УДК 546.3+612.13+612.66+615.9:001.5

І.В.Губар[1], К.П.Козлов[1], к.б.н., І.Л.Левченко[2], к.м.н.

ВПЛИВ НИЗЬКИХ ДОЗ СПОЛУК СВИНЦЮ, РТУТІ ТА МАРГАНЦЮ НА РЕОГРАФІЧНІ ПОКАЗНИКИ БІЛИХ ЩУРІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВІКУ

[1]*Інститут медицини праці АМН України, Київ*

[2]*Інститут неврології, психіатрії і наркології АМН України, Харків*

Хронічна дія хімічних факторів (зокрема солей важких металів) в умовах виробництва, призводячи в кінцевому рахунку до інтоксикації, як правило, супроводжується змінами серцево-судинної системи [1-3]. Важкі метали можуть викликати токсичні ефекти при відносно низьких рівнях дії, які раніше вважалися безпечними [4]. Однією з актуальних залишається проблема вікових особливостей реагування організму на вплив токсичних чинників [5,6].

На експериментальній моделі субхронічної інтоксикації нами вивчались вікові особливості вазотоксичної дії малих доз солей важких металів.

Матеріали і методи

В дослідженнях використані білі статевозрілі щурі Вістар двох вікових груп (3-3,5 та 22-23 міс). Всі тварини утримувались в умовах віварію на стандартному харчовому і питному режимах. В кожній серії використовували 8 молодих і 8 старих щурів, яким щодня (5 днів на тиждень) протягом 70 діб в черевну порожнину за допомогою шприця вводили розчини ацетату свинцю (1 серія), хлориду ртуті (II) (2 серія) та хлориду марганцю (II) (3 серія) в дозі 1/50 LD_{50}. Контрольні тварини відповідних вікових груп (по 8 в кожній) аналогічним чином отримували ін'єкції фізіологічного розчину. Після закінчення чергового терміну (50 та 70 введень) проводили реєстрацію показників гемодинаміки тварин на реографічному комплексі DX-NT Regina-2002 методом біполярної реовазографії.

У тварин досліджували наступні показники: максимальну швидкість прискореного наповнення (МШПН), що відображає швидкість кровонаповнення великих артеріальних судин і стан тонусу їх стінок; середню швидкість повільного наповнення (СШПН), яка характеризує швидкість кровонаповнення артеріальних судин середнього та малого калібру та стан тонусу їх стінок; дикротичний індекс (ДІ), що дозволяє судити про стан тонусу судин малого калібру, рівень тонусу початкової частини мікроциркуляторного русла (артеріол і прекапілярів) та діастолічний індекс (ДСІ), що є показником стану тонусу кінцевої частини мікроциркуляторного русла (посткапілярів, венул, вен) і визначає стан відтоку крові.

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

Результати та обговорення

Малі дози ацетату свинцю, хлориду ртуті (II) і хлориду марганцю (II) при субхронічній дії викликають зміни реографічних показників тварин (таблиця), які при дії солі кожного з досліджуваних металів мали деякі особливості.

При введенні ацетату свинцю в дозі 1/50 LD_{50} 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 даного показника спадає. Таким чином, при отруєнні 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 в 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 по закінченню першого етапу введень солі свинцю з подальшим зниженням їх величин в кінці експерименту. Можна припустити, що збільшенню швидкості кровотоку у 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 [7-9].

Нами виявлені 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. В динаміці дослідження отримані статистично достовірні розбіжності вищевказаних показників. Збільшення величин дикротичного та діастолічного індексу у старих тварин як на 50 день введень, 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 в 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, збіль-

шення периферичного опору і порушення тонусу судин малого калібру потенціюються двома факторами — віковим і токсичним. По закінченню затруєння свинцем зберігаються достовірні розбіжності по віковому фактору 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 тонусу 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) в групі молодих тварин достовірно знижувались відносно контролю протягом всього експерименту. На 50 день досліджень визначалась тенденція до зменшення зазначених показників в 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 в групі молодих, так і старих щурів. Величина МШПН в групі старих тварин достовірно підвищилась відносно контрольних величин вже на 50 день дослідження і залишалась 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 чинить різноспрямований в 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 [10,11], але вони справедливі лише для групи молодих тварин, у яких, за даними реовазографії, превалює гіпотонічний паттерн реограм.

При введенні хлориду марганцю (II) в дозі 1/50 LD_{50} нами відмічені 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 — дані показники дещо знижуються, але недос-

Таблиця

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

Групи тварин	Тривалість введення, доба	Вік тварин	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#
Хлорид марганцю (II)	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*#

Примітки: 1. *- $p \leq 0,05$ у порівнянні з контролем;
2. # — розходження вікове статистично значиме ($p \leq 0,05$).

товірно у порівнянні з контролем. Значення ДІ та ДСІ в обох групах дослідних щурів вірогідно 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) [12].

Аналіз динаміки реографічних показників дозволив дійти висновку, що солі свинцю, ртуті та марганцю чинять 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 серцево-судинну систему 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.

ЛІТЕРАТУРА

1. Артамонова В.Г., Плющ О.Г., Шевелева М.А. Некоторые аспекты профессионального воздействия соединений свинца на сердечно-сосудистую систему // Мед. труд. пром. экол. — 1998. — № 12. — С. 6–10.
2. Трахтенберг И.М. Основные итоги экспериментального изучения кардиотоксического действия вредных веществ // Гиг. труда и проф. — 1986. — № 12. — С. 43–48.
3. Измеров Н.Ф. К проблеме оценки воздействия свинца на организм человека // Мед труд. пром. экол. — 1998. — № 12. — С. 1–4.
4. Трахтенберг И.М., Коршун М.Н. Ртуть и ее соединения в окружающей среде: гигиенические и экологические аспекты. — К., 1990. — 232 с.
5. Быков А.А., Ревич Б.А. Оценка риска загрязнения окружающей среды свинцом для здоровья детей в России // Мед. труд. пром. экол. — 2001. — № 5. — С. 6–10.
6. Привалова Л. И., Кацнельсон Б.А., Малых О.Л. и др. Оценка опасности воздействия свинца на детей дошкольного возраста, проживающих в районе размещения медеплавильного комбината // Мед. труд. пром. экол. — 1998. — № 12. — С. 32–37.
7. Ахметзянова Э.Х., Бакиров А.Б. Роль свинца в формировании артериальной гипертензии (обзор литературы) // Мед. труд. пром. экол. — 2006. — № 5. — С. 17–22.
8. Корбакова А.И., Соркина Н.С., Молодкина Н.Н. и др. Свинец и его действия на организм (обзор литературы) // Мед. труд. пром. экол. - 2001. — № 5. — С. 29–34.
9. Ландриган Ф. Современные проблемы эпидемиологии и токсикологии профессионального воздействия свинца // Гиг. труд. проф. заб. — 1991 — № 6. — С. 25–27.
10. Трахтенберг И.М., Коршун М.М. Ртуть и ее неорганические соединения. Серия: "Обзоры научной литературы по токсичности и опасности химических веществ". Вып. 126. — М.: Центр международных проектов, 1998. — 112 с.
11. Антонюженко В.А., Гнесина Е.А. Клинико-электроэнцефалографическая характеристика микромеркуриализма // Гиг. труд. проф. заб. — 1982. — № 5. — С. 34–38.
12. Химические факторы производственной среды и сердечно-сосудистая система / Под ред. И.М.Трахтенберга и Э.А.Бабаяна.- Єреван: "Айастан", 1992. — 276 с.

И.В.Губарь, К.П.Козлов, И.Л.Левченко

ВЛИЯНИЕ НИЗКИХ ДОЗ СОЕДИНЕНИЙ СВИНЦА, РТУТИ И МАРГАНЦА НА РЕОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БЕЛЫХ КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

Показано, что соли свинца, ртути и марганца оказывают дифференцированное, разнонаправленное влияние на скорость кровенаполнения, тонус и периферическое сопротивление сосудов. В большей мере эти металлы влияют на показатели сосудистого тонуса, в меньшей - на скоростные показатели кровотока. Крысы более молодого возраста склонны отвечать гипотоническими реакциями на поступление солей марганца и ртути, тогда как старые животные реагируют в меньшей степени. Изменение тонуса сосудов у старых крыс (преимущественно в виде ангиоспазма) наступает быстрее и более выражено при введении соли свинца.

I.V.Gubar, K.P.Kozlov, I.L.Levchenko

THE INFLUENCE OF LOW DOSES OF LEAD, MERCURY AND MANGANESE ON REOGRAPHIC INDICES OF WHITE RATS OF DIFFERENT AGE

Age peculiarities of vasotoxic action of heavy metals in low doses were studied on a model of subchronic intoxication. The analysis of dynamics of reographic indices showed that lead, mercury and manganese caused different action on bloodstream, tone and peripheral resistance of vessels. To a bigger 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.