

УДК 611.13:611.127:616.61–008.3:612.014.482]-092.9

© С. С. Островська, 2013

## МОРФОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СУДИН МІОКАРДА ПРИ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ І ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

С. С. Островська

Кафедра медичної біології, фармакогнозії та ботаніки (зав. – проф. В. І. Гарець) ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». 49005, Україна, м. Дніпропетровськ, вул. Севастопольська, 19. E-mail: ostr\_2011@mail.ru

### MORPHOMETRIC INVESTIGATION OF MYOCARDIAL VESSELS UNDER THE ACTION OF IONIZING RADIATION AND HEAVY METALS

S. S. Ostrovs'ka

#### SUMMARY

The state of myocardial vessels in the action of ionizing radiation in the dose of 0,5 Gr, that of cadmium salts and lead in the concentration of 1/10 LD50 was investigated on the rats. 3 months after irradiation during 10 days with 15-day's restoration period intra-peritoneal injections of heavy metal salts were given. Half-thin histologic sections were made, and by morphometric means vascular index as ratio of thickness of vascular wall to diameter of its lumen was defined. Injection of cadmium chloride given to non-irradiated rats causes increase of vascular index of small arteries. Injection of lead acetate in the same concentration predominantly causes increase of index of bigger arteries. Combined action of radiation and cadmium favors progressive growth of vascular index in the arteries of different caliber, and under does in action of lead more in big arteries. The results obtained give grounds to assert that lesion of arteries in combined action of radiation and heavy metals significantly worsens blood supply of myocardium and its contractile ability.

### МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОСУДОВ МИОКАРДА ПРИ ДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ И ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ

С. С. Островская

#### РЕЗЮМЕ

На крысах изучали состояние сосудов миокарда при действии ионизирующего излучения в дозе 0,5 Гр, солей кадмия и свинца в концентрации 1/10 LD50. Через 3 месяца после облучения на протяжении 10 суток с 15-дневным восстановительным периодом делали внутривентрикулярные инъекции солей тяжелых металлов. Изготавливали полутонкие гистологические срезы и с помощью морфометрии определяли сосудистый индекс как отношение толщины стенки к диаметру его просвета. Введение хлорида кадмия необлученным крысам вызывает увеличение сосудистого индекса мелких артерий. Инъекция ацетата свинца вызывает преимущественно увеличение сосудистого индекса крупных артерий. В обоих случаях в артериях мелкого калибра миокарда наблюдается вариабельность сосудистого индекса. Сочетанное действие облучения и кадмия способствует прогрессивному возрастанию сосудистого индекса в артериях разного калибра, при действии свинца – больше в крупных сосудах. Полученные результаты дают основание утверждать, что поражение артерий при сочетанном действии облучения и тяжелых металлов носит системный характер и снижает рабочую дееспособность сердца.

**Ключові слова:** міокард, судини, опромінення, солі кадмію і свинцю.

Сполучення радіації та важких металів має найбільш несприятливий вплив на організм людини і тварин, [1, 2], механізм якого багато в чому залишається не дослідженим. Дослідження ефектів сполученого впливу радіації, свинцевої і кадмієвої інтоксикації, що відбуваються впродовж десятиріч, ґрунтуються переважно на вивченні стану про- та антиоксидантних систем організму, ліпідного обміну [2, 4]. Значно менше уваги приділяється морфологічним дослідженням з вказаної проблеми, хоча відомо, що виявлення структурних змін в органах і тканинах, їх об'єктивна оцінка за морфометричними критеріями є обов'язковою у визначенні ефектів чинників довкілля [3, 5]. У даному дослідженні викладені результати вивчення структурного стану міокарда лівого шлуночка щурів при дії зовнішнього випромінювання, солей кадмію і свинцю.

Метою дослідження було морфометричне визначення стану артерій серця в щурів після роздільного

і сполученого впливу опромінювання, солей кадмію і свинцю.

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проводили на 60 щурах лінії Вістар. В експерименті використовували 6 груп тварин. Щурів 1-ї, 2-ї та 3-ї груп опромінювали в дозі 0,5 Гр (<sup>60</sup>Co). Через 3 місяці після опромінювання щурам 1-ї і 2-ї групи і неопроміненим тваринам 4-ї і 5-ї групи здійснювали навантаження важкими металами в концентрації 1/10 LD<sub>50</sub> щодня протягом 10 днів шляхом внутрішньоочеревинного введення хлориду кадмію (1-а, 4-а групи) і ацетату свинцю (2-а, 5-а групи), з наступним 15-денним відновним періодом. Паралельно щурам 3-ї і 6-ї групи, також відповідно опроміненим і неопроміненим (остання група була контролем), внутрішньоочеревинно вводили 0,9% NaCl. Через 10 днів після початку і через 15 днів після припинення ін'єкцій, тварин виводили з експерименту під етаміналовим наркозом, вичленяли

серце, брали шматочки міокарда із середньої третини передньої стінки лівого шлуночка для морфологічних досліджень. На напівтонких зрізах міокарда лівого шлуночка у внутрішніх пучках міокарда й трабекулах визначали діаметр просвіту і товщину стінок в артеріях калібром менше 50 мкм, у зовнішніх пучках міокарда шлуночка – в більш великих гілках коронарних артерій калібром 50–100 мкм. Розраховували судинний індекс [8], як відношення товщини стінки судини до діаметру її просвіту, що розцінювали як розвиток атеросклерозу. Отримані дані піддавали статистичній обробці. Первинна обробка отриманих даних проводилася методами описової статистики з представленням результатів у вигляді кількості спостережень (n), середньої арифметичної (M), стандартного відхилення (SD), відносних показників. Порівняння статистичних характеристик в різних групах і в динаміці спостереження проводилось з використанням критеріїв: оцінка вірогідності відмінностей середніх – за t-критерієм Стьюдента з поправкою Уелча; множинне порівняння – за параметричним дисперсійним аналізом (ANOVA) з парним порівнянням за критеріями Ньюмана-Кейлса (Newman-Keuls) і Даннета (Dunnett); вірогідність відмінностей відносних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ) і двостороннім точним критерієм Фішера. Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами морфометричних досліджень через 10 днів ін'єкцій NaCl в 6-й контрольній групі тварин величина судинного індексу як дрібних артерій (із зовнішнім діаметром  $< 50$  мкм), так й артерій із зовнішнім діаметром 50–100 мкм практично не відрізнялась ( $p > 0,10$ ) від аналогічних показників в групі контрольних тварин (без опромінення і введення розчину NaCl) (табл. 1). Введення хлориду кадмію неопроміненим тваринам (4-а група) призвело до двократного збільшення судинного індексу в артеріях дрібного калібру міокарда ( $p < 0,01$  порівняно з контролем), але величини судинного індексу у більш великих коронарних судинах практично не змінилися ( $p > 0,70$ ).

Протилежний ефект відзначався в 5-й групі (введення ацетату свинцю), де судинний індекс в артеріях дрібного калібру в середньому залишалося в межах контролю ( $p > 0,70$ ), а в артеріях з великим діаметром – збільшувалося в 4,3 рази ( $p < 0,001$ ). Слід відзначити, що в 4-й і 5-й групах шурів також відзначалася значна варіабельність товщини стінки і діаметра просвіту в судинах дрібного калібру, у результаті чого величини судинного індексу в цих судинах варіювали у широкому діапазоні. Так, наприклад, в артеріях із приблизно однаковим зовнішнім діаметром 15–25 мкм ширина стінки визначалася в межах 2,84–9,87 мкм, діаметр просвіту – 13,65–4,32 мкм,

величини судинного індексу при цьому варіювали від 0,21 до 2,28.

Відповідні коефіцієнти варіації судинного індексу дорівнювали  $C=22,1\%$  (4-а група) і  $C=56,0\%$  (5-а група).

Щодо груп опромінених тварин, то через 10 днів після ін'єкції солями важких металів у 1-й групі (опромінення + кадмій) судинний індекс в дрібних артеріях міокарда збільшувався в 2,7 рази порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ), у великих артеріях – у 2,4 рази ( $p < 0,001$ ); у 2-й групі (опромінення + свинець) судинний індекс збільшувався відповідно у 1,6 рази ( $p < 0,01$ ) й у 6,0 ( $p < 0,001$ ) разів, що характеризує значно більш виражений склероз артерій, ніж у групах тварин після впливу металів без опромінення (табл. 1).

Слід зазначити, що в 2-й групі зберігалася тенденція до більшого ураження артерій великого калібру, яка була характерна для тварин 5-ї групи.

Через 15 діб відновного періоду судинний індекс в групах неопромінених тварин, включно з контрольною, величини судинного індексу в дрібних і великих артеріях міокарда статистично не відрізнялись ( $p > 0,50$  за ANOVA), тобто мало місце повернення досліджуваних показників у 4-й і 5-й групах до вихідних величин (табл. 2). В 3-й групі тварин (опромінення + NaCl) середнє значення ( $0,50 \pm 0,17$ ) і висока варіабельність судинного індексу ( $C=34,0\%$ ) в дрібних артеріях міокарда збереглися на попередньому рівні. В артеріях великого калібру ( $> 50$  мкм) у тварин цієї групи середнє значення судинного індексу збільшилось в 1,4 рази порівняно з попереднім періодом спостереження, здебільшого через значну варіабельність показників ( $C=55,2\%$ ). Після сполучення впливу іонізуючого випромінювання в дозі 0,5 Гр і металів до кінця реабілітаційного періоду судинний індекс у тварин 1-ї групи (опромінення + кадмій) збільшився і перевищував відповідний рівень контрольної групи у дрібних артеріях міокарда в 3,2 рази ( $p < 0,001$ ), у великих – у 3,0 рази ( $p < 0,001$ ). Після свинцевої інтоксикації (2-а група) судинний індекс також зростав і був більше контролю в дрібних артеріях у 2,0 рази ( $p < 0,001$ ), у великих – у 6,9 рази ( $p < 0,001$ ). Слід відзначити, що між групами тварин з опроміненням також мали місце вірогідні розбіжності ( $p < 0,001$  за ANOVA) – у дрібних артеріях міокарда судинний індекс суттєво зростав після кадмієвої інтоксикації ( $p < 0,001$  порівняно з 2-ю і 3-ю групами за критерієм Ньюмана-Кейлса), в артеріях великого калібру – після дії свинцю ( $p < 0,001$  порівняно з 1-ю і 3-ю групами) (табл. 2). У 1-й і 2-й групах повсюдно спостерігалися вогнища лейкоцитарної інфільтрації і жирової дистрофії кардіоміоцитів. При аналогічній дії свинцю склерозу піддаються, в основному, великі судини артеріального русла. Вплив солей кадмію і свинцю без опромінення на судини серця має оборотний ефект і після припинення дії металів

Таблиця 1

Морфометричні показники артерій серця у лабораторних щурів через 10 днів після ін'єкції солями кадмію, свинцю і натрію (M±SD)

Група тварин	n	Ширина стінки судини (L, мкм)	Діаметр просвіту (D, мкм)	Судинний індекс
Зовнішній діаметр судини менше 50 мкм				
1 група (0,5 Гр + кадмій)	3	9,43 ± 0,02*	6,10 ± 4,49**	1,06 ± 0,49*
2 група (0,5 Гр + свинець)	4	8,22 ± 0,19*	12,95 ± 1,65	0,64 ± 0,09*
3 група (0,5 Гр + NaCl)	5	6,18 ± 0,22	13,81 ± 4,10	0,48 ± 0,16
p між групами з опроміненням за ANOVA		<0,001	=0,039	<0,001
4 група (кадмій)	4	8,43 ± 0,43*	10,14 ± 2,12	0,86 ± 0,19*
5 група (свинець)	5	7,41 ± 0,68*	18,60 ± 9,00	0,50 ± 0,28
6 група (NaCl) – контроль	5	5,98 ± 0,28	14,88 ± 1,15	0,40 ± 0,04
p між групами без опромінення за ANOVA		<0,001	=0,123	=0,013
Зовнішній діаметр судини 50–100 мкм				
1 група (0,5 Гр + кадмій)	5	49,96 ± 1,78*	127,94 ± 11,24	0,39 ± 0,05*
2 група (0,5 Гр + свинець)	5	78,62 ± 2,34*	82,28 ± 6,98*	0,96 ± 0,08*
p між групами з опроміненням за ANOVA		<0,001	<0,001	<0,001
4 група (кадмій)	5	24,54 ± 1,51*	130,47 ± 12,47	0,19 ± 0,03
5 група (свинець)	5	87,93 ± 2,23*	128,42 ± 7,51	0,69 ± 0,03*
6 група (NaCl) – контроль	5	20,88 ± 2,09	130,13 ± 20,80	0,16 ± 0,03
p між групами без опромінення за ANOVA		<0,001	=0,974	<0,001

Примітки: \* – p<0,05–0,001 порівняно з 6-ою групою (за критерієм Даннета); \*\* – p=0,07 порівняно з 6-ою групою (за критерієм Даннета)

Таблиця 2

Морфометричні показники артерій серця у лабораторних щурів через 15 днів відновного періоду (M±SD)

Група тварин	n	Ширина стінки судини (L, мкм)	Діаметр просвіту (D, мкм)	Судинний індекс
Зовнішній діаметр судини менше 50 мкм				
1 група (0,5 Гр + кадмій)	5	8,10 ± 0,33*	6,43 ± 0,15*	1,26 ± 0,05*
2 група (0,5 Гр + свинець)	5	7,89 ± 0,29*	10,14 ± 0,49*	0,78 ± 0,06*
3 група (0,5 Гр + NaCl)	5	6,36 ± 0,44	14,03 ± 5,32	0,50 ± 0,17
p між групами з опроміненням за ANOVA		<0,001	=0,007	<0,001
4 група (кадмій)	5	6,82 ± 0,56	15,15 ± 2,16	0,46 ± 0,12
5 група (свинець)	5	6,29 ± 0,78	14,88 ± 0,40	0,42 ± 0,06
6 група (NaCl) – контроль	5	6,20 ± 0,12	16,15 ± 3,73	0,40 ± 0,09
p між групами без опромінення за ANOVA		=0,205	=0,705	=0,562
Зовнішній діаметр судини 50–100 мкм				
1 група (0,5 Гр + кадмій)	5	65,64 ± 1,95*	122,76 ± 17,27	0,54 ± 0,08*
2 група (0,5 Гр + свинець)	5	95,06 ± 3,44*	77,65 ± 7,36*	1,24 ± 0,16*
3 група (0,5 Гр + NaCl)	5	37,67 ± 0,13*	167,17 ± 88,69	0,29 ± 0,16
p між групами з опроміненням за ANOVA		<0,001	=0,058	<0,001
4 група (кадмій)	5	24,86 ± 0,21	127,48 ± 30,39	0,20 ± 0,05
5 група (свинець)	5	26,20 ± 0,63*	138,51 ± 43,62	0,21 ± 0,07
6 група (NaCl) – контроль	5	22,54 ± 1,10	135,80 ± 43,37	0,18 ± 0,08
p між групами без опромінення за ANOVA		<0,001	=0,901	=0,840

Примітка. \* – p<0,05–0,001 порівняно з 6-ою групою (за критерієм Даннета)

супроводжується нормалізацією величин судинного індексу в артеріях серця. Цей факт узгоджується з думкою ряду дослідників [1, 4, 5], які вважають, що кадмій і свинець є чинниками ризику розвитку серцево-судинних захворювань.

Проте, однієї токсичної дії цих металів недостатньо для того, щоб індукувати стійкі порушення структурних показників в артеріях серця. Але у особин, в яких регуляція порушена дією інших чинників, кадмій і свинець можуть посилювати її розвиток. Таким глобальним чинником в теперішній час зі всю очевидністю є іонізуюче випромінювання, у тому числі, виходячи з наших даних, зовнішнє випромінювання у відносно низькій дозі 0,5 Гр. Цей феномен свідчить про те, що солі кадмію і свинцю в концентрації 1/10 LD50, на відміну від опромінення в дозі 0,5 Гр, уражають тільки частину судин термінального русла.

Варіабельність судинного індексу в дрібних артеріях серця після дії солей металів без опромінення відображає, на наш погляд, здатність судин до пристосувальних перебувань.

Інша частина судин залишається інтактною, що сприяє збереженню загальної ємності артерій, які живлять капіляри, і їх відновленню після припинення дії металів. Оскільки просвіт судини і діаметр її стінки є найважливішими показниками стану серцево-судинної системи, [3, 5], одержані результати дають підставу стверджувати, що ураження артерій сполученою дією опромінення і важких металів носить системний характер і знижує робочу дієздатність серця.

#### ВИСНОВКИ

1. Хлорид кадмію у неопромінених щурів викликає збільшення в серці судинного індексу дрібних артерій, ацетат свинцю – переважно збільшення судинного індексу крупних артерій в серці. В обох випадках в артеріях дрібного калібру міокарда спостерігається варіабельність судинного індексу. Після припинення дії солей металів структура міокарда нормалізується.

2. Сполучена дія на щурів опромінення і кадмію сприяє прогресивному зростанню в серці судинного індексу в артеріях різного калібру. Сполучена дія опромінення в тій же дозі і свинцю показала, що судинний індекс значніше зростає у великих артеріях. Важкі метали збільшують ефекти радіаційно-індукованих змін в серці.

*Робота виконувалась згідно планової науково-дослідної роботи НАМН України ДУ «Науковий центр радіаційної медицини АМН України», «Нестохастичні ефекти низьких рівнів іонізуючої радіації: дослідження механізмів розвитку патологічних змін серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту для розробки шляхів корекції виявлених порушень», № держреєстрації 0193U32340; держфінансування*

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гнатюк М. С. Особливості структурно-функціональної гетерогенності кардіоміоцитів при токсичному ураженні міокарда/М. С. Гнатюк, А. М. Пришляк//Укр. морфол. альманах. – 2006. – Т. 4, № 2. – С. 37–40.

2. Мельничук Д. О. Вплив різних умов антиоксидантного захисту на кумуляцію кадмію та біохімічну характеристику крові білих щурів/Д. О. Мельничук, Н. М. Мельникова, Є. А. Деркач//Современные проблемы токсикологии. – 2004. – № 4. – С. 9–11.

3. Окорочков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т. 7. Диагностика болезней сердца и сосудов/Окорочков А. Н. – М.: Мед. лит., 2003. – 416 с.

4. Функционирование оксидантно-антиоксидантной системы разных органов крыс в условиях хронического воздействия  $\gamma$ -облучения и кадмия/В. М. Войцицкий, С. В. Хижняк, Л. И. Степанова, Е. А. Лапоша//Матер. междунар. конф. БИОРАД-2006 «Биологические эффекты малых доз ионизирующей радиации и радиоактивное загрязнение среды». Сыктывкар, 2006. – С. 151–152.

5. Хвороби системи кровообігу/І. М. Хомазюк, Е. В. Курсина, Ж. М. Златогорська [та ін.]//Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції/за ред. О. Ф. Возіанова, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. – К.: ДІА, 2007. – С. 224–249.