

С. С. Островська

УДК 616. 12-008. 331. 1:612. 13:661. 848:661. 852

С. С. Островська

РОЗВИТОК КАЛЬЦІЙ ЗАЛЕЖНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ НА ТЛІ НАВАНТАЖЕННЯ ЩУРІВ ВАЖКИМИ МЕТАЛАМИ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

(м. Дніпропетровськ)

Дана робота є фрагментом наукової теми «Розвиток та морфофункціональний стан органів і тканин експериментальних тварин та людей в нормі, в онтогенезі під впливом зовнішніх чинників, № держ. реєстрації 0111U009598.

Вступ. Серед чисельних досліджень негативного впливу на організм людини найбільш розповсюджених в Україні токсикантів, таких як свинець і кадмій, поряд з вивченням ниркової та інших дисфункцій організму, значну питому вагу, як і раніше, мають роботи з визначення особливостей їх впливу на серцево-судинну систему (ССС) [1, 5, 8, 10, 11]. Незважаючи на більш ніж 100-річну історію з часу першої публікації про результати виявлення зв'язку свинцевої інтоксикації, з розвитком кардіо-васкулярних захворювань, його роль в механізмі їх виникнення до цього часу залишається недостатньо зрозумілою, хоча встановлено, що експозиція свинцю збільшує кількість клінічних випадків серцево-судинних захворювань, таких, наприклад, як коронарна хвороба серця, цереброваскулярні порушення з інсультами включно і хвороби периферичних артерій [1, 5, 10, 13]. Свинець, також як і кадмій, на рівнях, що значно нижчі прийнятих стандартів безпеки, впливає на розвиток атеросклерозу й ішемічної хвороби серця в основі яких часто лежить артеріальна гіпертензія (АГ) [5, 8, 12]. Етіологія АГ залишається невідомою в більшій частині випадків, але кількість її щорічно продовжує зростати в багатьох країнах світу [3]. Наводяться дані про те, що свинець і кадмій можуть бути непрямою причиною розвитку серцево-судинних захворювань. Істотним результатом експериментальних досліджень є висновок про те, що вплив свинцю може потенціювати ефект різних етіологічних факторів низки серцево-судинних захворювань і сприяти виникненню останніх [1, 5, 10]. Зміни з боку ССС є неспецифічними і характеризуються нестійкістю артеріального тиску (АТ) [8]. Є дані про те, що навіть найвищі концентрації свинцю, як і кадмію, не викликають розвиток АГ [12, 13]. Експериментальні дані, отримані на тваринах при отруєнні свинцем, також, як і при отруєнні кадмієм, носять досить суперечливий характер. Однак вони свідчать про те, що АГ може виникати при хронічному слабкому і тривалому впливі металів. У цілому підтверджується

пряма залежність між дозою отриманих сполук свинцю, тривалістю їхнього впливу, частотою виникнення і вираженості АГ [1, 5]. Надходження солей кадмію до організму спричинює порушення білкового, ліпідного, вуглеводного і мінерального обміну. Викликані трансформації макро- та мікроелементного складу організму отруєних тварин порушують перебіг багатьох метаболічних процесів [8, 12].

Оскільки проблема розвитку АГ при впливі важких металів дотепер залишається недостатньо вивченою [3, 13], а також суперечливими є факти зв'язку АГ з кадмієвою та свинцевою інтоксикацією [1, 5, 8, 12], доцільним є вивчення розвитку АГ на тлі окремої та поєднаної дії кадмію та свинцю. Крім того кумулятивний вплив кадмію і свинцю призводить до розвитку дефіциту кальцію в організмі людей і тварин [8, 9], при цьому експериментальних даних про зв'язок цього процесу з величиною артеріального тиску у відомій нам літературі немає. У зв'язку з тим, що існує як кальцій залежна, так і не кальцій залежні форми АГ, на нашу думку, було важливим виявити взаємозв'язок між вмістом кальцію та АТ на тлі введення щурам солей важких металів.

Мета дослідження – встановити взаємозв'язок між розвитком АГ і загальним вмістом кальцію в організмі щурів в умовах окремого та комбінованого впливу кадмію і свинцю.

Об'єкт і методи дослідження. Використовували щурів лінії Вістар, яких поділили на 4 групи, в кожній по 10 тварин. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Навантаження важкими металами в концентрації 1/10 LD₅₀ здійснювали щодня протягом 10 днів шляхом внутрішньоочеревинного введення хлориду кадмію – 2-а група й ацетату свинцю – 3-а група і суміші солей цих металів у тих же концентраціях – 4-а група. Паралельно щурам 1-ї контрольної групи вводили внутрішньоочеревинно 0,9%-ний розчин NaCl. АТ контролювали за допомогою манжетного електронного тонометра NOVAT OSC-1 (США), який

накладали на основу хвоста щура. Розвиток АГ оцінювали за величинами систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску. Вимір проводили в кожній групі через 10 діб від початку, а також через 15 і 30 діб після припинення ін'єкцій (відновний період). Контролем були вихідні показники, які визначали до початку ін'єкцій солей важких металів у всіх тварин. У ці ж терміни в сироватці крові щурів визначали концентрацію кальцію (у ммоль/л), як найбільш стабільного показника загального вмісту кальцію в організмі [2, 9, 14]. Проведений статистичний аналіз. Первинна обробка отриманих даних проводилась 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: перевірка рівності дисперсій – за критерієм Фішера; оцінка вірогідності відмінностей середніх – за t-критерієм Стюдента з поправкою Уелча; парне порівняння за критеріями Ньюмана-Кейлса (Newman-Keuls) і Даннета (Dunnnett). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Як показали результати дослідження, щоденне введення тваринам 1-ї групи NaCl не впливало на АТ і концентрацію кальцію у сироватці крові. Величини цих показників протягом всього експерименту залишалися в цій групі в межах вихідних значень (табл. 1).

Через 10 діб затравки в 2-й групі (ін'єкція ацетату свинцю) САТ підвищився у 6 тварин, у 4 щурів

залишився практично без змін. В середньому САТ збільшився на 23,4% ($p < 0,001$) порівняно з вихідним рівнем. У всіх тварин, особливо в тих, де САТ підвищувався, виявлялося більш виражене, ніж у 2-й групі, зниження рівня кальцію. Відмінності порівняно з 2-ю групою достовірні ($p < 0,05-0,01$). До кінця затравки в 4-й групі (ін'єкція кадмію і свинцю) САТ підвищувався на 60,2% ($p < 0,001$), у сироватці крові спостерігалось зменшення концентрації кальцію у значно більшому ступені, ніж у 2-й групі ($p < 0,001$) (табл. 2).

Через 15 діб відновного періоду АТ у 2-й і в 3-й групах знижувався в порівнянні з попереднім періодом, але у 2-й групі АТ та рівень кальцію у сироватці крові мав більш виражену тенденцію до нормалізації, ніж у 3-й групі. До цього терміну в 4-й групі відзначалась тенденція до зниження АТ і підвищення рівня кальцію в порівнянні з інтоксикаційним періодом, зберігалась достовірна відмінність цих показників від вихідних даних і тих, що спостерігалися у кадмієвій групі.

Через 30 діб реабілітації показники АТ в групах роздільного впливу кадмію і свинцю нормалізувались, а вміст кальцію в сироватці крові тварин 3-ї групи залишався дещо зниженим порівняно з 1-ю групою ($p < 0,05$). Водночас у групі сполученої дії солей металів АТ залишався підвищеним ($p < 0,001$), а рівень кальцію в сироватці крові – зниженим ($p < 0,001$). У цілому у тварин з АГ в інтоксикаційному періоді між АТ і концентрацією кальцію в сироватці крові існував виражений зворотний зв'язок ($r_{САТ-Са} = -0,74$; $r_{ДАТ-Са} = -0,66$; $p < 0,001$).

Таблиця 1

Величина артеріального тиску у щурів після впливу солей кадмію і свинцю (M ± SD)

Показник АТ	Вихідні дані	Доба	Після ін'єкцій			
			1 група (NaCl)	2 група (Cd)	3 група (Pb)	4 група (Cd + Pb)
САТ (мм рт. ст.)	117,7 ± 9,8	10	120,5 ± 3,4	158,0 ± 4,8*	145,2 ± 2,6*#	188,6 ± 4,5*#
		25 (15)	118,0 ± 2,4	130,1 ± 4,5*	138,6 ± 1,2*#	169,6 ± 3,7*#
		40 (30)	117,8 ± 2,2	119,5 ± 3,7	116,9 ± 4,2	145,6 ± 3,2*#
ДАТ (мм рт. ст.)	78,9 ± 9,7	10	76,8 ± 6,4	123,8 ± 8,9*	99,3 ± 1,5*#	168,5 ± 3,6*#
		25 (15)	80,2 ± 2,4	94,4 ± 6,7*	89,2 ± 6,1*#	140,8 ± 5,5*#
		40 (30)	79,1 ± 5,4	79,1 ± 1,1	78,6 ± 1,1	122,9 ± 4,1*#

Примітка: * – $p < 0,05-0,001$ порівняно з 1-ю групою (за критерієм Даннета); # – $p < 0,05-0,001$ порівняно з 2-ю групою (за критерієм Ньюмана-Кейлса). У дужках вказана доба відновного періоду.

Таблиця 2

Вплив солей кадмію і свинцю на концентрацію кальцію в сироватці крові щурів (M ± SD)

Показник	Вихідні дані	Доба	Після ін'єкцій			
			1 група (NaCl)	2 група (Cd)	3 група (Pb)	4 група (Cd + Pb)
Вміст Са в сироватці крові, ммоль/л	2,11 ± 0,04	10	2,10 ± 0,08	1,74 ± 0,05*	1,23 ± 0,08*#	1,06 ± 0,04*#
		25 (15)	2,12 ± 0,04	1,99 ± 0,22	1,65 ± 0,06*#	1,22 ± 0,07*#
		40 (30)	2,13 ± 0,01	2,10 ± 0,10	1,95 ± 0,08*#	1,84 ± 0,06*#

Примітка: * – $p < 0,05-0,001$ порівняно з 1-ю групою (за критерієм Даннета); # – $p < 0,05-0,001$ порівняно з 2-ю групою (за критерієм Ньюмана-Кейлса). У дужках вказана доба відновного періоду.

Таким чином, при окремії дії на щурів солей кадмію і свинцю, кадмієва інтоксикація викликає більш значне збільшення АТ. Цей процес супроводжується зниженням вмісту кальцію.

Комбінована дія солей кадмію і свинцю прискорює розвиток АГ. Адитивний ефект кадмію і свинцю простежується також відносно метаболізму кальцію, дефіцит якого після затравки виражений більшою мірою і відновлення рівня якого після припинення сумісної дії металів пролонгується в часі. Ці факти свідчать про взаємне посилення металами їх гіпертензивних властивостей і здатності знижувати рівень кальцію в організмі, що узгоджується з даними про взаємне посилення їх токсичної дії [4, 6, 7]. Відомо, що кальцій є найважливішим металом-біотиком. Численні дослідження свідчать про вагомий внесок внутрішньоклітинного дисбалансу іонів кальцію в розвиток міокардіопатій [7, 14]. Морфологічно такий дисбаланс виявляється змінами в саркоплазматичній мережі. Порушенню транспорту іонів кальцію передують дефіцит макроергічних сполук, які необхідні для роботи кальцієвих насосів саркоплазматичної мережі в кардіоміоцитах, що забезпечують роботу міофібрилярного апарату [5, 8].

Нагромадження кадмію і свинцю в організмі поступово зачіпає гомеостаз кальцію, його зменшення у сироватці крові і виділенні кальцію із сечею, обидва ці процеси позитивно корелюють з вмістом кадмію в сечі і свинцю в крові. Автори дослідження прямо зв'язують цей ефект із порушенням ниркової функції, що, як відзначалося вище, має місце в обох випадках і призводить до зниження реабсорбції кальцію в ушкоджених проксимальних канальцях [6, 8, 11]. В експерименті на щурах також установлено, що хронічний вплив хлориду кадмію викликає зниження вмісту кальцію в кістках. Цей процес супроводжується зменшенням щільності мінералізації скелета і збільшенням остеокальцину в сироватці крові, що свідчить про порушення метаболізму в кістках, коли резорбція кісткової тканини протікає швидше, ніж її формування [8, 11, 12].

Кадмій і свинець розвивають дефіцит кальцію шляхом посилення його елімінації в нирках, вони здатні також порушувати баланс всіх його буферних систем, які є в організмі у тому числі внутрішньоклітинної буферної системи [11]. Нестача іонів кальцію в метаболічних процесах заповнюється при цьому

кадмієм і свинцем, що мають велику спорідненість до кальцію [4, 5, 6]. Цей ефект викликає спектр порушень, що позначаються як результат політропної дії металів, яка найбільш чітко ілюструється на прикладі розвитку АГ, де зачіпається практично весь комплекс механізмів і ланок регуляції АТ: нирковий, мозковий, нервово-судинний, ендокринний. Всі ці механізми значною мірою пов'язані з метаболізмом кальцію дефіцит якого при кадмієвій та свинцевій інтоксикаціях обумовлений в першу чергу його вираженою елімінацією в нирках. [2, 4, 5, 7, 8, 11, 14].

Таким чином, аналіз вже відомих даних, які описані у класичній і сучасній науковій літературі і власних фактів, дає підставу вважати, що кадмієва і, більшою мірою, свинцева АГ належать до кальцій-залежних форм. Причиною розвитку в клініці однієї з таких форм АГ є первинний дефект реабсорбції іонів кальцію в нирках хворих, корекція АТ у яких здійснюється шляхом збільшення прийому харчового кальцію [2, 6, 9]. Показано також, що кальцієва дієта пом'якшує токсичну дію кадмію з ефектом зниження АТ та підвищує рівень адаптації організму в умовах навантаження цезієм-137 і свинцем [6, 9].

Висновки.

1. Окрема дія солей кадмію і свинцю в концентрації $1/10 LD_{50}$ викликає підвищення артеріального тиску, більш значне після кадмієвої інтоксикації, що супроводжується зниженням вмісту кальцію в сироватці крові. Останнє більш виражене після свинцевої інтоксикації.

2. Ефекти комбінованої дії кадмію і свинцю простежується відносно погіршення показників артеріального тиску та метаболізму кальцію, дефіцит якого після затравки виражений більшою мірою і відновлення рівня якого після припинення сумісної дії металів пролонгується. Має місце взаємне посилення металами їх гіпертензивних властивостей і здатності знижувати рівень кальцію в організмі.

Перспективи подальших досліджень. Подальші експериментальні дослідження спрямовані на порівняльну характеристику ефектів сполученої дії радіації, важких металів та метаболізму кальцію відносно розвитку серцево-судинної патології, в тому числі при моделюванні патологічних процесів на щурах.

Література

1. Ахметзянова Э. Х. Роль свинца в формировании артериальной гипертензии: (обзор литературы) / Э. Х. Ахметзянова, А. Б. Бакиров // Медицина труда и пром. экология. – 2006. – № 5. – С. 17 – 22.
2. Гипертензивная активность плазмы крови крыс линии WKY, содержащихся в условиях дефицита кальция в питьевой воде / С. К. Чурина, Г. Т. Есчанова, Н. З. Ключева [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1993. – № 2. – С. 137 – 138.
3. Горбась І. М. Артеріальна гіпертензія: епідеміологія і статистика / І. М. Горбась // Doctor. – 2000. – № 2. – С. 14 – 15.
4. Дмитруха Н. М. Експериментальне дослідження впливу важких металів (свинцю та кадмію) на неспецифічну резистентність організму білих щурів / Н. М. Дмитруха // Современные проблемы токсикологии. – 2004. – № 4. – С. 27 – 31.
5. Зербино Д. Д. Свинець: ураження судинної системи / Д. Д. Зербино, Т. М. Соломенчук // Укр. мед. часопис. – 2002. – № 2. – С. 79 – 83.
6. Королев А. А. Влияние алиментарного кальция на уровень адаптации организма в условиях нагрузки цезием 137 и свинцом / А. А. Королев, Б. П. Суханов // Вопросы питания. – 1996. – № 3. – С. 34 – 37.

7. Меерсон Ф. З. Нарушение мембранного транспорта кальция как общее звено патогенеза различных форм недостаточности сердца / Ф. З. Меерсон // Кардиология. – 1980. – Т. 20, № 1. – С. 68 – 75.
8. Морфофункциональная характеристика кадмиевой артериальной гипертензии / Л. М. Михалева, А. А. Жаворонков, А. Л. Черняев // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1991. – № 4. – С. 420 – 424.
9. Экспериментальное изучение протекторной роли кальция при свинцовой интоксикации / Б. П. Суханов, А. А. Королев, А. Н. Марнинчик [и др.] // Гигиена и санитария. – 1990. – № 12. – С. 47 – 49.
10. Andrzejak R. Effect of chronic lead poisoning on the parameters of heart rate variability / R. Andrzejak, R. Poreba, A. Derkacz // Med. Pr. – 2004. – № 55. – P. 139 – 144.
11. Ekong E. B. Lead-related nephrotoxicity: a review of the epidemiologic evidence / E. B. Ekong, B. G. Jaar, V. M. Weaver // Kidney Int. – 2006. – № 70. – P. 2074 – 2084.
12. Houston M. C. The role of mercury and cadmium heavy metals in vascular disease, hypertension, coronary heart disease and myocardial infarction / M. C. Houston // Altern. Ther. Health. Med. – 2007. – Vol. 13, № 2. – P. 128 – 133.
13. Gajek J. Heart rate variability in workers chronically exposed to lead / J. Gajek, D. Zysko, E. Chlebda // Kardiol. Pol. – 2004. – № 61. – P. 21 – 30.
14. 238 Kranias E. G. Calcium and cardiomyopathies / E. G. Kranias, D. M. Bers // Subcell. Biochem. – 2007. – № 45. – P. 523 – 537.

УДК 616. 12-008. 331. 1:612. 13:661. 848:661. 852

РОЗВИТОК КАЛЬЦІЙ ЗАЛЕЖНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ НА ТЛІ НАВАНТАЖЕННЯ ЩУРІВ ВАЖКИМИ МЕТАЛАМИ

Островська С. С.

Резюме. На щурах самцях вивчали залежність артеріального тиску від вмісту загального кальцію в сироватці крові на тлі навантаження їх солями кадмію та свинцю. Окрема дія солей кадмію і свинцю в концентрації $1/10 LD_{50}$ викликає підвищення артеріального тиску, більш значне після кадмієвої інтоксикації, що супроводжується зниженням вмісту кальцію в сироватці крові. Останнє більш виражене після свинцевої інтоксикації. Ефекти комбінованої дії кадмію і свинцю простежується відносно погіршення показників артеріального тиску та метаболізму кальцію, дефіцит якого після затравки виражений більшою мірою і відновлення рівня якого після припинення сумісної дії металів пролонгується в часі. Має місце взаємне посилення металами їх гіпертензивних властивостей і здатності знижувати рівень кальцію в організмі.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, кальцій, солі свинцю та кадмію.

УДК 616. 12-008. 331. 1:612. 13:661. 848:661. 852

РАЗВИТИЕ КАЛЬЦИЙ ЗАВИСИМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ФОНЕ НАГРУЗКИ КРЫС СОЛЯМИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ

Островская С. С.

Резюме. На крысах самцах изучали зависимость артериального давления от содержания общего кальция в сыворотке крови на фоне нагрузки их солями кадмия и свинца. Раздельное действие солей кадмия и свинца в концентрации $1/10 LD_{50}$ вызывает повышение артериального давления, более значительное после кадмиевой интоксикации, которая сопровождается снижением содержания кальция в сыворотке крови. Последнее более выражено после свинцовой интоксикации. Эффекты комбинированного действия кадмия и свинца прослеживаются относительно ухудшения показателей артериального давления и метаболизма кальция, дефицит которого после затравки выражен в большей степени и восстановление уровня которого после прекращения совместного действия металлов пролонгируется во времени. Имеет место взаимное усиление металами их гипертензивных свойств и способности снижать уровень кальция в организме.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кальций, соли свинца и кадмия.

UDC 616. 12-008. 331. 1:612. 13:661. 848:661. 852

Development of Calcium-Dependent Arterial Hypertension on the Background of Loading of Rats with Heavy Metals

Ostrowska S. S.

Abstract. Introduction. Problem of development of arterial hypertension (AH) under impact of heavy metals is still remains under-investigated, and facts of its link with cadmium and lead intoxication are contradictory as well. Besides, cumulative impact of cadmium and lead trigger deficit of calcium in the human and animal's organism, herewith in the literature available there are no experimental data on the link of this process with values of arterial pressure.

Aim of the research. To establish interrelation between AH development and total content of calcium in the rats' organism under conditions of separate and combined impact of cadmium and lead.

Materials and methods of the research. There were used 4 groups of rats, 10 animals in each. Loading with metals was carried out in concentration of $1/10 LD_{50}$ daily over the period of 10 days by means of intra-peritoneal injection of cadmium chloride – 2-group and lead acetate – 3 group and mixture of salts of these metals in the same concentration – 4 group. In parallel, rats of the 1 control group were injected with 0,9% solution of NaCl

intra-peritoneally. Arterial hypertension was modeled by means of squeezing of the left kidney with rubber ring. Arterial pressure (AP) was measured with blood pressure cuff tonometer at the basis of rat's tail. Statistical analysis was performed. Development of AH was assessed by values of systolic (SAP) and diastolic arterial pressure (DAP). Measurement was performed in every group in 10 days after beginning and in 15 and 30 days after discontinue of injections (restorative period). At the same terms concentration of calcium (in mmol/l) in blood serum of rats was defined.

Results of the research. In 15 days of restorative period after discontinue of introduction of metals, AP in 2 and 3 groups decreased as compared with previous period, but in 2 group AP, cadmium level in blood serum had more expressed tendency to normalization, than in 3 group. Up to this term, in 4 group a tendency to decrease of AP and increase of calcium level as compared with intoxication period was noted, a reliable distinction of these findings from out-coming data and those, observed in cadmium group, preserved. In 30 days of rehabilitation AP values became normal in the groups of separate impact of cadmium and lead, and calcium content in the blood serum of rats of the 3 group remained somewhat decreased as compared with the 1 group ($p < 0,05$). Simultaneously, in the group of a combined impact of metal salts AP remained increased ($p < 0,001$), and calcium level in the blood serum was decreased ($p < 0,001$). In whole, in rats with AH in intoxication period there existed expressed back link between AP and calcium concentration in the blood serum ($r_{SAP-Ca} = -0,74$; $r_{DAP-Ca} = -0,66$; $p < 0,001$). Analysis of the available data, described in classic and up-to-date science literature as well as own obtained data afford ground to consider that cadmium AH, and to a greater extent lead AH belong to calcium-dependent forms, this may be partially corrected with high-calcium diet.

Conclusions. Impact of cadmium and lead salts in concentration of $1/10 LD_{50}$ on rats causes increase of arterial pressure, which is higher after cadmium intoxication, this is accompanied by decrease of calcium content in the blood serum. The latter is more expressed after lead intoxication. Combined impact of cadmium and lead salts decreases total level of calcium, restoration of calcium values extends in time as compared with metals acting independently, worsens values of arterial pressure.

Key words: arterial hypertension, calcium, salts of lead and cadmium.

Рецензент – проф. Дубінін С. І.
Стаття надійшла 20. 12. 2013 р.