

**С.С.Островская \***  
**В.И.Гарец \***  
**В.В.Талько \*\***

\* Днепропетровская государственная медицинская академия

\*\* Институт экспериментальной радиологии НЦРМ АМН Украины

**Ключевые слова:** облучения, кадмий, свинец, объединенные эффекты, артерии сердца, аорта, склероз

*Надійшла: 11.10.2006*

*Прийнята: 06.11.2006*

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

## **МОРФОЛОГИЯ АРТЕРИЙ СЕРДЦА И АОРТЫ У КРЫС ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ОБЛУЧЕНИЯ, СОЛЕЙ КАДМИЯ И СВИНЦА**

**Резюме.** Цель работы – выучить морфологию артерий сердца и аорты при комбинированном действии облучения, кадмия и свинца. Использовали 60 крыс-самцов породы "Вистар", которых разделили на 6 групп. Крысы 1, 2 и 3 групп поддавали тотальному одноразовому гамма-облучению в дозе 0,5 Гр. Через 3 месяца после облучения каждый день на протяжении 10 суток внутрибрюшинно вводили по 1/10 LD50 в 1 мл 0,9% NaCl хлорид кадмия (1,4 группы) и ацетат свинца (2, 5 группы) с дальнейшим 15-дневным обновленным периодом. Крысам 3 и 6 группы также соответственно облученным и необлученным (последняя группа служила контролем) вводили по 1 мл 0,9% NaCl. Через 10 и 15 суток сердце и участок аорты на уровне клапанов использовали для гистологического исследования. Комбинированное действие облучения, солей кадмия и свинца вызывает увеличения сосудистого индекса в артериях сердца, происходит также утолщения стенок аорты, которая свидетельствует о развитии склероза артерий. При кадмиевой интоксикации этот процесс ускоряется преимущественно в сосудах мелкого калибра, при свинцовой интоксикации – в больших сосудах. В обоих случаях процесс носит обратный характер. Объединенное действие облучения и свинца, облучения и кадмия индуцирует прогрессирующее развитие склероза артерий. Сделали вывод о том, что ускоренное развитие склероза артерий сердца и аорты есть одним из проявлений эффекта, вызванного комплексным влиянием облучения и тяжелых металлов.

**Ostrovskaya S.S., Garetz V.I., Talko V.V. The morphology of the artery of heart and aorta after combined irradiation and cadmium and lead salts treatment**

**Summary.** The purpose of the work was to study the morphology of the heart and aorta in combined action of irradiation with cadmium and lead. 60 Vistar line male rats divided into 6 groups were used. Rats of the 1,2, and 3 groups were treated by a total single gamma-irradiation in the dose 0,5 Gr. 3 months after irradiation they were treated with 1/10 LD50 in 1 ml 0,9% NaCl chloride cadmium (1,4 groups) and lead acetate (2,5 groups) intraperitoneally during 10 with following 15-day regeneration period. Rats of the 3 and 6 groups irradiated and non-irradiated (the last group was a control one) were treated 1 ml 0,9% of NaCl. In 10 and 15 days the heart and portion of the aorta at the level of valves were dissected for histologic examination. Combined action of irradiation, salts of cadmium and lead causes the increase of vessel index in heart arteries, thickening of aorta walls in rats that suggest that sclerosis of arteries develops. In cadmium intoxication this process accelerates predominantly in the vessels of a small caliber, while in lead intoxication – in large vessels. In both cases this process has reversible character. Combined action of irradiation and lead, irradiation and cadmium induces progressed development of sclerosis of arteries. We conclude that accelerated development of sclerosis of arteries and the aorta is one of the manifestation of potentiating effect of a combined influence of irradiation and heavy metals.

**Key words:** combined effects of irradiation, cadmium, lead, arteria of the heart, aorta, sclerosis.

### **Введение**

Среди химических веществ, загрязняющих различные объекты внешней среды (воздух рабочей зоны, атмосферный воздух, водоемы, почву, пищевые продукты), тяжелые металлы и их соединения образуют значительную группу токсикантов, во многом определяющую антропогенное действие на экологическую структуру окружающей среды и самого человека (Трахтенберг И.М., 1997). Результаты мониторинга и оценки риска воздействия на человека и другие биологические объекты тяжелых металлов свидетельствуют о том, что наиболее распространенными из них, не только во

многих регионах Украины и в странах СНГ, но также в ряде европейских стран, и в Америке являются соли кадмия и свинца (Трахтенберг И.М. с соавт., 1997; Magri J. et al., 2003; Varoni M. et al., 2003). Они обладают способностью накапливаться в организме человека и животных, вызывая целый ряд заболеваний, являясь в том числе факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии (Зербино Д.Д., Смоленчук Т.М., 2002; Roels Н. et al., 1990). В сочетанном действии с ионизирующей радиацией эти металлы оказывают наиболее неблагоприятное воздействие на организм человека и животных, что проявляется как потен-

цирующий эффект (Гончарук С.Г. та співавт., 1996), механизм которого во многом остается не исследованным.

**Цель** настоящей работы – изучить состояние артериального русла сердца и аорты при воздействии кадмия и свинца изолированно и в сочетании с внешним ионизирующим облучением.

#### Материалы и методы

Опыты проводили на 60 половозрелых крысах-самцах породы “Вистар” с исходной массой тела 200-230 г. Животных делили на 6 групп по 10 особей в каждой. Крысы 1-й, 2-й и 3-й групп подвергали тотальному одноразовому гамма-облучению, которое проводили на терапевтической установке «Рокус» с источником  $^{60}\text{Co}$  при мощности дозы 0,54 Гр / мин. Одноразовая доза облучения составляла 0,5 Гр.

Через 3 месяца после облучения крысам 1-й и 2-й групп и необлученным животным 4-й и 5-й групп осуществляли нагрузку тяжелыми металлами ежедневно в течение 10 дней путем внутрибрюшинного введения хлорида кадмия в концентрации 6,7 мг/кг массы тела в 1 мл 0,9% NaCl, что соответствует 1/10 LD50 – 1 и 4 группы и ацетата свинца в концентрации 10 мг/кг массы тела в 1 мл 0,9% NaCl, что также соответствует 1/10 LD50 – 2-я и 5-я группы, с последующим 15-дневным восстановительным периодом. Параллельно крысам 3-й и 6-й групп, также соответственно облученным и необлученным (последняя группа служила контролем), вводили внутрибрюшинно по 1 мл 0,9% NaCl.

Через 10 суток после начала и через 15 суток после прекращения инъекций животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом (по 5 крыс на точку), вычленили сердце и участок аорты на уровне клапанов. Фиксацию органов производили в растворе нейтрального формалина, приготавливали парафиновые срезы, которые после депарафинации окрашивали гематоксилином-эозином и по Маллори-Слинченко.

Для морфометрических исследований кусоч-

ки миокарда из средней трети передней стенки левого желудочка фиксировали в смеси 2% параформальдегида и 2,5% глутаральдегида, приготовленной на 0,1М фосфатном буфере с pH 7,4 при 4<sup>0</sup>C. Материал дофиксировали в 1% растворе OsO<sub>4</sub> и заливали в эпон и аралдит. Делали серии полутонких срезов миокарда, которые окрашивали толуидиновым синим. Исследования полутонких срезов проводили при помощи сетки Автандилова с фиксированным количеством тест-точек при x600 и окулярной линейки с шагом 1,73 мкм.

Измеряли толщину стенки и диаметр просвета (в мкм) артерий различного калибра в разных гистотопографических зонах сердца согласно ангиоархитектоники артериального русла, единой в основных чертах для всех млекопитающих (Михайлов С.С., 1987). Так, во внутренних пучках миокарда и мясистых трабекулах измеряли артерии калибром < 50 мкм, в наружных пучках миокарда желудочка - наиболее крупные ветви коронарных артерий калибром > 200 мкм. Рассчитывали сосудистый индекс (СИ) – отношение толщины стенки сосуда к диаметру его просвета, с помощью которого оценивается развитие артериосклероза (Яргин С. В., 1986).

На гистологических срезах аорты, окрашенных по Маллори-Слинченко, измеряли толщину стенок сосуда (в мкм).

Полученные данные подвергали математической обработке методами вариационной статистики с помощью пакета программ “Statgraphics 4,0” на персональном компьютере.

#### Результаты и их обсуждение

На гистологических препаратах артериальная сеть левого желудочка сердца представлена поперечными и продольными срезами внутримышечных сосудов. Значения СИ в контроле (6-я группа - введение NaCl) в артериях мелкого диаметра более высокие, чем в артериях крупного калибра (рис.1), что характерно для сосудов любой органной локализации (Михайлов С.С., 1987).

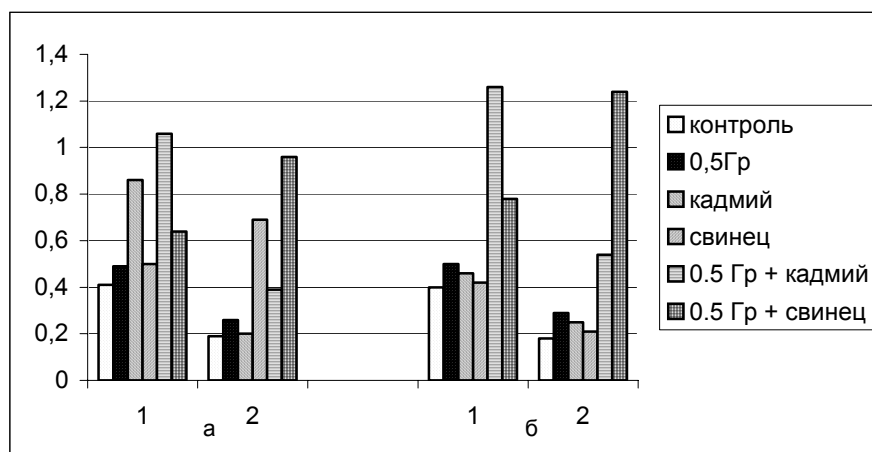


Рис.1. Сосудистый индекс (СИ) в артериях миокарда левого желудочка крыс после комбинированного воздействия облучения и металлов. а – через 10 суток после инъекций кадмия и свинца, б – через 15 суток восстановительного периода; 1 и 2 - внешний диаметр артерий соответственно < 50 и > 200 мкм.

В 3-й группе (облучение + NaCl) усредненные значения СИ в артериях мелкого и крупного калибра имеют четко выраженную тенденцию к увеличению. Однако в целом отмечается значительная вариабельность толщины стенки и диаметра просвета в сосудах мелкого калибра, в результате чего величины СИ в этих сосудах также варьируют в широком диапазоне. Так, например, в артериях с приблизительно одинаковым внешним диаметром 15-20 мкм толщина стенки определялась в пределах 2,84 – 9,87 мкм, диаметр просвета – 4,32 – 13,65 мкм, величины СИ при этом варьировали от 0,16 до 1,25.

Аналогичный феномен вариабельности исследуемых показателей наблюдается также в 4-й группе и, особенно, в 5-й группе через 10 суток после затравки соответственно кадмием и свин-

цом, при этом кадмиевый токсикоз вызывал, однако, достоверное увеличение среднего значения СИ в артериях мелкого калибра. СИ в крупных коронарных сосудах в этой группе практически не меняется. Обратный эффект отмечается при свинцовой интоксикации, где СИ в артериях мелкого калибра в среднем остается в пределах нормы, а в артериях с диаметром > 200 мкм, достоверно увеличивается.

В 1-й группе (облучение + кадмий) СИ возрастает в подавляющем большинстве мелких артерий в 2,6 раза, в крупных – в 2,05 раза, во 2-й группе (облучение + свинец) – соответственно – в 1,56 раза и в 5,05 раза. Наблюдается выраженная соединительнотканная трансформация стенок артерий (рис.2).

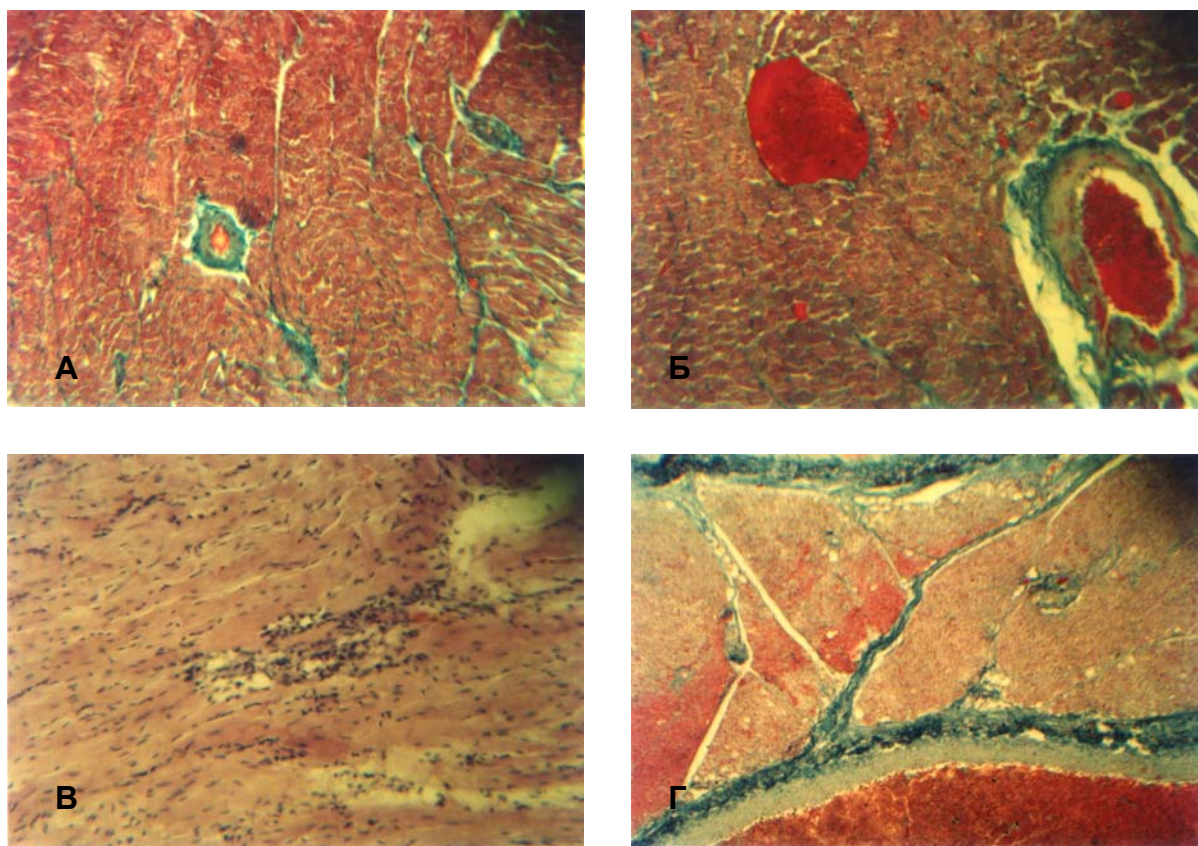


Рис.2. Миокард левого желудочка крыс через 3 месяца после облучения дозой 0,5 Гр : а - через 10 суток последующей кадмиевой интоксикации, диффузный склероз мелких артерий; б – через 10 суток последующей свинцовой интоксикации, склероз крупных сосудов миокарда, выраженное венозно-капиллярное полнокровие; в – через 15 суток восстановительного периода после кадмиевой интоксикации, миокардит; г – через 15 суток восстановительного периода после свинцовой интоксикации, выраженный склероз и жировая дистрофия кардиомиоцитов. Окраска по Маллори-Слинченко. ×50.

Через 15 суток восстановительного периода в 3-й группе (облучение + NaCl) величины СИ в мелких и крупных артериях остаются на прежнем уровне, пролонгируется феномен их вариабельности в артериях мелкого калибра. В 4-й и 5-й группах (воздействие металлов без облучения) исследуемые показатели возвращаются к исходным

величинам.

После сочетанного воздействия облучения и металлов к концу реабилитационного периода в кадмиевой группе СИ увеличивается в мелких артериях - в 3,15 раза, в крупных – в 3,0 раза, в группе после свинцовой интоксикации этот показатель возрастает в мелких артериях в 1,95 раза, в

крупных – в 6,9 раза. В этих группах повсеместно определяются очаги лейкоцитарной инфильтрации и жировая дистрофия кардиомиоцитов (рис.2).

К этому же сроку в 1-й, 2-й и 3-й группах (соответственно: облучение+кадмий, облучение+свинец и облучение+NaCl) наблюдается утолщение стенок аорты, значительно более вы-

раженное в двух первых группах (рис.3). В эластической оболочке появляются тяжи коллагеновых волокон. Во 2-й группе (облучение + свинец) обнаруживаются очаги соединительнотканых образований в интиме, которые далеко выступают в просвет сосуда по типу атеросклеротических бляшек (рис.4).

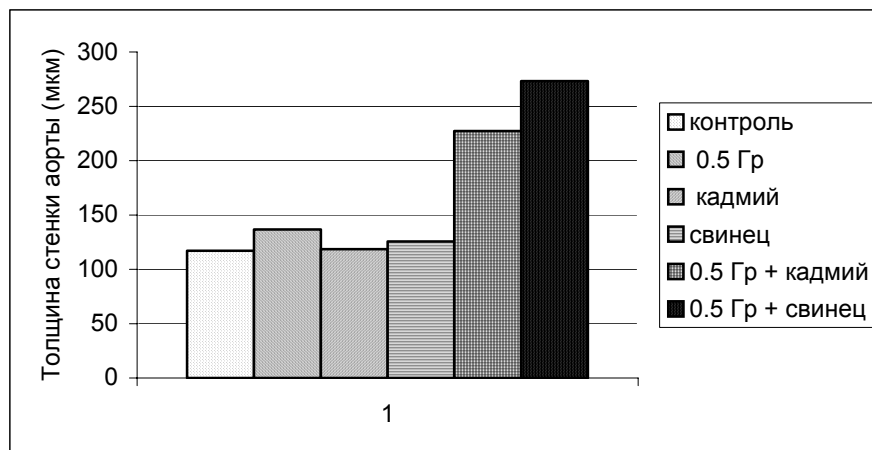


Рис.3. Толщина стенки аорты у крыс после комбинированного воздействия облучения и металлов.

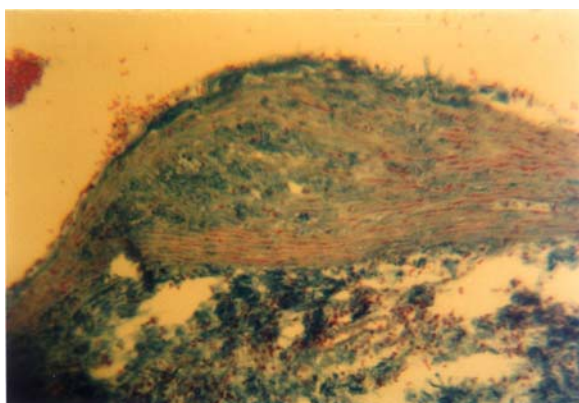


Рис.4. Миокард левого желудочка крыс. 15 суток восстановительного периода после свинцовой интоксикации, очаги утолщения в стенке аорты. Окраска по Маллори-Слинченко.  $\times 50$ .

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что облучение в дозе 0,5 Гр вызывает стойкие изменения в клетках, формирующих стенки артерий различного калибра, в результате чего последующее воздействие солей тяжелых металлов способствует ускоренному развитию их склероза. Поражение артерий носит, очевидно, системный характер, что должно снижать рабочую дееспособность, не только сердца, но также всей сердечно-сосудистой системы, поскольку просвет сосуда и его наружный диаметр являются наиболее важными показателями ее функции, определяющими, в частности, величину артериального давления и генез артериальной гипертензии (Куприянов В.В., 1969; Мясников А.Л., 1965).

Нормализация величин СИ в артериях сердца к концу реабилитационного периода свидетельствует об обратимом характере раздельного воздействия кадмия и свинца. Этот факт согласуется с мнением ряда исследователей (Зербино Д.Д., Смоленчук С.М., 2002; Roels H. et al., 1990), которые считают что эти металлы являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, однако, одного токсического эффекта, например, кадмия явно недостаточно для того, чтобы индуцировать стойкие нарушения в сердечно-сосудистой системе. Но у тех людей, у которых регуляция кровяного давления нарушена действием других факторов, кадмий может опосредовано стимулировать их развитие, в том числе развитие артериальной гипертензии. Таким глобальным фактором в настоящее время со всей очевидностью является ионизирующее излучение, в частности, как свидетельствуют наши исследования, доза 0,5 Гр, которая традиционно относится к низким дозам радиации, наиболее часто применяется в лучевой терапии и считается пороговой для проявления нестохастических клинических эффектов (Легеза В.И. с соавт., 1996).

Динамика величин СИ в артериях сердца свидетельствует также о том, что для раздельной кадмиевой интоксикации и в сочетании с облучением характерно преимущественное склерозирование самых мелких артерий, что, как известно, сопровождается развитием почечных гипертензий и обусловлено деграцией гладкомышечных клеток (ГМК) под действием вазопрессорного фактора почечной этиологии (ренин-

ангиотензина) (Мясников А.Л., 1965). Последнее может являться следствием кадмиевой нефропатии, которая в интоксикационном периоде знаменуется гиперфункцией ЮГА (Михалева Л.М. с соавт., 1991), при этом возможно и прямое воздействие кадмия на эти клетки, так как известно, что тяжелые металлы являются мембранотоксичными агентами (Авцын А.П. с соавт., 1991).

Поражение свинцом, в отличие от кадмия, преимущественно более крупных артерий и усиленное развитие склероза аорты при сочетанном воздействии облучения и свинца свидетельствует в пользу фактов, приведенных в обзоре (Kopp S. et al., 1988) о том, что свинец способен локально поражать ГМК, в последнем случае – эти клетки, очевидно, уже повреждены радиацией, что усиливает их дегенерацию и находит отражение в ускоренном развитии как склероза крупных артерий сердца, так и склероза аорты. Хотя нефротоксические свойства свинца также хорошо известны (Зербіно Д.Д., Поспішіть Ю.О., 2002), однако, механизм свинцовой нефропатии, очевидно, не затрагивает активность ренин-ангиотензиновой системы почек в той же степени, которая характерна для кадмиевой интоксикации.

Имеющая место вариабельность СИ в мелких артериях сердца после раздельного облучения и воздействия металлами является, на наш взгляд, структурным отражением способности сосудов к приспособительным перестройкам, обеспечивающим их адаптацию к изменениям гемодинамики (Куприянов В.В., 1969). В данном случае эта реакция проявляется в том, что в ответ на облитерацию просвета одних сосудов, происходит расширение просвета других того же калибра, стенки которых остаются интактными. Благодаря этому, общая емкость артерий, питающих капилляры, не уменьшается, не снижается их объемная масса, что обеспечивает сохранение нормальной трофики кардиомиоцитов, структуру и функцию миокарда в целом.

При сочетанном воздействии облучения и металлов этот феномен практически отсутствует в результате того, что склероз одновременно развивается в подавляющем количестве сосудов мелкого и крупного калибра, при этом снижается емкость питающих артерий, что приводит к редук-

ции сосудистого русла миокарда. Справедливость данного вывода подтверждается фактами о том, что в основе механизма развития сосудистого склероза лежит дегенерация поврежденных ГМК (Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981). Интоксикацию металлами на фоне облучения можно, таким образом, рассматривать как вариант дополнительной функциональной нагрузки на сердечно-сосудистую систему, что, позволяет выявить феномен наличия поврежденных после облучения ГМК артерий и установить это важнейшее патогенетическое звено лучевого поражения организма.

На основании полученных данных можно утверждать, что ускоренное развитие склероза артерий сердца и аорты является одним из проявлений потенцирующего эффекта сочетанного влияния облучения и хлорида кадмия, облучения и ацетата свинца.

### Выводы

Облучение в дозе 0,5 Гр вызывает стойкие изменения в клетках, формирующих стенки артерий сердца различного калибра, а также аорты. Воздействие кадмия индуцирует развитие склероза преимущественно мелких артерий, что связано, очевидно, с нефротоксическими свойствами кадмия. При свинцовой интоксикации склероз развивается преимущественно в крупных артериях сердца, что свидетельствует о непосредственном токсическом воздействии металла на гладкомышечные клетки артерий. В обоих случаях изменения носят обратимый характер. Сочетанное воздействие облучения и солей металлов сопровождается развитием прогрессирующего склероза артерий сердца и аорты.

Перспективы дальнейших разработок связаны с морфологическим анализом сочетанного воздействия радиации, соединений кадмия и свинца на артерии сердца и аорту, которые могут учитываться в клинической практике при установлении причин развития артериальной гипертензии, а также других нарушений функции сердечно-сосудистой системы в случаях хронического воздействия неблагоприятных экологических факторов, в частности, малых доз облучения и тяжелых металлов.

### Літературні джерела

Гончарук Є.Г., Коршун М.М., Яворівський О.П. Проблема поєданої дії на здоров'я населення іонізуючого випромінювання і хімічних чинників навколишнього середовища // Довкілля та здоров'я.- 1996.- №1.- С.26-29.

Зербіно Д.Д., Поспішіть Ю.О. Патоморфологія хронічної свинцевої нефропатії / Докл. Акад. наук України.- 1994.- №2.- С.182-185.

Зербіно Д.Д., Соломенчук Т.М. Свинець: ураження судинної системи // Укр. мед. часопис.- 2002.- №2.- С.79-83.

Куприянов В.В. Пути микроциркуляции.- Кишинев: "Карта молдовеняскэ", 1969.- 259 с.

Малые дозы облучения и психоэмоциональный стресс / Легеза В.И., Антушевич А.Е., Абдуль Ю.А., Астров В.В. // Воен.-мед. журн.- 1996.- №6.- С.62-64.

Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С.- М.: Медицина, 1991.- С.361-385.

Михайлов С.С. Клиническая анатомия сердца.- М.: Медицина, 1987.- 288 с.

Морфофункциональная характеристика кадмиевой артериальной гипертензии / Михалева Л.М., Жаворонков А.А., Черняев А.Л., Кошелев

В.Б. // Бюлл. exper. биол.- 1991.- №4.- С.420-424.

Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз.- М.: Медицина, 1965.- 615 с.

Свинец и другие тяжелые металлы во внешней среде после Чернобыльской катастрофы (к экологической ситуации на Украине) / Трахтенберг И.М., Шестопапов В.М., Набокова М.В., Бобылева О.К. // Гиг. и сан.- 1997.- №1.- С.94-98.

Серов В.В. Шехтер А.Б. Соединительная ткань. Функциональная морфология и общая патология.- М.: Медицина, 1981.- 312 с.

Трахтенберг И.М. Тяжелые металлы как химические загрязнители производственной и окружающей среды // Довкілля та здоров'я.- 1997.- №2.- С.48-51.

Яргин С.В. Нозологические особенности

морфогенеза нефросклероза // Арх. патол.- 1986.- №7.- С.55-63.

Cadmium as an environmental factor of hypertension in animals: new perspectives on mechanisms / Varoni M., Palomba D., Gianorso S., Anania V. // Vet. Res. Commun.- 2003.- Vol.27.- №1.- P.807-810.

Kopp S., Barron J., Tow J. Cardiovascular changes of lead and relationship to hypertension: a review // Environ. Health. Perspect.- 1988.- №78.- P.91-99.

Magri J., Sammut M., Savona-Ventura C. Lead and other metals in gestational hypertension // Int. J. Gynaecol. Obstet.- 2003.- Vol.83.- №1.- P.29-36.

Urinary kallikrein activity in workers exposed to cadmium, lead, or mercury vapour // Roels H., Lauwerys R., Buchet J. et al. // Br. J. Ind. Med.- 1990.- Vol.47, №5.- P.331-337.

### **Островська С.С., Гарець В.І., Талько В.В. Морфологія артерій серця та аорти у щурів після комбінованого впливу опромінення, солей кадмію та свинцю.**

**Резюме.** Мета роботи – вивчити морфологію артерій серця і аорти при комбінованій дії опромінення, кадмію і свинцю. Використовували 60 щурів-самців породи “Вістар”, яких ділили на 6 груп. Щурів 1, 2 і 3 групи піддавали тотальному одноразовому гамма-опроміненню в дозі 0,5 Гр. Через 3 місяці після опромінення щодня протягом 10 діб внутрішньочеревно вводили по 1/10 LD50 в 1 мл 0,9% NaCl хлорид кадмію (1,4 групи) і ацетат свинцю (2, 5 групи) з подальшим 15-денним відновним періодом. Щурам 3 і 6 групи також відповідно опромінені і неопромінені (остання група служила контролем) вводили по 1 мл 0,9% NaCl. Через 10 та 15 діб серце і ділянку аорти на рівні клапанів використовували для гістологічного дослідження. Комбінована дія опромінення, солей кадмію і свинцю викликає збільшення судинного індексу в артеріях серця, відбувається також потовщення стінок аорти, що свідчить про розвиток склерозу артерій. При кадмієвій інтоксикації цей процес прискорюється переважно у судинах дрібного калібру, при свинцевій інтоксикації – у великих судинах. В обох випадках процес носить зворотний характер. Поєднана дія опромінення і свинцю, опромінення і кадмію індукує прогресуючий розвиток склерозу артерій. Робиться висновок про те, що прискорений розвиток склерозу артерій серця і аорти є одним з проявів ефекту, що потенціює, поєднаного впливу опромінення і важких металів.

**Ключові слова:** опромінення, кадмій, свинець, поєднані ефекти, артерії серця, аорта, склероз