

Е.А.Нефедова

ГУ «Днепропетровская
медицинская академия
МЗ Украины»

Ключевые слова: ацетат свинца, цитрат золота, цитрат серебра, кардиогенез, миокард, межжелудочковая перегородка.

Надійшла: 11.12.2014

Прийнята: 30.12.2014

УДК: 611.12-034:591.33-092.9

БИОАНТАГОНИСТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЦИТРАТА СЕРЕБРА И ЦИТРАТА ЗОЛОТА НА КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ АЦЕТАТА СВИНЦА У ЭМБРИОНОВ КРЫС

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Развитие и морфофункциональное состояние органов и тканей экспериментальных животных и человека в норме, в онтогенезе, под воздействием внешних факторов» (номер государственной регистрации 0111U009598).

Резюме. При изолированном введении ацетата свинца выявлена его кардиотоксичность: уменьшение толщины компактного миокарда стенки желудочков, истончение отделов межжелудочковой перегородки, образование дополнительных аномальных сухожильных струн предсердно-желудочковых клапанов. Комбинированное введение ацетата свинца и цитрата золота или цитрата серебра снижает кардиотоксичность ацетата свинца и восстанавливает толщину миокарда сердца эмбриона. Комбинированное введение цитратов золота или серебра предупреждает негативное влияние ацетата свинца на кардиогенез.

Morphologia. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 78-81.

© Е.А.Нефедова, 2015

Nefedova E.A. Bioantagonistic action of silver citrate and gold citrate to the cardiotoxicity of lead acetate in rat embryos.

ABSTRACT. Background. Pressing problem for the industrial regions of Ukraine are heavy metal pollution, with priority toxicants which is lead and its compounds. Search for new bioantagonism possible lead compounds - a task relevant (important) to modern medicine. **Objective.** The aim of the study was to determine the experimental morphogenetic effects of patterns of isolated impact of lead acetate and lead acetate combined action of gold citrate and silver citrate to heart development of the embryos of rats. **Methods.** The study conducted on embryos of white rats. In the experiment, there were 4 groups of animals: control group isolated administration of lead acetate group and the combined administration of lead acetate and gold citrate and silver citrate. **Results.** Experimental results showed cardiotoxicity of lead acetate, which was determined to reduce the thickness of the compact myocardium wall ventricle of the heart, reducing thickness fibrillation, ventricular septal thinning. Violation of delamination processes and ventricular myocardium compaction under the influence isolated lead acetate manifest violation of the trabecular layer formation and the formation of ventricular myocardium atrioventricular valve holes: shortening valves, change the content and scope of the atrioventricular valves accompanied by the formation of additional anomalous tendon strings. The influence on the course of cardiogenesis in groups with combined effects of lead acetate and citrate gold and silver citrate showed recovery of myocardial thickness and ventricular fibrillation, no violations in the formation of valvular heart rat embryos, indicating a decrease in cardiac toxicity of lead acetate citrate metals during combined administration. **Conclusion.** Introduction citrate solutions of gold, silver citrate prevents the negative effect of lead acetate on the general course of processes of cardiogenesis of embryos of rats under experimental conditions and indicates their bioantagonism. The most pronounced bioantagonism to lead acetate observed in the group combined effects of lead acetate and citrate gold.

Key words: lead acetate, gold citrate, silver citrate, cardiogenesis, myocardium, interventricular septum.

Citation:

Nefedova EA. [Bioantagonistic action of silver citrate and gold citrate to the cardiotoxicity of lead acetate in rat embryos]. *Morphologia*. 2015;9(1):78-81. Russian.

Введение. Стабильность химического состава является одним из важнейших и обязательных условий нормального функционирования организма, дефицит жизненно важных микроэлементов и повышенная концентрация токсичных в окружающей среде приводят к неблагоприятным воздействиям на жизнедеятельность человека [1, 2]. Исследование особенностей об-

мена и взаимодействия отдельных микроэлементов в организме при их совместном поступлении в организм является актуальной задачей современной медицины для промышленных регионов Украины.

Проблема дефицита микроэлементов на сегодняшний день по определению ВОЗ, является главным кризисом в питании населения Земли в

XXI веке. Микроэлементный дефицит никогда не бывает изолированным, а всегда характеризуется микроэлементным дисбалансом и проявляется нарушением различных видов обмена с соответствующими морфологическими проявлениями [3-5]. В условиях экологического неблагополучия довольно часто наблюдается одновременное воздействие ряда токсичных элементов, что вызывает эффект биологической суммации их действия и таким образом углубляет неблагоприятное воздействие этого комплекса на организм [6-8].

Современными научными исследованиями показано, что свинец имеет высокий тропизм к эндотелию сосудов, вызывая в нем структурные изменения, но исследований по влиянию соединений свинца на кардиогенез не встречается, поэтому экспериментальная работа является весьма актуальной и современной и результаты могут использоваться в прогнозе уменьшения негативного влияния известных экологических токсикантов как ацетат свинца [9-11].

В последнее десятилетие нанотехнологии и наноматериалы находят все более широкое применение в биологии, ветеринарии и медицине. Известными качествами приоритетных нанометаллов как наносеребро, нанозолото является увеличение активности как химических так и физических критериев. Антибактериальные свойства серебра и противовоспалительные свойства нанозолота хорошо известны и широко используются в медицине. Но малоисследованными остаются антагонистические свойства серебра, золота и других микроэлементов к действию ацетата свинца [12-14].

В настоящее время изучение закономерностей процессов гистогенеза, морфологических основ функционирования и репаративного потенциала сердечной мышечной ткани при интоксикации свинцом и его соединениями считается одной из основных проблем, имеющих как фундаментальные, так и прикладные аспекты. В связи с этим логичным есть интерес к морфологическим изменениям кардиогенеза, которые возникают под влиянием ацетата свинца и определения новых биоантогонистов ацетата свинца [15, 16].

Поэтому **целью** настоящей экспериментальной работы явилось изучение возможного модифицирующего действия цитратов золота и серебра на кардиотоксичность ацетата свинца у крыс.

Материалы и методы. Материалом исследования были выбраны в качестве экспериментальных животных крысы (32 белых половозрелых самок стандартного веса и возраста). Исследования на животных проводили в соответствии с «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Киев, 2001), которые согласуются с Европейской конвенцией о защите

экспериментальных животных (Страсбург, 1985).

В экспериментальных моделях использовали раствор ацетата свинца и растворы цитрата серебра, цитрата золота, полученных с применением аквананотехнологии по оригинальным авторским методикам [17, 18].

Моделирование влияния растворов микроэлементов на организм самки и на эмбриогенез у крыс проводили по следующей схеме. Все крысы были разделены на 4 группы: 1 группа - животные, которым вводили раствор ацетата свинца в дозе 0,05 мг/кг; 2 группа - животные, которым вводили раствор ацетата свинца в дозе 0,05 мг/кг и раствор цитрата золота в дозе 1, 5 мкг/кг; 3 группа - животные, которым вводили раствор ацетата свинца в дозе 0,05 мг/кг и раствор цитрата серебра в дозе 2 мкг/кг; 4 группа - контрольная.

Согласно общепринятым инструкциям проведения экспериментальных работ, растворы микроэлементов вводили самкам через зонд один раз в сутки, в одно и то же время, с 1 по 19 день беременности (на 20-й день беременности проводили оперативный забой). Исследуемых животных выводили из эксперимента способом передозировки эфирного наркоза после удаления матки с эмбрионами. Крысят извлекали из матки, фиксировали в 10% растворе формалина для последующего гистологического исследования сердца. После фиксации извлекали сердце эмбриона, взвешивали, разрезали в сагиттальной и фронтальной плоскости для изучения внутренне-желудочковых клапанов. Изготавливали гистологические препараты сердца для выявления на микроскопическом уровне возможных отклонений в развитии сердца.

Учитывая специфику поставленных задач, в данном исследовании была проведена количественная оценка следующих показателей на этапах кардиогенеза:

- Толщина сердечной стенки (предсердия и желудочка) эмбриона в норме и при воздействии ацетата свинца (мкм), $M \pm m$;
- Толщина сердечной стенки (предсердия и желудочка) эмбриона при комбинированном воздействии ацетата свинца и цитрата железа (мкм), $M \pm m$;
- Толщина межжелудочковой перегородки сердца эмбриона в норме, при воздействии ацетата свинца и при комбинированном воздействии ацетата свинца и цитрата железа (мкм), $M \pm m$;

Полученные данные обрабатывались статистически с использованием компьютерных программ.

Результаты и их обсуждение. Сравнение результатов кардиотропного действия низких доз свинца с показателями контрольной группы выявило его кардиотоксичность. Как результат токсического действия ацетата свинца на кардиоге-

нез в эксперименте с изолированным введением ацетата свинца наблюдалось уменьшение средних показателей массы сердца эмбрионов с $35,33 \pm 1,03$ мг в норме до $32,45 \pm 1,08$ мг в группе свинцовой интоксикации.

Кардиотоксичность ацетата свинца у крыс в эксперименте проявлялась также в уменьшение толщины компактного миокарда стенки желудочка сердца с $201,6 \pm 8,3$ мкм до $179,1 \pm 12,3$ мкм ($p < 0,05$), увеличение объема и уменьшение толщины стенок предсердий, истончение различных частей межжелудочковой перегородки: апикальная часть из 490 ± 15 мкм (контроль) до 432 ± 15 мкм; средняя часть из 447 ± 16 мкм в контроле до 412 ± 15 мкм; базальная часть - с 439 ± 14 мкм (контроль) до 417 ± 13 мкм.

Влияние ацетата свинца также отражалось на формообразующих процессах створок полулунных заслонок крупных сосудов в сравнении с группой контроля. Исследуя строение полулунных клапанов, мы наблюдали формирование аномальных по форме створок, что приводило к нарушению гемодинамики сердца. Нарушение процессов деляминации и компактизации миокарда желудочков приводило в свою очередь к нарушению процесса образования трабекулярного слоя миокарда желудочков и образования клапанов предсердно-желудочковых отверстий: укорочение створок, образование дополнительных аномальных сухожильных струн, чего не встречалось в группе контроля.

Исследуя морфогенетические закономерности кардиогенеза крыс при комбинированном воздействии ацетата свинца и цитрата серебра, нами получено улучшение показателей развития сердца по сравнению с группой свинцовой интоксикации при изолированном введении. Анализ исследуемых факторов на развитие сердца эмбрионов продемонстрировал компенсаторное действие цитрата серебра на кардиотоксичность ацетата свинца, что проявлялось увеличением массы сердца и восстановлением толщины стенок желудочков и межжелудочковой перегородки. Не наблюдалось также и аномалий развития клапанного аппарата сердца. Таким образом, цитрат серебра, полученный по нанотехнологии можно рассматривать как новый биоантагонист ацетата свинца по влиянию на кардиогенез у крыс.

Анализ данных влияния на ход кардиогенеза в группе комбинированного воздействия ацетата свинца и цитрата золота показал, что средняя величина массы сердца не только восстанавлива-

ется, но и недостоверно превышает массу сердца эмбриона контрольной группы. Наблюдалось также восстановление толщины миокарда правого и левого желудочка, что свидетельствует о положительном влиянии цитрата золота на кардиотоксичность ацетата свинца.

Гистологические исследования подтвердили, что в группе комбинированного воздействия ацетата свинца и цитрата золота наблюдается утолщение миокарда средней и апикальной частей межжелудочковой перегородки как по отношению к группе контроля так и к группе свинцовой интоксикации. Такие данные расцениваются как компенсаторное влияние цитрата золота на кардиотоксичность ацетата свинца в развитии сердца.

Сопоставление результатов воздействия ацетата свинца при изолированном введении и комбинированном введении с цитратами металлов (золото, серебро) в эксперименте на крысах позволило выявить уменьшение степени кардиотоксичности свинца. Анализ результатов всех экспериментальных групп дает основание утверждать, что комбинированное введение растворов цитрата золота, цитрата серебра предотвращает негативное влияние ацетата свинца на ход кардиогенеза. Мы наблюдали восстановление базовых показателей развития сердца как на макроуровне, так и на уровне гистологических исследований, что свидетельствует об их биоантагонизме. Наиболее выраженный биоантагонизм наблюдается в группе комбинированного воздействия ацетата свинца и цитрата золота.

Заключение. Таким образом, при изолированном введении ацетата свинца нами наблюдалось у экспериментальных животных выраженное кардиотоксическое действие, которое выразилось в достоверном снижении толщины компактного миокарда желудочков, укорочении створок предсердно-желудочковых клапанов и формировании аномальных сухожильных струн. Комбинированное введение ацетата свинца с цитратами металлов (золото, серебро) в эксперименте на крысах выявило уменьшение степени кардиотоксичности свинца, что свидетельствует об их биоантагонизме. Наиболее выраженный биоантагонизм наблюдается в между ацетатом свинца и цитратом золота.

В перспективе дальнейших исследований интересным выглядит определение возможных изменений на иммуногистохимическом уровне процессы пролиферации и апоптоза в миокарде экспериментальных животных.

Литературные источники References

1. Avtsyn AP, Zhavoronkov AA, Rish MA, Strochkova LS. [Human microelementoses]. Mos-

cow: Meditsina; 1991. 496p. Russian.

2. Skalny AV, Zalavina SV, Efimov SV.

[Bioelements embryonic mortality and indicators of laboratory rats]. Vestnik of OSU. 2006;2:78-81. Russian.

3. Wojnar AI. [The biological role of trace elements in the body of animals and humans]. Moscow: Vysshaya shkola; 1960. 544 p. Russian.

4. Skalny AV, Yatsyk GV, Odinaeva ND. [Microelementoses children: prevalence and ways of correction]: Practical guide for physicians. Moscow: Meditsina; 2002. 86 p. Russian.

5. Skalny AV, Maymulov VG, Nagorno SV, Shabrov AV. [Diagnosis and prevention microelementoses based on the results of medical and environmental assessment]. In: [Basics of system analysis in ecological and hygienic studies]. St. Petersburg: St. Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov; 2000:175-200. Russian.

6. Biletska EM. [Hygienic aspects of heavy metals in the environment]. Bukovina Medical Journal. 1999;3(2):207-11. Ukrainian.

7. Dinerman AA. [The role of environmental pollutants in violation of embryonic development]. Moscow: Meditsina; 1980. 191 p. Russian.

8. Korbakova AI, Sorkin NS, Molodkina NN. [Lead and its effect on organism]. Work Medicine and industrial ecology. 2001;5:29-34. Russian.

9. Skalny AV. [Lead and human health (diagnosis and treatment of saturnism)]. Ivanovo: Publisher IMGU; 1997. 36 p. Russian.

10. Trachtenberg IM. [Heavy metals such as chemical pollutants and production environment]. Environment and Health. 1997;2:48-51. Russian.

11. Skalny AV, Yesenin AV. [Monitoring and evaluation of the risk of lead exposure to humans and the environment with the use of human biological substrates]. Toxicological Herald. 1997;6:16-23. Russian.

12. Chekman IS. Nanofarmakologiya. Kiev: Zadruga; 2011. 424 p. Ukrainian.

13. Shatorna VF. [Modifying effect of some trace elements on the toxicity of lead acetate]. Bulletin of the problems of biology and medicine. 2013;3(2):310-5. Ukrainian.

14. Petrenko AF, Borisevich VB, Petrenko OO, Lopatko KG. [Recommendations for the use of nanoparticles Ag, Cu, Zn treatment of wounds in dogs and for the prevention of helminthiasis animals]. Kyiv: Ukraine NUBiP; 2009. 40 p. Ukrainian.

15. Skalny A, Anke M, Muller R, Shaefer U. Recognizing and correlation of trace elements related to human pathology in Russia: Probabilistic model for Third World Countries. In: Mineralstoffe: Mengen-, Spuren- und Ultrapurenelemente in der Praventio; Diagnostik, Ernaehrung, Stoffwechsel und Praevention, Intoxikation und Praevention, Jena, 1. und 2. Dezember 2000. – Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges; 2001:275-85.

16. Hernandez-Sierra JF., Ruiz F., Cruz Pena DC., Martinez-Gutierrez F. The antimicrobial sensitivity of Streptococcus mutants to nanoparticles of silver, zinc oxide, and gold. Nanomedicine. 2008;17:19.

17. Kosinov MV, Kaplunenko VH. [Process for the preparation of metal carboxylates Nanotechnology of metal carboxylates preparation]. Ukrainian patent UA 38391. 2009 Dec 01. Int. C07C 51/41, C07F 5/00, C07F 15/00, C07C 53/126 (2008.01), C07C 53/10 (2008.01), A23L 1/00, B82B 3/00. Ukrainian.

18. Kosinov MV, Kaplunenko VH. [Kaplunenko-Kosinov process for the preparation of carboxylates using nanotechnology]. Ukrainian patent UA 49050. 2010 Dec 04 C07C 51/41, C07F 5/00, C07F 15/00, C07C 53/00, B82B 3/00. Ukrainian.

Нефьодова О.О. Біоантагоністична дія цитрату срібла і цитрату золота на кардіотоксичність ацетату свинцю у ембріонів щурів

Резюме. При ізольованому введенні ацетату свинцю виявлено його кардіотоксичність: зменшення товщини компактного міокарда стінки шлуночків, витончення відділів міжшлуночкової перегородки, утворення додаткових аномальних сухожильних струн передсердно-шлуночкових клапанів. Комбіноване введення ацетату свинцю і цитрату золота або цитрату срібла знижує кардіотоксичність ацетату свинцю і відновлює товщину міокарда серця ембріона. Комбіноване введення цитратів золота або срібла поперджає негативний вплив ацетату свинцю на кардіогенез.

Ключові слова: ацетат свинцю, цитрат золота, цитрат срібла, кардіогенез, міокард, міжшлуночкова перегородка.