

## МОДИФІКУЮЧА ДІЯ ЦИТРАТУ СРІБЛА НА КАРДІОТОКСИЧНІСТЬ АЦЕТАТУ СВИНЦЮ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Державний заклад Дніпропетровська медична академія МОЗ України

(м. Дніпропетровськ)

Дане дослідження є фрагментом міжкафедральної планової наукової теми Державного закладу «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України «Розвиток та морфофункціональний стан органів і тканин експериментальних тварин та людини в нормі, в онтогенезі, під впливом зовнішніх чинників», № державної реєстрації 0111U012193.

**Вступ.** Проблема забруднення навколишнього середовища – одна з найбільш гострих глобальних екологічних проблем сучасності. Серед великої різноманітності факторів, що впливають на організм людини, провідне місце займають мікроелементи важких металів та їх сполуки, що надходять в навколишнє середовище в результаті діяльності людини [8, 9, 11, 13]. Аналіз даних світової літератури виявив досить різнопланові експериментальні дослідження з визначення ступеню токсичності сполук свинцю. Сучасними вітчизняними дослідниками встановлено, що одноразові (62,5 мг/кг маси тіла) і багаторазові (5 мг/кг, щоденно 5 разів на тиждень, протягом 1 місяця) внутрішньочеревні ін'єкції водного розчину ацетату свинцю щуром призводять до морфологічних змін у кровоносних судинах печінки, нирок, серця і головного мозку. Рядом експериментальних робіт сучасних українських вчених, таких як Трахтенберг І. М. та Зербіно Д. Д. показано, що свинець має високий тропізм до ендотелію судин, викликаючи в ньому структурні зміни, які зумовлені його прямим впливом безпосередньо на внутрішньоклітинні ультраструктури [1, 2, 11, 12]. Ці зміни призводять до порушень транспортної, метаболічної, синтетичної, адгезивної функцій клітин і сприяють розвитку судинної патології, яка супроводжується порушеннями гемореології і мікроциркуляції [12]. Аналіз результатів проведених експериментів групи дослідників на чолі з професором Д. Д. Зербіно дозволив зробити припущення неповноцінного лікування порушень серцево-судинної системи без урахування впливу на організм сполук свинцю. Автор наполягає, що стратегія лікування таких патологій як васкуліти, ангіопатії, інфаркти повинна враховувати вплив сполук свинцю не як фактор ризику, а як важливий етіологічний стимул розвитку серцево-судинних захворювань.

Вплив ацетату свинцю виявлено не тільки на саму серцево-судинну систему, але й на показники стану системи гемопоезу у лабораторних білих щурів: зменшення вмісту еритроцитів (зокрема, їх молодих форм) та показників гематокриту, загальний вміст

лейкоцитів не змінюється, однак відносний вміст лімфоцитів зменшується, а вміст паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів зростає [1, 2,4].

Пошук нових антагоністів для сполук свинцю активно проводиться серед нанорозмірних біометалів. Відомими якостями пріоритетних нанометалів таких як наносрібло є збільшення активності їх хімічних і фізичних критеріїв. Антибактеріальні властивості срібла добре відомі та широко використовуються в медицині [5, 6, 14, 17]. Але малодослідженими залишаються антагоністичні властивості срібла щодо ацетату свинцю, відомостей про експериментальні дослідження можливої компенсаторної дії срібла на токсичність ацетату свинцю недостатньо, вони стосуються здебільшого експериментів з прокаріотами [7, 14, 15].

В даний час вивчення закономірностей процесів гістогенезу, морфологічних основ функціонування та репаративного і регенеративного потенціалу серцевої м'язової тканини вважається однією з основних проблем, що мають як фундаментальні, так і прикладні аспекти. У зв'язку з цим не дивно збереження стійкого інтересу дослідників до морфологічних змін кардіогенезу, які виникають при різних патологічних процесах, порушеннях в ході ембріогенезу при дії різних чинників. Дані наукової літератури щодо дії низьких і наднизьких доз сполук свинцю на кардіогенез відсутні. Робіт з визначення нових біоантогоністів ацетату свинцю ми не зустріли в науковій літературі.

**Мета дослідження:** визначення морфогенетичних змін кардіогенезу під впливом ацетату свинцю при ізольованому введенні та комбінованому введенні з цитратом срібла в експерименті на щурах.

**Об'єкт і методи дослідження.** Матеріалом дослідження було обрано в якості експериментальних тварин щурів. Годування, пиття, пересаджування тварин, зміна підстилки, миття кліток, прибирання приміщень проводилось з дотриманням стандартних умов, описаних в рекомендаціях. Дослідження на тваринах проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), які узгоджуються з Європейською конвенцією про захист експериментальних тварин (Страсбург, 1985).

Всі щури були розділені на 3 групи: 1 група (n=8) – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у дозі 0,05мг/кг; 2 група (n=8) – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у дозі 0,05мг/кг та розчин цитрату срібла у дозі 2мг/кг; 3 група (n=8) – контрольна. В експериментальних моделях використовували розчин цитрату срібла, отриманого за

**Таблиця 1**  
**Показники маси тіла та маси серця ембріонів щурів в експерименті**

Показник	Контроль	Дослідні групи	
		ацетат свинцю	ацетат свинцю + цитрат срібла
Кількість живих плодів на 1 самицю	9,0±0,4	7,50±0,53*	10,13±0,4*; °
Маса тіла 1 плода, г	2,38±0,08	2,21±0,17	2,15±0,09°
Маса серця ембріона, мг	35,33±1,03	32,45±1,08*	36,2±1,26°

**Примітка:** \* –  $p < 0,05$ ; ° по відношенню до групи контролю; ° –  $p < 0,05$ ; ° по відношенню до групи впливу ацетатом свинцю.

аквананотехнологією (наносрібло). Цитрати біометалів безпечні, вони проявляють антиоксидантну і радіопротекторну дію, позитивно впливають на серцево – судинну і імунну системи організму. Цитрат срібла отримували згідно договору про науково-технічну співпрацю у Науково-дослідному інституті Нанобіотехнологій та ресурсозбереження України (м. Київ) [2].

Згідно загальноприйнятим інструкціям проведення експериментальних робіт, розчини ацетату свинцю та цитрату срібла вводили вагітним самицям через зонд один раз на добу, в один і той же час, з 1 по 19 день вагітності (на 20-й день вагітності проводили оперативний забій). Ембріонів вилучали з матки, фіксували в нейтральному формаліні, вилучали серце, виготовляли серійні гістологічні зрізи і досліджували шляхом мікроскопії та морфометрії. Статистичну обробку проводили з використанням комп'ютерних програм.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Дослідження впливу ацетату свинцю на розвиток серця ембріонів виявило певні відхилення в порівнянні з контрольною групою вже на рівні визначення кількості

**Таблиця 2**  
**Показники товщини міжшлуночкової перегородки в нормі, під впливом ацетату свинцю окремо та в комбінації з цитратом срібла у серці ембріона щура в експерименті (мкм),  $M \pm m$**

Частини міжшлуночкової перегородки	Контроль	Ацетат свинцю	Ацетат свинцю+цитрат срібла
Апікальна частина	490±15,74	432±15,89*	495±12,72**
Середня частина	447±16,67	412±15,69*	451±16,69**
Базальна частина	439±14,88	417±13,45	441±13,83

**Примітка:** \* –  $p < 0,05$ ; по відношенню до контролю; \*\* –  $p < 0,05$ ; по відношенню до групи свинцевої інтоксикації.

та маси ембріонів та маси серця (**табл. 1**). Нами спостерігалось в групі свинцевої інтоксикації зменшення вагових показників серця в порівнянні з контрольною групою. А в групі комбінованого впливу ацетату свинцю та цитрату срібла середній показник маси серця не тільки відновлювався, але й дещо перевищував масу серця ембріона контрольної групи, хоча різниця не була достовірною.

Аналіз гістологічних зрізів серця ембріонів щура в групі свинцевої інтоксикації виявив негативний вплив ацетату свинцю на хід кардіогенезу, який полягав у витонченні стінки та в посиленій трабекуляції передсердь. Також суттєві зміни спостерігались нами в будові стінок шлуночків, а саме: зменшенні товщини стінки шлуночку за рахунок витончення компактного прошарку. В правому шлуночку: з 221,6±8,4 мкм (контроль) до 189,1±12,5 мкм (вплив ацетатом свинцю). Товщина стінки лівого шлуночку (компактного шару) зменшувалась з 275,3±10,7 мкм до 199,2±14,8 мкм (відповідно). Дослідження показали також, що вплив ацетату свинцю призводив до витончення міжшлуночкової перегородки.

Як відомо в міжшлуночкової перегородці виділяється 3 частини: апікальна – ближча до верхівки серця, середня частина (найбільша) та верхня – базальна, що наближена до передсердно-шлуночкової перегородки. Товщина міокарду кожного відділу досить значно відрізняється бо формується з різних зачатків раннього ембріонального серця. Починає формуватися міжшлуночкова перегородка як щільний м'язовий виріст – у вигляді м'язового гребеня, що зростає від верхівки раннього ембріонального серця назустріч мезенхімі ендокардіальних подушок атріо-вентрикулярного каналу і закінчується процес септації шлуночків злиттям цих закладок. Верхівкова частина – м'язова від моменту утворення, середня частина здебільшого м'язова та частково має мезенхімне походження, а верхня частина перетинчаста – похідна мезенхіми. Таким чином походження різних частин перегородки буде різним з самого початку ембріогенезу, а вплив токсичного агенту буде відбиватися на будові та розвитку кожної частини. Як показали результати наших експериментів під впливом ацетату свинцю відбувається витончення всіх відділів міжшлуночкової перегородки в порівнянні з контролем. При цьому в групі комбінованого впливу спостерігається незначне потовщення міокарду міжшлуночкової перегородки в порівнянні з групою свинцевої інтоксикації, що свідчить про компенсаторний вплив цитрату срібла на токсичність ацетату свинцю (**табл. 2**).

Результати проведеного експерименту свідчать, що цитрат срібла, отриманий за наноакватехнологією можна розглядати як новий біоантогоніст ацетату свинцю щодо впливу на кардіогенез у щурів.

**Висновок.** Таким чином аналіз отриманих результатів виявив негативний вплив ацетату свинцю на хід кардіогенезу, який полягав у витонченні стінки міжшлуночкової перегородки, зменшенні товщини шлуночку за рахунок витончення компактного прошарку та зменшенні маси серця. При комбінованому впливі ацетату свинцю та цитрату срібла спостерігається

збільшення маси серця та товщини стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки, що свідчить на користь компенсаторної дії цитрату срібла на токсичність ацетату свинцю.

**Перспективи подальших досліджень.** Надалі досить перспективними є дослідження змін в судинному руслі міокарду серця та визначення змін в клапанному апараті серця.

### Література

1. Зербіно Д. Д. Свинец – этиологический фактор поражения сосудов: основные доказательства / Д. Д. Зербино, Т. Н. Соломенчук, Ю. А. Поспишин // Архив патологии. – 1997. – № 1. – С. 9-12.
2. Зербіно Д. Д. Свинець: ураження судинної системи / Д. Д. Зербино, Т. Н. Соломенчук // Український медичний часопис. – 2002. – № 2 (28) III- IV. – С. 34-42.
3. Патент України на корисну модель № 49050. Спосіб Каплуненка- Косінова отримання карбоксилатів з використанням нанотехнології // Косінов М. В., Каплуненко В. Г. / МПК (2009): C07C 51/41, C07F 5/00, C07F 15/00, C07C 53/00, B82B 3/00. Опубл. 12.04.2010, бюл. № 7/2010.
4. Першин О. І. Вплив ацетату свинцю на показники стану системи кровотворення у тварин / О. І. Першин, З. Д. Воробець // Біологія тварин. – 2005. – Т. 7, № 1-2. – С. 234-238.
5. Ранозаживляющие свойства композиций с наночастицами металлов / Т. А. Лобаева, Н. Н. Глушенко, О. А. Богословская [и др.] // Материалы III междунар. науч. -практ. конф. «Здоровье и образование в XXI веке». – М., 2002. – С. 260.
6. Реализация физико-химических свойств наночастиц металлов при создании биологически активных препаратов в медицине, биологии и сельском хозяйстве / И. П. Арсентьева, Н. Н. Глущенко, Г. Э. Фолманис, Г. В. [и др.] // 2-я Всерос. конф. по наноматериалам (НАНО-2007): тез. докл. – Новосибирск, 2007. – С. 323.
7. Савенкова О. О. Експериментальне дослідження ембріотоксичності ацетату свинцю окремо та в комбінації з наносріблом / О. О. Савенкова // Вісник Луганськ. нац. ун-ту імені Тараса Шевченка. – 2013. – № 19 (278). – С. 34-41.
8. Скальный А. В. Диагностика, профилактика и лечение отравлений свинцом / А. В. Скальный, А. Т. Быков, Б. В. Лимин. – М.: ВЦМК «Защита», 2002. – 52 с.
9. Скальный А. В. Свинец и здоровье человека (диагностика и лечение сатурнизма) / А. В. Скальный. – Иваново : Изд-во ИМГУ, 1997. – 36 с.
10. Ткаченко Т. А. Вплив свинцю на макроелементний склад крові вагітних щурів / Т. А. Ткаченко, Н. М. Мельникова // Соврем. проблемы токсикологии. – 2008. – № 3. – С. 21-23.
11. Трахтенберг И. М. Тяжелые металлы как химические загрязнители производственной и окружающей среды / И. М. Трахтенберг // Довкілля та здоров'я. – 1997. – № 2. – С. 48-51.
12. Трахтенберг И. М. Роль эндотелия в механизмах развития вазотоксических эффектов свинца / И. М. Трахтенберг, С. П. Луговской // Журнал АМН України. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 63-74.
13. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин / А. М. Сердюк, Э. Н. Белицкая, Н. М. Паранько, [и др.]. – Днепропетровск : АРТ-ПРЕСС, 2004. – 148 с.
14. Чекман І. С. Протимікробні властивості наносрібла / І. С. Чекман, А. В. Рибачук // Укр. наук. -мед. молодіжний журнал. – 2009. – № 2. – С. 32-36.
15. Шаторна В. Ф. Модифікуюча дія деяких мікроелементів на токсичність ацетату свинцю / В. Ф. Шаторна // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 2, Вип. 3. – С. 310-315.
16. Шафран Л. М. Металлотионеины / Л. М. Шафран, Е. Г. Пыхтеева, Д. В. Большой. – Одесса : Изд-во «Чорномор'я», 2011. – 428 с.
17. Эффективность наночастиц серебра и их комбинации с наночастицами золота в профилактике и лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / А. В. Рыбачук, Л. С. Резниченко, Т. Г. Грузина [и др.] // Наноразмерные системы: строение, свойства, технологии (НАНСИС-2013): Тез. IV Междунар. науч. конф. (Киев, 19-22 нояб. 2013 г.). – К., 2013. – Т. VIII. – С. 435.

УДК 611. 12-034:591. 33-092. 9

#### **МОДИФІКУЮЧА ДІЯ ЦИТРАТУ СРІБЛА НА КАРДІОТОКСИЧНІСТЬ АЦЕТАТУ СВИНЦЮ В ЕКСПЕРИМЕНТІ** **Нефьодова О. О.**

**Резюме.** Метою експерименту було визначення морфогенетичних закономірностей кардіогенезу щурів під впливом ацетату свинцю при ізольованому введенні та комбінованому введенні з цитратом срібла.

Аналіз отриманих результатів виявив негативний вплив ацетату свинцю на хід кардіогенезу, який полягав у витонченні стінки міжшлуночкової перегородки, зменшенні товщини шлуночку за рахунок витончення компактного прошарку та зменшенні маси серця. При комбінованому впливі ацетату свинцю та цитрату срібла спостерігається збільшення маси серця та відновлення товщини міжшлуночкової перегородки, що свідчить на користь компенсаторної дії цитрату срібла на токсичність ацетату свинцю. Результати проведеного експерименту свідчать, що цитрат срібла, отриманий за наноакватехнологією можна розглядати як новий біоантогоніст ацетату свинцю щодо впливу на кардіогенез у щурів.

**Ключові слова:** ембріогенез, кардіогенез, ацетат свинцю, цитрат золота, серце, міокард.

УДК 611. 12-034:591. 33-092. 9

#### **МОДИФІЦІУЮЩІЕ ДЕЙСТВИЕ ЦИТРАТА СЕРЕБРА НА КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ АЦЕТАТА СВИНЦА** **В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

**Нефедова Е. А.**

**Резюме.** Целью эксперимента было определение морфогенетических закономерностей кардиогенеза под влиянием ацетата свинца при изолированном введении и комбинированном введении с цитратом серебра.

Анализ полученных результатов выявил негативное влияние ацетата свинца на ход кардиогенеза крыс, который заключался в утончении стенки межжелудочковой перегородки, уменьшении толщины желудочка за счет истончение компактного слоя и уменьшении массы сердца. При комбинированном воздействии ацетата свинца и цитрата серебра наблюдается увеличение массы сердца и восстановление толщины межжелудочковой перегородки, что свидетельствует в пользу компенсаторного действия цитрата серебра на токсичность ацетата свинца. Результаты проведенного эксперимента свидетельствуют, что цитрат серебра, полученный по нанотехнологии можно рассматривать как новый биоантогонист ацетата свинца относительно влияния на кардиогенез у крыс.

**Ключевые слова:** эмбриогенез, кардиогенез, ацетат свинца, цитрат золота, сердце, миокард.

UDC 611. 12-034:591. 33-092. 9

### **Modifying Effects on Silver Citrate Cardiotoxicity Lead Acetate in the Experiment**

**Nefodova O. O.**

**Abstract.** The pollution of the environment – one of the most pressing global environmental problems. Among the large variety of factors that affect the human body, the top spot is occupied by heavy metals and their compounds entering the environment as a result of human activity. The data of scientific literature concerning the action of lead compounds in mammalian embryogenesis and quite contrary and show a lack of information on the effects of heavy metals on reproductive function and prenatal ontogenesis, organogenesis, and no data on the effect of low and ultra low doses in cardiogenesis. Despite the development of national and foreign scientists, not all aspects of the problem studied in sufficient

*The aim of researching* :experimental determination of morphogenetic patterns cardiogenesis influenced by lead acetate in isolated input and combined administration of citrate silver. Research materials were chosen as experimental animals rats. All rats were divided into 3 groups: Group 1 – animals injected solution of lead acetate at a dose of 0.05 mg / kg; Group 2 – animals injected solution of lead acetate at a dose of 0.05 mg / kg and a solution of silver citrate in a dose 2mkh / kg; Group 3 – control. In experimental models used silver citrate solution obtained by aqua nanotechnology (nanosilver). Silver citrate (nanosilver) received under the agreement on scientific and technical cooperation in research institute of nanobiotechnologies and resources of Ukraine (Kiev).

According to generally accepted guidelines for experimental work, solutions of lead acetate and nanosilver injected pregnant female through a tube once a day, at the same time 1 to 19 days of pregnancy (after 20 days of pregnancy was performed operative slaughter). Bereaved embryo from the uterus, fixed in neutral formalin, bereaved heart, serial histological preparations were made and examined by microscopy and morphometry. Violation of course cardiogenesis manifested at the level of determining the mass of embryos and heart weight. We observed in the group of lead intoxication reduce weight indexes of heart ( $22,45 \pm 1,08$ ) compared with the control group ( $25,33 \pm 1,03$ ). A group combined effects of lead acetate and nanosilver average weight of the heart not only restored, but slightly higher than the mass of the embryo hearts of the control group ( $26,2 \pm 1,26$ ), although the difference was not significant. Analysis of histological sections of rat embryo hearts in a group of lead intoxication showed a negative effect of lead acetate on the course of cardiogenesis, which was to reduce the thickness of the ventricular wall thinning due to the compact layer. According to the results of our experiments on the influence of lead acetate is thinning all departments of interventricular septum compared with the control. At the same time group of combined effects observed slight thickening of the myocardial wall as compared with a group of lead intoxication and compared to control, indicating a compensatory effect of silver citrate toxicity of lead acetate.

Thus the analysis of the results showed a negative effect of lead acetate on the course of cardiogenesis, which consisted of wall thinning interventricular septum, reducing the thickness of the ventricle due to thinning of the compact layer and reducing the weight of the heart. The combined influence of lead acetate and silver citrate, an increase in heart weight and restore thickness of the interventricular septum, which testifies to the compensatory action of silver citrate toxicity of lead acetate. The results of the experiment show that silver citrate obtained by aquanotechnology can be considered as a new bioantagonist of lead acetate in influencing to cardiogenesis in rats.

**Keywords:** embryogenesis, cardiogenesis, lead acetate, gold citrate, heart, myocardium.

*Рецензент – проф. Старченко І. І.*

*Стаття надійшла 18. 09. 2014 р.*