кровонаповнення, тонус та периферичний опір судин, впливаючи переважно на показники судинного тонусу, децю менше — на швидкісні показники кровотоку. З віком зростає негативний ефект дії важких металів на показники гемодинаміки. Щурі молодого віку схильні відповідати гіпотонічними реакціями на надходження солей марганцю та ртуті; зміна тонусу судин у старих щурів (переважно ангіоспазм) настає швидше і більш виражена при введенні солі свинцю.

Ключові слова: СВИНЕЦЬ, РТУТЬ, МАРГАНЕЦЬ, ЩУРИ, ВІКОВІ ГРУПИ, РЕОВАЗОГРАФІЯ, ГЕМОДИНАМІКА, ШВИДКІСТЬ КРОВОНАПОВНЕННЯ СУДИН, ТОНУС СУДИН, ВАЗОТОКСИЧНА ДІЯ

Патологія серцево-судинної системи на сьогодні набуває все більшої поширеності серед населення і характеризується «омолодженням», підвищенням рівня інвалідизації і смертності. Хімічні фактори виробничого і навколишнього середовища мають суттєвий вплив на виникнення, перебіг та результат серцево-судинних захворювань. Хронічна дія хімічних факторів (зокрема солей важких металів) в умовах виробництва, призводячи в кінцевому рахунку до інтоксикації, як правило, супроводжується змінами серцево-судинної системи [1, 2]. Забруднення довкілля важкими металами та їх сполуками визнається в міжнародних колах однією з найважливіших природоохоронних проблем [3, 4]. Викликає стурбованість, що важкі метали можуть викликати токсичні ефекти при відносно низьких рівнях дії, які раніше вважалися безпечними [5].

Зростаюча «хімізація» внутрішнього середовища організму породжує питання про те, яким чином люди різного віку, у тому числі похилого, можуть протистояти зростаючим хімічним навантаженням; про потенційні адаптаційні та компенсаторні можливості їх організму; пошук та регламентацію методів та засобів профілактики, лікування патології та передпатології при дії хімічного агента на організм загалом та судин зокрема.

Серцево-судинна система схильна реагувати на надходження в організм екзогенних хімічних речовин шляхом зміни тонусу судин і артеріального тиску (з гіпо- чи гіпертенденцією), кардіотоксичної дії (безпосередньо чи опосередковано через механізми регуляції), порушення еластичності судин (атеросклероз) [6]. Патологія з боку судин грає суттєву роль у розвитку органної патології, що й обумовлює актуальність подальшого вивчення зсувів з боку судин при дії токсичних агентів, у першу чергу важких металів [7]. Однією з актуальних залишається проблема вікових особливостей реагування організму на вплив токсичних чинників [8, 9].

Метою нашої роботи було вивчення вікових особливостей вазотоксичної дії малих доз солей важких металів на експериментальній моделі субхронічної інтоксикації.

Матеріали і методи

У дослідженнях використані білі статевозрілі щурі Вістар двох вікових груп (3–3,5 та 22–23 місяці). Всі тварини утримувались в умовах віварію на стандартному харчовому і питному режимах. У кожній серії використовували 8 молодих і 8 старих щурів, яким щодня (5 днів на тиждень) протягом 70 діб у черевну порожнину за допомогою шприца вводили розчини ацетату свинцю (1 серія), хлориду ртуті (II) (2 серія) та хлориду марганцю (II) (3 серія) у дозі 1/50 LD₅₀. Контрольні тварини відповідних вікових груп (по 8 у кожній) аналогічним чином отримували ін'єкції фізіологічного розчину. Після закінчення чергового терміну (50 та 70 введень) проводили реєстрацію показників гемодинаміки тварин на апаратно-програмному реографічному комплексі DX-NT Regina-2002 методом біполярної реовазографії. Цей пристрій являє собою 4-канальний реографічний вимірювальний модуль з індикаторним електрокардіографічним каналом і призначений для проведення неінвазивних досліджень системи кровообігу. До переваг вибраного методу відносяться його повна атравматичність, нешкідливість проведення досліджень, висока оперативність отримання даних.

Досліджуваних білих щурів фіксували на експериментальному столику черевцем догори. В якості електродів використовувались спеціально виготовлені затискачі, які закріплювались на передніх кінцівках експериментальних тварин симетрично на середині плеча. Третій електрод розміщувався на хвості тварин. На поверхні затискачів, що контактують з тілом тварини, наносилась невелика кількість електропровідного гелю. Перед зняттям реографічних показників проводилась наркотизація тварин розчином етаміналу натрію.

Зупинимось на показниках, які при проведенні досліджень виявились найбільш інформативними і значимими, а саме: максимальна швидкість прискореного наповнення (МШПН), що відображає швидкість кровонаповнення великих артеріальних судин і стан тонуусу їх стінок; середня швидкість повільного наповнення (СШПН), яка характеризує швидкість кровонаповнення артеріальних судин середнього та малого калібру та стан тонуусу їх стінок; дикротичний індекс (ДІ), що дозволяє зробити висновок про стан тонуусу судин малого калібру, рівень тонуусу початкової частини мікроциркуляторного русла (артеріол і прекапілярів) та діастолічний індекс (ДСІ), що є показником стану тонуусу кінцевої частини мікроциркуляторного русла (посткапілярів, венул, вен) і визначає стан відтоку крові.

Отримані дані оброблені методами варіаційної статистики з використанням критерію вірогідності Стьюдента.

Результати й обговорення

У результаті проведених експериментальних досліджень було встановлено, що малі дози ацетату свинцю, хлориду ртуті (II) і хлориду марганцю (II) при субхронічній дії викликають зміни реографічних показників експериментальних тварин (таблиця), які при дії солі кожного з досліджуваних металів мали деякі особливості.

При введенні ацетату свинцю в дозі 1/50 LD₅₀ на 50 день експерименту показник МШПН у тварин обох вікових груп перевищував контрольні величини. На 70 день зазначена тенденція збереглась у щурів молодого віку, а в групі старих тварин темп наростання цього показника спадає. Таким чином, при отруєнні експериментальних тварин сіллю свинцю МШПН зростає, однак розходження між дослідними і контрольними групами статистично недостовірні.

На першому етапі експерименту зафіксована аналогічна динаміка зміни показника СШПН. Однак, при більш тривалій дії токсиканту (70 днів) у молодих тварин вже достовірно відносно контролю збільшується швидкість кровонаповнення, в той час як у групі старих щурів величина цього показника дещо зменшується ($p > 0,05$).

Таким чином, ацетат свинцю у щурів молодого віку збільшує швидкість кровотоку, особливо при тривалому введенні токсиканту. У старих тварин спостерігалась двофазна динаміка: зростання швидкісних показників після закінчення першого етапу введень солі свинцю з подальшим зниженням їх величин у кінці експерименту. Можна припустити, що збільшенню швидкості кровотоку в старих щурів перешкоджають як зниження еластичних властивостей стінок судин, більш виражений ангіоспазм, так і підвищення периферичного опору (судячи зі змін

дикротичного індексу). При такій динаміці показників реографії в групі старих щурів можна припустити наявність підвищення тиску в артеріолах малого калібру і, виходячи з цього, суттєво вищий ризик розвитку геморагічних ушкоджень при тривалому введенні свинцю. Отримані результати підтверджуються даними літератури щодо здатності свинцю спричиняти артеріальну гіпертензію та підвищувати тонус периферичних судин [10–12].

Таблиця

Реографічні показники у молодих і старих щурів при внутрішньоочеревинному введенні ацетату свинцю, хлориду ртуті (II) та хлориду марганцю (II) в дозі 1/50 LD₅₀

Групи тварин	Тривалість введення, доба	Вік тварин	Реографічні показники			
			МШПН, Ом/с	СШПН, Ом/с	ДІ, %	ДСІ, %
Контроль	50	молоді	1,39±0,04	0,34±0,04	42,88±1,46	38,63±1,59
		старі	1,41±0,12	0,43±0,06	62,75±1,99 [#]	59,75±0,80 [#]
	70	молоді	1,94±0,11	0,42±0,05	56,13±0,80	54,50±1,46
		старі	1,91±0,11	0,51±0,05	76,25±0,93 [#]	73,88±1,46 [#]
Ацетат свинцю	50	молоді	2,05±0,35	0,44±0,11	41,88±1,99	45,75±4,38
		старі	1,79±0,20	0,49±0,06	78,25±1,46 ^{*#}	77,38±1,59 ^{*#}
	70	молоді	2,17±0,32	0,68±0,10 [*]	68,63±1,59 [*]	67,13±4,38 [*]
		старі	1,83±0,19	0,42±0,10	95,13±1,72 ^{*#}	94,25±1,99 ^{*#}
Хлорид ртуті (II)	50	молоді	1,40±0,09	0,34±0,05	32,0±0,93 [*]	28,63±1,99 [*]
		старі	3,35±0,49 ^{*#}	0,85±0,21 [#]	58,13±2,79 [#]	59,13±3,58 [#]
	70	молоді	1,58±0,17	0,49±0,03	26,63±0,40 [*]	23,25±3,18 [*]
		старі	2,74±0,32 ^{*#}	0,70±0,16	86,50±3,71 ^{*#}	83,25±5,97 [#]
Марганцю (II) хлорид	50	молоді	1,86±0,27	0,60±0,11 [*]	22,13±1,19 [*]	18,63±1,19 [*]
		старі	1,74±0,07 [*]	0,67±0,05 [*]	41,00±1,33 ^{*#}	40,13±2,52 ^{*#}
	70	молоді	1,46±0,24	0,42±0,10	15,13±1,06 [*]	16,50±2,25 [*]
		старі	1,65±0,11	0,47±0,04	34,50±1,19 ^{*#}	27,50±2,92 ^{*#}

Примітка: * — розходження з контролем статистично значиме ($p \leq 0,05$); # — розходження вікове статистично значиме ($p \leq 0,05$)

Виявлено односпрямовані зміни показників дикротичного та діастолічного індексу. Закономірно, що ДІ та ДСІ у молодих тварин виявились нижчими, ніж у старих, але на 70 день отруєння свинцем їх величини підвищились до значень, характерних для старих щурів. У динаміці дослідження отримано статистично достовірні розбіжності вищевказаних показників. Збільшення величин дикротичного та діастолічного індексу в старих тварин як на 50 день введення, так і наприкінці експерименту було достовірним відносно контролю. Зміни вищезазначених показників на 70 день досліджень і в групі молодих тварин мали достовірний характер. Хоча у щурів різних вікових груп у цілому спостерігалась односпрямована реакція на токсичний вплив ацетату свинцю, однак у старих тварин раніше реєструвались статистично значимі зміни ДІ та ДСІ відносно контролю, а їх величини на кожному з етапів експерименту були достовірно вищими. Очевидно, збільшення периферичного опору і порушення тону судин малого калібру потенціуються двома факторами — віковим і токсичним. Після закінчення отруєння свинцем зберігаються достовірні розбіжності вікового фактора і чіткіше починає проявлятися дія токсичного фактора (фіксуються статистично значимі зміни в обох дослідних групах). Як відомо, адаптаційні можливості судинної системи в молодому віці вищі, і «зрив» адаптації закономірно настає швидше у старих щурів. Однак при тривалому введенні свинцю «зрив» системи регуляції судинного тону та периферичного опору виявився і в групі молодих тварин.

Дещо інший характер мали зміни реографічних показників при дії низьких доз хлориду ртуті (II). Величини тонічних показників (ДІ та ДСІ) у групі молодих тварин достовірно знижувались відносно контролю протягом всього експерименту. На 50 день досліджень визначалась тенденція до зменшення зазначених показників у групі старих тварин, проте зі збільшенням тривалості експозиції величини показників змінювались вже в бік підвищення, і наприкінці експерименту їх значення були вищими, ніж в контролі (зміна ДІ на 70 день введень в групі старих тварин достовірна відносно контролю). Зміни тонічних показників виявлені як на 50, так і на 70 день досліджень (достовірно вищі величини показників фіксувались у старих тварин).

Введення солі ртуті позначилось на швидкісних показниках. Виявлено деяке, але не вірогідне, підвищення протягом всього досліду СШПН як у групі молодих, так і старих щурів. Величина МШПН у групі старих тварин достовірно підвищилась відносно контрольних величин вже на 50 день дослідження і залишалась достовірно високою до його завершення. Не зафіксовано змін МШПН у молодих тварин на першому етапі введень, а на заключному етапі цей показник незначно зменшився. Таким чином, ртуть має різноспрямований у залежності від віку вплив на тонус судин і периферичний опір, знижуючи його у молодих і підвищуючи — у старих щурів. Це знаходить підтвердження у літературі про розвиток гіпотонії під впливом сполук ртуті [13, 14], але вони справедливі лише для групи молодих тварин, у яких, за даними реовазографії, превалює гіпотонічний паттерн реограм.

При введенні хлориду марганцю (II) у дозі $1/50 LD_{50}$ відмічено двофазні зміни швидкісних показників — спочатку швидкість кровонаповнення підвищується, а в кінці експерименту — спадає. Про це свідчить статистично значиме відносно контрольних величин (за винятком МШПН у молодих тварин) підвищення значень МШПН та СШПН в обох вікових групах на 50 день експозиції. Ситуація змінюється при більш тривалому введенні марганцю — ці показники дещо знижуються, але недостовірно у порівнянні з контролем. Значення ДІ та ДСІ в обох групах дослідних щурів достовірно знижувались відносно контрольних впродовж всього експерименту. За цими ж показниками як на 50, так і на 70 день введень зафіксовані вікові розбіжності (ДІ та ДСІ достовірно вищі у старих щурів). Таким чином, при дії солі марганцю спостерігається гіпотонічний паттерн реограм із зниженням як швидкості кровонаповнення, так і тонусу судин, а також периферичного опору. Такий паттерн реограм може бути показником високого ризику щодо розвитку ішемічних ушкоджень тканин при тривалому введенні марганцю. Отримані дані збігаються з літературними про гіпотонічну дію солей марганцю на серцево-судинну систему (ефект вазодилатації і ослаблення тонусу стінок судин) [15].

Висновки

Аналіз динаміки реографічних показників дозволив зробити висновок, що солі свинцю, ртуті та марганцю мають диференційований і різноспрямований вплив на швидкість кровонаповнення, тонус та периферичний опір судин. Солі важких металів переважно впливають на показники судинного тонусу (ДІ та ДСІ), дещо менше — на швидкісні показники кровотоку (МШПН та СШПН).

З віком зростає негативний ефект дії важких металів на показники гемодинаміки тварин. Щурі молодого віку схильні відповідати гіпотонічними реакціями на надходження солей марганцю та ртуті, тоді як старі тварини менше реагують на зазначений вплив. Зміна тонусу судин у старих щурів (переважно ангіоспазм) настає швидше (на 50 день) і більш виражена при введенні солі свинцю.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи важливість вивчення особливостей впливу важких металів на гемодинамічні процеси, наші подальші експериментальні роботи будуть спрямовані на дослідження змін коагулометричних показників крові і конформаційних змін білків системи згортання крові під впливом сполук важких металів в умовах *in vitro*.

EXPERIMENTAL STUDY OF HEAVY METALS INFLUENCE ON HEMODYNAMICS DISORDERS IN THE RATS OF DIFFERENT AGE GROUPS

S u m m a r y

Age characteristics of vasotoxic action of heavy metals in low doses were studied on experimental model of subchronic intoxication. The analysis of dynamics of reographic indices in experimental animals showed that lead, mercury and manganese caused different toxic action on bloodstream, tone and peripheral resistance of vessels. To larger extent heavy metals influenced indices of vessel tone, to a lesser extent — speed indices of bloodstream. Younger rats were susceptible towards hypotonic response on manganese and mercury exposure, while old rats showed changes in vascular tone mostly in form of angiospasm under lead exposure.

И. В. Губарь

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ У КРЫС РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП ПРИ ДЕЙСТВИИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ

А н н о т а ц и я

На экспериментальной модели субхронической интоксикации изучались возрастные особенности вазотоксического действия малых доз солей тяжелых металлов. Анализ динамики реографических показателей показал, что соли свинца, ртути и марганца оказывают дифференцированное, разнонаправленное влияние на скорость кровенаполнения, тонус и периферическое сопротивление сосудов. В большей мере соли тяжелых металлов влияют на показатели сосудистого тонуса, в меньшей — на скоростные показатели кровотока. С возрастом увеличивается негативный эффект влияния тяжелых металлов на показатели гемодинамики. Крысы молодого возраста склонны отвечать гипотоническими реакциями на поступление солей марганца и ртути; старые животные меньше реагируют на указанное влияние. Изменение тонуса сосудов у старых крыс (преимущественно ангиоспазм) наступает быстрее и более выраженно при введении соли свинца.

1. *Артамонова В. Г.* Некоторые аспекты профессионального воздействия соединений свинца на сердечно-сосудистую систему / В. Г. Артамонова, О. Г. Плющ, М. А. Шевелева // Медицина труда и промышленная экология. — 1998. — № 12. — С. 6–10.
2. *Измеров Н. Ф.* К проблеме оценки воздействия свинца на организм человека / Н. Ф. Измеров // Медицина труда и промышленная экология. — 1998. — № 12. — С. 1–4.
3. Свинец и здоровье. Гигиенический и медико-биологический мониторинг / Под ред. акад. РАМН Н. Ф. Измерова. — М. : НИИ медицины труда РАМН, 2000.
4. Доклад о свинцовом загрязнении окружающей среды Российской Федерации и его влиянии на здоровье населения (Белая книга). — М. : РЭФИА, 1997.
5. *Трахтенберг И. М.* Ртуть и ее соединения в окружающей среде: гигиенические и экологические аспекты / И. М. Трахтенберг, М. Н. Коршун. — К., 1990. — 232 с.
6. *Трахтенберг И. М.* Основные итоги экспериментального изучения кардиотоксического действия вредных веществ / И. М. Трахтенберг // Гигиена труда и профессиональные заболевания. — 1986. — № 12. — С. 43–48.
7. *Гродецкая Н. С.* Ускоренные способы прогнозирования отдаленных последствий влияния химических соединений на сердечно-сосудистую систему / Н. С. Гродецкая // Гигиена труда и профессиональные заболевания. — 1988. — № 5. — С. 27–31.
8. *Быков А. А.* Оценка риска загрязнения окружающей среды свинцом для здоровья детей в России / А. А. Быков, Б. А. Ревич // Медицина труда и промышленная экология. — 2001. — № 5. — С. 6–10.

9. Привалова Л. И. Оценка опасности воздействия свинца на детей дошкольного возраста, проживающих в районе размещения медеплавильного комбината / Л. И. Привалова, Б. А. Кацнельсон, О. Л. Малых и др. // Медицина труда и промышленная экология. — 1998. — № 12. — С. 32–37.

10. Ахметзянова Э. Х. Роль свинца в формировании артериальной гипертензии (обзор литературы) / Э. Х. Ахметзянова, А. Б. Бакиров // Медицина труда и промышленная экология. — 2006. — № 5. — С. 17–22.

11. Корбакова А. И. Свинец и его действия на организм (обзор литературы) / А. И. Корбакова, Н. С. Соркина, Н. Н. Молодкина и др. // Медицина труда и промышленная экология. — 2001. — № 5. — С. 29–34.

12. Ландриган Ф. Современные проблемы эпидемиологии и токсикологии профессионального воздействия свинца / Ф. Ландриган // Гигиена труда и профессиональные заболевания. — 1991. — № 6. — С. 25–27.

13. Трахтенберг И. М. Ртуть и ее неорганические соединения // И. М. Трахтенберг, М. М. Коршун // Обзоры научной литературы по токсичности и опасности химических веществ. — М. : Центр международных проектов, 1998. — Вып. 126. — 112 с.

14. Антоноженко В. А. Клинико-электроэнцефалографическая характеристика микромеркуриализма / В. А. Антоноженко, Е. А. Гнесина // Гигиена труда и профзаболевания. — 1982. — № 5. — С. 34–38.

15. Трахтенберга И. М. Химические факторы производственной среды и сердечно-сосудистая система / Под общей редакцией И. М. Трахтенберга и Э. А. Бабаяна. — Ереван : Айастан, 1992. — 276 с.

Рецензент: головний науковий співробітник лабораторії живлення ВРХ, доктор біологічних наук, професор Янович В. Г.