© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.447-089.87-546.48:611.1
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13127>
ISSN – 2073-8137

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИЗМЕНЕНИЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ И СОДЕРЖАНИЯ ЭЛЕКТРОЛИТОВ ПРИ КАДМИЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

В. Б. Брин^{1, 2}, К. Г. Митциев², О. Т. Кабисов², А. К. Митциев¹, Э. М. Гаглоева¹

¹ Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

² Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН, Россия

EXPERIMENTAL THERAPY OF CHANGES OF THE CIRCULATION AND CONTENT OF ELECTROLYTES IN CADMIUM INTOXICATION

Brin V. B.^{1, 2}, Mittsiev K. G.², Kabisov O. T.², Mittsiev A. K.¹, Gagloeva E. M.¹

¹ North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

² Institute of Biomedical Investigation, Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Science, Russia

Длительное поступление кадмия в организм экспериментальных животных приводит к развитию выраженных изменений системной гемодинамики, сопровождающихся значительными сдвигами концентраций основных микро-элементов крови. Возникающая артериальная гипертензия обусловлена резким ростом периферического сосудистого сопротивления, при этом сердечный выброс существенно снижается. Накопление кадмия в костной ткани сочетается с ее декальцификацией. Содержание общего кальция и белка в плазме крови снижается, а ионизированного кальция возрастает. Мелатонин, применяемый в условиях кадмиевого отравления, оказывает достоверно значимый лечебный эффект.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, артериальная гипертензия, кальций, сульфат кадмия, мелатонин

The prolonged intake of cadmium into the body of experimental animals leads to the development of pronounced changes in systemic hemodynamics, accompanied by significant shifts in the concentrations of the main trace elements of the blood. Emerging arterial hypertension is caused by a sharp increase in peripheral vascular resistance, while cardiac output is significantly reduced. The accumulation of cadmium in bone tissue is combined with its decalcification. The content of total calcium and protein in the blood plasma decreases, and ionized calcium increases. Melatonin, used in the conditions of cadmium poisoning, has a significant therapeutic effect.

Keywords: cardiovascular system, arterial hypertension, calcium, cadmium sulfate, melaxen

Для цитирования: Брин В. Б., Митциев К. Г., Кабисов О. Т., Митциев А. К., Гаглоева Э. М. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИЗМЕНЕНИЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ И СОДЕРЖАНИЯ ЭЛЕКТРОЛИТОВ ПРИ КАДМИЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(4):646-651. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13127>

For citation: Brin V. B., Mittsiev K. G., Kabisov O. T., Mittsiev A. K., Gagloeva E. M. EXPERIMENTAL THERAPY OF CHANGES OF THE CIRCULATION AND CONTENT OF ELECTROLYTES IN CADMIUM INTOXICATION. *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(4):646-651. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13127> (In Russ.)

ДД – диастолическое давление
ПД – пульсовое давление
САД – среднее артериальное давление

СИ – сердечный индекс
УИ – ударный индекс
УПСС – удельное периферическое сосудистое сопротивление

Кадмий является широко распространённым загрязнителем окружающей среды и потенциальным токсикантом, который способен неблагоприятно влиять на здоровье человека [1, 2]. Поступление кадмия в организм происходит в основном через дыхательную систему

и пищеварительный тракт [3]. Токсикокинетическое действие кадмия приводит к повышенным рискам развития хронических заболеваний, включающих артериальную гипертензию, атеросклероз и нефропатию, которые связаны с дисфункциональными изменениями эндотели-

альных и гладкомышечных клеток. Токсичность кадмия коррелирует с повышенным образованием реактивного кислорода и истощением антиоксидантов, что является основной причиной формирования окислительного стресса [4].

Некоторые исследователи высказываются о целесообразности использования в лечебных целях активации механизмов антиоксидантной защиты, что в условиях кадмиевого воздействия будет способствовать подавлению активности ферментов воспаления, увеличению биодоступности оксида азота, снижению желудочно-кишечного всасывания и накопления кадмия в тканях [5].

Цель работы: анализ возможности экспериментальной терапии мелатонином длительной интоксикации кадмием.

Материал и методы. Эксперименты проводились на 45 крысах-самцах линии Wistar. Опыты осуществляли в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных» (1985), 11-й статьёй Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и правилами лабораторной практики в РФ (2016). Крысы в течение суток находились в условиях стандартного пищевого рациона и свободного доступа к пище и воде.

Длительная кадмиевая интоксикация моделировалась посредством ежедневного, в течение 30 дней, однократного внутривентриального введения сульфата кадмия в виде водного раствора в дозе 0,5 мг/кг (в пересчёте на металл).

Эксперименты проведены в 3 группах крыс:

1-я группа – контрольные крысы с ежедневным введением в желудок через атравматичный зонд физиологического раствора в соответствующем опытным сериям объеме. На 45 день эксперимента животным проводилась регистрация показателей системной гемодинамики в остром опыте под тиопенталовым наркозом.

2-я группа – крысы с ежедневным интрагастральным введением сульфата кадмия в виде водного раствора в дозе 0,5 мг/кг (в пересчёте на металл), в течение 30 дней; на 31 день эксперимента животные данной группы начинали получать через атравматичный зонд в желудок только физиологический раствор в соответствующем опытным сериям объеме, в течение 14 дней. На 45 день эксперимента проводилась аналогичная регистрация показателей системной гемодинамики.

3-я группа – крысы с ежедневным интрагастральным введением сульфата кадмия в виде водного раствора в дозе 0,5 мг/кг (в пересчёте на металл), в течение 30 дней; на 31 день эксперимента животные начинали получать внутривентриально введение с лечебной целью препарат мелатонина мелаксена в дозе 10 мг/кг, ежедневно в течение 14 дней. На 45 день эксперимента проводилась регистрация показателей системной гемодинамики.

Применение мелатонина в дозировке 10 мг/кг в качестве лечебного средства было обусловлено тем, что ранее в многочисленных экспериментальных исследованиях, проведенных в нашей лаборатории, была доказана высокая профилактическая эффективность мелатонина в дозе 10 мг/кг в условиях длительной интоксикации тяжелыми металлами [1, 2].

Измерение артериального давления производилось прямым способом. В бедренную артерию крысы вводили пластиковый катетер диаметром 0,8 мм, за-

полненный 10 % раствором гепарина. Катетер подключали к электроманометру «ДДА» (Россия). О состоянии реактивности системы кровообращения судили по реакциям на введение в катетеризованную бедренную вену ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) каптоприла (30 мг/кг) и α 1-адреноблокатора доксazosина (20 мг/кг). Значения частоты сердечных сокращений и артериального давления регистрировались на мониторе МХ-04 (Россия). Расчётным путем находили среднее артериальное давление (САД): $САД = ДД + 1/3 ПД$. Минутный объем крови определялся методом термодилуции, для чего через левую общую сонную артерию в дугу аорты вводился термистор МТ-54М (Россия). Через правую яремную вену с помощью катетера в правое предсердие инъецировали 0,2 мл физиологического раствора фиксируемой температуры. Кривые терморазведения регистрировались на самописце ЭПП-5 (Россия). Удельное периферическое сосудистое сопротивление, сердечный индекс и ударный индекс рассчитывали по специальным формулам [6, 7].

Концентрации креатинина, белка, общего кальция в моче и плазме крови определяли спектрофотометрическим способом «Solar-300» (Беларусь), используя наборы реактивов «Агат-Мед» (Россия). Методом прямой потенциометрии на анализаторе «Кверти-Мед» (Россия) в плазме крови измеряли уровень ионизированного кальция. С целью определения содержания кальция и кадмия в костях предварительно выполняли минерализацию бедренных костей по ГОСТ 26929 и приготовление тестируемого раствора по ГОСТ 30178–96. В подготовленном растворе определяли содержание кальция на спектрофотометре «SOLAR-300», а посредством атомно-абсорбционной спектрофотометрии определяли содержание кадмия «Квант-АФА» (Россия). Для статистической обработки результатов, исходя из количества выборок и нормального распределения рядов сравнения, установленного по критерию Шапиро – Уилка ($Wf \gg Wm$), применяли t-критерий Стьюдента с использованием программы GraphPad Prizm 4.0. Различия считали значимыми при критическом уровне достоверности (p) меньше 0,05.

Результаты и обсуждение. Полученные данные позволили установить, что кадмий при длительном поступлении в организм животных вызвал значительный рост среднего артериального давления. Основным фактором развития артериальной гипертензии у крыс, получавших кадмий, явилось существенное увеличение УПСС по сравнению с показателем сосудистого сопротивления у крыс группы интактного контроля. В совокупности с описанными токсическими эффектами длительное поступление кадмия в организм крыс второй группы приводило к выраженным нарушениям насосной функции сердца, что проявлялось снижением как ударного, так и сердечного индексов в сравнении со значениями у крыс группы интактного контроля (рис. 1). Определение реактивности системы кровообращения после длительного введения сульфата кадмия позволило установить, что спустя 1 минуту после внутривенной инъекции α 1-адреноблокатора доксazosина в дозе 20 мг/кг отмечалось снижение САД в сравнении с исходными значениями во 2-й группе крыс, получавших введение в желудок сульфата кадмия. Данные изменения были обусловлены уменьшением УПСС. Следует указать, что степень снижения САД у крыс с экспериментальной интоксикацией спустя 1 минуту после введения доксazosина была выраженной, чем у интактных животных. Спустя 60 минут после введения

доксазозина крысам с экспериментальной интоксикацией сульфатом кадмия его эффекты становились менее выраженными. Таким образом, отмечалось некоторое восстановление реакции САД, что было следствием меньшего снижения УПСС. Из вышеизложенного следует, что реакция снижения САД и УПСС спустя 1 минуту после введения доксазозина имеет большую выраженность у крыс, получавших кадмий, что, очевидно, обусловлено повышенной $\alpha 1$ -

адренореактивностью системы кровообращения при продолжительной кадмиевой интоксикации. Необходимо также указать, что менее значимое восстановление САД спустя 60 минут после введения доксазозина относительно 1 минуты эксперимента позволяет говорить о снижении компенсаторной способности системы к восстановлению исходных значений САД при кадмиевой интоксикации относительно контроля (табл.).

Рис. 1. Показатели системной гемодинамики крыс с кадмиевой интоксикацией (группа № 2) и лечебным применением мелатонина (группа № 3)

Таблица

Относительные сдвиги показателей системной гемодинамики у экспериментальных животных после введения каптоприла и доксазозина по сравнению с исходными данными

Условия опыта	САД (каптоприл)		УПСС (каптоприл)		САД (доксазозин)		УПСС (доксазозин)	
	1 мин	60 мин	1 мин	60 мин	1 мин	60 мин	1 мин	60 мин
Фон	-40,1 %	-24,8 %	-46,7 %	-25,6 %	-41,1 %	-12,8 %	-43,4 %	-11,2 %
Группа № 2	-35,6 %	-33 %	-39,2 %	-42,1 %	-48,5 %	-41,1 %	-56,2 %	-40,4 %
Группа № 3	-43,3 %	-33,8 %	-41,1 %	-39,3 %	-43,1 %	-26,9 %	-50,7 %	-34,2 %

Примечание: САД – среднее артериальное давление, УПСС – удельное периферическое сосудистое сопротивление.

Определение изменений реактивности ренин-ангиотензиновой системы путем оценки величины эффекта от применения ингибитора ангиотензин-превращающего фермента при длительной интоксикации сульфатом кадмия выявило следующую закономерность. Спустя 1 минуту после внутривенного введения каптоприла в дозе 30 мг/кг имело место снижение САД относительно исходных значений, причиной чего явилось значительное уменьшение УПСС. Необходимо указать, что реакция снижения

артериального давления у животных 2 группы спустя 1 минуту после введения каптоприла была менее выраженной, чем у интактных животных. Через 60 минут после введения крысам 2 группы каптоприла выявлялось частичное восстановление САД за счет меньшего снижения УПСС. Меньшая выраженность реакций снижения САД и УПСС после введения ингибитора АПФ позволяет считать активность ренин-ангиотензиновой системы в условиях продолжительной кадмиевой интоксикации сниженной (табл.).

Рис. 2. Изменения содержания общего и ионизированного кальция, натрия, калия и белка в плазме крови, содержания кальция и кадмия в костной ткани

Изучение функционального состояния сердечно-сосудистой системы у крыс с длительной интоксикацией сульфатом кадмия при лечебном применении мелатонина установило наличие значимого гипотензивного эффекта, обусловленного снижением сосудистого сопротивления относительно значений 2-й группы крыс, получавших только кадмий. Лечебный эффект мелатонина в условиях отравления кадмием подтверждался ростом как ударного, так и сердечного индексов относительно аналогичных значений группы животных, получавших только кадмий (рис. 1). Определение α 1-адренореактивности выявило, что через 1 минуту после инъекции доксазозина имело место снижение САД относительно исходных значений. Гипотензивный ответ был обусловлен уменьшением УПСС. Следует указать, что степень снижения САД у крыс, получавших с лечебной целью мелатонин при кадмиевой интоксикации, практически не отличалась от реакции крыс интактного контроля (табл.). Через 60 минут после инъекции доксазозина выявлялась направленность к снижению САД по сравнению с показателем 1-й минуты, связанная с уменьшением УПСС. Степень снижения САД спустя 60 минут после инъекции доксазозина у крыс 3-й группы относительно исходных значений была более выраженной, чем у интактных животных контрольной группы, и не имела отличий от аналогичной реакции 2-й группы животных. Изучение реактивности ренин-ангиотензиновой системы у крыс при длительной кадмиевой интоксикации, получавших с лечебной целью мелатонин, выявило отсутствие различий в изменениях системной гемодинамики относительно контрольной (интактной) группы крыс. Следует отметить, что одновременно имело место снижение эффективности реакции восстановления исходных значений системной гемодинамики, очевидно, за счет ослабления компенсаторных возможностей системы кровообращения (табл.).

Таким образом, длительное поступление кадмия приводит к развитию артериальной гипертензии, основным патогенетическим механизмом которой является повышение сосудистого сопротивления, развивающееся в условиях изменений α 1-адренореактивности системы кровообращения и реактивности ренин-ангиотензиновой системы. Насосная функция сердца при этом снижена. Введение мелатонина при длительной кадмиевой интоксикации оказывает отчетливый лечебный эффект, что

подтверждается уменьшением выраженности артериальной гипертензии, некоторым восстановлением насосной функции сердца и ослаблением выраженности изменений реактивности систем регуляции гемодинамики.

Являясь мощным кумулятивным ядом, кадмий при длительном введении в организм накапливался в костной ткани животных, что подтверждалось выраженным увеличением концентрации кадмия в костях крыс 2-й опытной группы в сравнении со значениями у крыс 1-й группы интактного контроля. Одновременно с накоплением металла в костной ткани имела место ее декальцинация. Видимо, следствием данного процесса явилось нарастание концентрации ионизированного кальция в крови животных второй группы, получавших только кадмий, тогда как концентрация общего кальция снижалась в сравнении с аналогичными показателями контрольной группы животных (см. рис. 2). Вероятно, снижение уровня общего кальция происходило за счет его фракции, связанной с белком, и было обусловлено установленным уменьшением концентрации общего белка в плазме крови у животных второй группы, получавших только кадмий, относительно значений интактного контроля. Гипопротеинемия могла стать следствием протеинурии, а также результатом снижения образования белков в печеночной ткани, что связано с прямым токсическим влиянием кадмия на почки и на печень. Оказывая мощное гемолитическое действие, кадмий при длительном поступлении в организм способствовал значительному приросту концентрации калия в плазме крови. При этом уровень натрия в плазме крови снижался, что, по-видимому, связано с выраженным натриурезом.

Применение мелатонина при сформированном кадмиевом отравлении способствовало снижению накопления кадмия в костной ткани и ослаблению ее декальцификации, что, в свою очередь, привело к снижению уровня ионизированного кальция в плазме крови относительно значений 2-й группы крыс (см. рис. 2). Лечебное применение мелатонина при длительной интоксикации кадмием способствовало увеличению сниженного содержания натрия и белка в плазме крови крыс по сравнению с показателями второй группы животных.

Заключение. Результаты исследований позволяют считать, что применение мелатонина при длительной кадмиевой интоксикации оказывает отчетливый лечебный эффект.

Литература/References

1. Брин В. Б., Митчиев А. К., Митчиев К. Г. Способ коррекции нефротоксического действия кадмия в эксперименте. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011;18(2):194-195. [Brin V. B., Mitciev K. G. Sposob korrektsii nefrotoksicheskogo dejstva kadmija v jeksperimente. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. – *Bulletin of new medical technologies*. 2011;18(2):194-195. (In Russ.)].
2. Митчиев А. К., Брин В. Б., Митчиев К. Г. Коррекция мелатонином изменений процессов свободнорадикального окисления и кардиотоксического действия кадмия в эксперименте. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013;20(2):400-402. [Mitciev A. K., Brin V. B., Mitciev K. G. Korrektsija melaksenom izmenenij processov svobodnoradikal'nogo okislenija i kardiotoksicheskogo dejstva kadmija v jeksperimente. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. – *Bulletin of new medical technologies*. 2013;20(2):400-402. (In Russ.)].
3. Järup L., Berglund M., Elinder C. G., Nordberg G., Vahter M. Health effects of cadmium exposure—a review of the literature and a risk estimate. *Scand. J. Work Environ. Health*. 1998;24(1):1-51.
4. Muneo N., Kowit N., Dhitiwass S. Gender-Specific Impact of Cadmium Exposure on Bone Metabolism in Older People Living in a Cadmium-Polluted Area in Thailand. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017;14(4). <https://doi.org/10.3390/ijerph14040401>
5. Kukongviriyapan U., Apajit K., Kukongviriyapan V. Oxidative stress and cardiovascular dysfunction associated with cadmium exposure: beneficial effects of curcumin and tetrahydrocurcumin. *Tohoku. J. Exp. Med.* 2016;239(1):25-38. <https://doi.org/10.1620/tjem.239.25>
6. Брин В. Б., Зонис Б. Я. Физиология системного кровообращения. Формулы и расчеты. 1984. [Brin V. B., Zonis B. Ja. Fiziologija sistemnogo krovoobrashhenija. Formuly i raschety. 1984. (In Russ.)].

7. Брин В. Б., Митчиев К. Г., Митчиев А. К. Влияние экспериментальной гиперкальциемии на кардиоваскулярные проявления хронической медной интоксикации. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014;21(2):83-86. [Brin V. B., Mitciev K. G., Mit-

ciev A. K. Vlijanie jeksperimental'noj giperkal'ciemii na kardiovaskuljarnye projavlenija hronicheskoj mednoj intoksikacii. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. – *Bulletin of new medical technologies*. 2014;21(2):83-86. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Брин Вадим Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии; тел.: (8672)537661, 89188261559; e-mail: vbbrin@yandex.ru

Митчиев Кермен Гагеевич, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела физиологии патологии висцеральных систем; тел.: (8672)537661, 89188260246; e-mail: 8-an@inbox.ru

Кабисов Олег Тасолтанович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела физиологии патологии висцеральных систем; тел.: (8672)537661, 89188365911

Митчиев Астан Керменович, доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии; тел.: (8672)537661, 89188210336; e-mail: 8-an@inbox.ru

Гаглоева Эльмира Муратовна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры нормальной физиологии; тел.: (8672)537661, 89188231442; e-mail: mira-med@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2018

УДК 611.018.74:615.225

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13128>

ISSN – 2073-8137

ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА БЛ0 И БЛ2 НА НИЖНИЙ ПРЕДЕЛ АУТОРЕГУЛЯЦИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ВАЗОДИЛАТИРУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ИШЕМИИ МОЗГА У КРЫС

А. В. Воронков, А. С. Лысенко, А. Ф. Бандура

Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Россия

INFLUENCE OF NEW PYRIMIDINE BL0 AND BL2 DERIVATIVES ON THE LOWEST LIMIT OF AUTOREGULATION OF CEREBRAL HAEMODYNAMICS AND THE ENDOTHELIUM VASODILATATION FUNCTION IN CASE OF RATS BRAIN ISCHEMIA

Voronkov A. V., Lysenko A. S., Bandura A. F.

Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute –
Branch of Volgograd State Medical University, Russia

Нижним пределом ауторегуляции считали точку «срыва» ауторегуляторных механизмов, в которой при снижении системного артериального давления наблюдалось уменьшение скорости мозгового кровотока более чем на 50 %. Реактивность сосудов оценивали по реакции вазодилатации на внутривенное введение ацетилхолина – модулятора эндогенного оксида азота и вазоконстрикции на введение L-NAME – ингибитора NO-синтазы. Результаты эксперимента показали, что новое производное пириимидин-4-она БЛ2 на фоне ишемии головного мозга, вызванной билатеральной окклюзией общих сонных артерий, смещает точку «срыва» ауторегуляции к более низким показателям системного АД, восстанавливает реактивность сосудов относительно группы негативного контроля до уровня интактных животных и не уступает препарату сравнения – мексидолу.

Ключевые слова: крысы, нижний предел ауторегуляции церебральной гемодинамики, реактивность сосудов, новое производное пириимидин-4-она БЛ2, мексидол

The lowest autoregulation limit was considered to be the point of «failure» of autoregulation mechanisms in which, at the decrease of systemic arterial pressure, sharp falling of the cerebral blood flow rate, more than 50 % was observed. Reactivity of vessels was estimated according to the vasodilatation reaction to intravenous administration of Acetylcholine – the modulator of endogenous nitrogen oxide and vasoconstriction to the administration of L-NAME – NO synthase inhibitor. The