- genta detey, proshedshih ultrazvukovoe issledovanie v usloviyah mnogoprofilnogo stacionara. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. – *Research and practice in medicine*. 2019;6(4):174-180. (In Russ.)). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-4-18>
3. Shiina T., Nightingale K. R., Palmeri M. L., Timothy J., Jeffrey C. B. [et al.]. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound. Med. Biol.* 2015;41:1126-1147. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.009>
4. Гаврюшин М. Ю., Березин И. И., Сазонова О. В. Антропометрические особенности физического развития школьников современного мегаполиса. *Казанский медицинский журнал*. 2016;97(4):629-633. [Gavryushin M. Yu., Berezin I. I., Sazonova O. V. Antropometricheskie osobennosti fizicheskogo razvitiya shkolnikov sovremennogo megapolisa. *Kazansky meditsinsky zhurnal*. – *Kazan Medical Journal*. 2016;97(4):629-633. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-629>
5. Draijer L., Benninga M., Koot B. Pediatric NAFLD: an overview and recent developments in diagnostics and treatment. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019;13(5):447-461. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1595589>

Сведения об авторах:

Калмыкова Ангелина Станиславовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней; тел.: 89054486132; e-mail: kangelina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2610-7482>

Финота Елена Александровна, ассистент; тел.: 89187842666; e-mail: lenchikfi@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1220-6148>

© Коллектив авторов, 2021

УДК 577.352.3

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16102>

ISSN – 2073-8137

АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ХЛОРИДОМ НИКЕЛЯ И ИНГИБИТОРОМ NO-СИНТАЗЫ

С. Г. Дзугкоев, Ф. С. Дзугкоева, И. В. Можаяева, О. И. Маргиева

Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального научного центра РАН, Владикавказ, Российская Федерация

ANALYSIS OF CHANGES IN REDOX REACTIONS IN INTOXICATION WITH NICKEL CHLORIDE AND THE NO-SYNTHASE INHIBITOR

Dzugkoev S. G., Dzugkoeva F. S., Mozhaeva I. V., Margieva O. I.

Institute of Biomedical Research – branch of the Scientific Center of the RAS, Vladikavkaz, Russian Federation

Интоксикационный синдром вызывали экспозицией хлоридом никеля и его комбинацией с NG-нитро-L-аргинин метиловым эфиром (L-NAME) в течение 30 дней у крыс линии «Wistar». Определяли активность перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиокислительной системы (АОС), содержание суммарных метаболитов оксида азота (NOx), активность мембранного фермента Na^+ , K^+ -АТФ-азы в гомогенатах почечной, печеночной и миокардиальной тканей, уровень органо-специфических и экскреторного энзимов в плазме крови. Показаны интенсификация процесса ПОЛ и снижение содержания NOx в крови. Свободно-радикальное окисление в мембранах клеток внутренних органов способствовало повышению их проницаемости и уровня органо-специфических, мембранного и экскреторного энзимов в плазме крови. Активность Na^+ , K^+ -АТФ-азы в гомогенатах органов при этом снизилась. Введение L-аргинина приводило к повышению уровня NOx, ингибированию ПОЛ, повышению активности АОС и снижению активности органо-специфических ферментов в плазме крови, повышению активности Na^+ , K^+ -АТФ-азы.

Ключевые слова: оксид азота, хлорид никеля, дисфункция эндотелия

Intoxication syndrome was induced by exposure of the nickel chloride and its combination with L-NAME for 30 days in Wistar rats. LPO activity, antioxidant system (AOS), the content of total nitric oxide (NOx) metabolites as well as the activity of membrane enzyme Na^+ , K^+ -ATPase in renal, hepatic and myocardial tissue homogenates and the level of organ-specific and excretory plasma enzymes were determined. The data showed intensification of the LPO process and decreased NOx content in blood. Free-radical oxidation in cell membranes of internal organs contributed to their permeability and the level of organ-specific, membrane and excretory enzymes in blood plasma. The activity of Na^+ , K^+ -ATPase in organ homogenates decreased. L-arginine administration resulted in increased level of NOx, inhibition of LPO, increased AOS activity and decreased activity of organ-specific enzymes in blood plasma, increase in the activity Na^+ , K^+ -ATPase.

Keywords: nitric oxide, nickel chloride, endothelial dysfunction

Для цитирования: Дзугкоев С. Г., Дзугкоева Ф. С., Можаяева И. В., Маргиева О. И. АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ХЛОРИДОМ НИКЕЛЯ И ИНГИБИТОРОМ NO-СИНТАЗЫ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(4):422-424. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16102>

For citation: Dzugkoev S. G., Dzugkoeva F. S., Mozhaeva I. V., Margieva O. I. ANALYSIS OF CHANGES IN REDOX REACTIONS IN INTOXICATION WITH NICKEL CHLORIDE AND THE NO-SYNTASE INHIBITOR. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(4):422-424. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16102> (In Russ.)

АлАТ – аланинаминотрансфераза
АМК – активные метаболиты кислорода
АОС – антиокислительная система
АсАТ – аспаратаминотрансфераза
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
МДА – малоновый диальдегид
ПОЛ – перекисное окисление липидов
СОД – супероксиддисмутаза

ЦП – церулоплазмин
ЩФ – щелочная фосфатаза
eNOS – эндотелиальная NO-синтаза
L-NAME – NG-нитро-L-аргинин метиловый эфир
NiCl₂ – хлорид никеля
NO – оксид азота
NOx – суммарные метаболиты оксида азота

Изучение механизмов влияния тяжелых металлов на биологические системы представляет большой интерес. Никель при избыточном поступлении негативно действует на организм, который в свою очередь реагирует на него чувствительностью как на аллерген – нарушением нейро-, эндокринной регуляции, в котором участвуют эндокринные железы: поджелудочная, паращитовидная, надпочечники, гипофиз [1]. Длительные воздействия никеля и его соли вызывают генные мутации, способствуют развитию онкозаболеваний, а также приводят к воспалению сосудистой стенки и атеросклерозу. Как ксенобиотик никель подвергается окислению в печени, экскретируется почками, повреждая их, вызывает воспалительный процесс в сосудистой системе и изменения тканей органов, оказывает ферменто-мембранотоксическое действие и индуцирует ПОЛ [2–4]. В условиях окислительного стресса нарушается активность NO-синтазы эндотелиальной (eNOS), продукция суммарных метаболитов оксида азота (NOx), нарушается функция эндотелия азотов и цитоплазматических мембран внутренних органов.

Условия окислительного стресса могут нарушить взаимодействие L-аргинина – eNOS – NO на фоне экспозиции хлоридом никеля и ингибитором eNOS – L-NAME (NG-нитро-L-аргинин метиловый эфир). На основании вышеизложенного представляет интерес изучение механизмов развития интоксикационного синдрома на фоне хлорида никеля L-NAME в эксперименте.

Цель исследования – изучение механизмов развития окислительного стресса, дисфункции эндотелия и их роли в повреждении клеток внутренних органов в модельном экспериментальном исследовании.

Материал и методы. Эксперимент проводили в течение 30 дней на линейных крысах «Wistar» (n=95) с введением хлорида никеля 5 мг/кг и его комбинации с L-NAME в дозе 25 мг/кг. Дизайн исследования: 1) контроль – интактные крысы (n=15); 2) крысы с NiCl₂ (n=20); 3) NiCl₂ + L-NAME (n=20); 4) NiCl₂ + L-аргинин 10 мг/кг (n=20); 5) NiCl₂ + L-NAME + L-аргинин (n=20). Препараты L-аргинин (Ajinomoto, Япония) и L-NAME (Sigma-Aldrich, США) вводили внутримышечно. Интактным крысам вводили физраствор в эквивалентных количествах. Исследования выполнены с соблюдением биоэтических норм, одобрены этическим комитетом. По окончании интоксикации производили декапитацию животных, забирали кровь, получали отмытые эритроциты и плазму крови. В опытах изучали ПОЛ по концентрации МДА в лизате эритроцитов и в гомогенатах органов; антиоксидантную систему (АОС) – по активности ферментов: СОД, каталазы,

концентрации церулоплазмينا (ЦП) в крови, содержание NOx [5]. В плазме крови исследовали активность АлАТ, АсАТ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ) («Витал», Россия). В холодильных условиях разделяли корковое и медуллярное вещество почек, забирали образцы печени и сердца. При t=+4 °C пробы тканей гомогенизировали в среде с сахарозой в соотношении 1:9 и центрифугировали. Добавляли АТФ к надосадочной жидкости и по прибавлению неорганического фосфора в среде, после экспозиции на водяной бане, исследовали активность АТФ-азы, активируемой Na и K, рассчитывали удельную активность фермента.

Достоверность изменений определяли статистически по данным средних величин (M), (±m), рассчитывали вероятность возможной ошибки (p). Различия p<0,05 – считали достоверными. Использовали программу Statistica 6.0 (StatSoft, USA) и Microsoft Excel (Microsoft, USA), применяли корреляционный анализ.

Результаты и обсуждение. Данные исследований показали повышение концентрации МДА в эритроцитах, в корковом и медуллярном веществе ткани почек, в миокарде и печени. Развитие окислительного стресса привело к снижению содержания в крови NOx. Комбинация хлорида никеля и L-NAME усилила интенсивность ПОЛ и вызывала увеличение содержания МДА. Анализ данных активности АОС показал снижение активности СОД в эритроцитах на 45 %, тогда как активность каталазы увеличилась на 54,8 %, концентрация ЦП – на 31,3 %. Содержание МДА в корковом веществе почек увеличилось на 165 %, в мозговом веществе – на 127,8 %, в печеночной и сердечной тканях на 95 % и 83,3 % соответственно. Окислительный стресс сопровождался снижением уровня NOx на 40,7 %, показателем которого коррелировали с содержанием МДА (r=–0,72). Липопероксидация привела к снижению активности Na⁺, K⁺-АТФ-азы в корковом и мозговом веществе почек на 56,8 % и 45,4 % соответственно, в печени – на 61,8 % и миокарде – на 84,5 %. Рост ПОЛ сопровождался повышением АлАТ, АсАТ, ГГТП и ЩФ в плазме крови, что свидетельствует о мембранной патологии клеток органов в условиях интоксикации.

Участие L-аргинина в снижении продукции NO определяли на фоне его введения в модельном эксперименте (NiCl₂ + L-NAME). Результаты показали возрастание концентрации NOx под влиянием L-аргинина на фоне интоксикации. Применение L-аргинина вызвало конкурентное ингибирование действия L-NAME на NO-синтазу (NOS-3), образующийся оксид азота оказывал антиоксидантное действие. Содержание МДА на фоне L-аргинина снизилось в клетках почек, миокарда и печени. У подопытных животных активнее

стала реакция дисмутации с участием СОД и функция Na-насоса в клетках клубочково-канальцевого аппарата почек, в печени и сердечной ткани ($p < 0,001$, $p < 0,001$). Снизился уровень АлАТ, АсАТ, ГГТП и ЩФ в плазме крови.

Заключение. Таким образом, вызванный солями никеля и ингибитором эндотелиальной NO-синтазы интоксикационный синдром способствовал развитию окислительного стресса и возникновению дисфунк-

ции эндотелия. Применение в этих условиях препарата индуктора eNOS – L-аргинина оказывало позитивное влияние на окислительные процессы, ингибируя ПОЛ, повышая активность антиокислительной системы, и способствовало нормализации эндотелиальной функции, ограничивая эффекты повреждения клеточных мембран органов и тканей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Zdrojewicz Z., Popowicz E., Winiarski J. Nikiel – rola w organizmie człowieka i działanie toksyczne [Nickel – role in human organism and toxic effects]. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2016;41(242):115-118.
2. Deng J., Guo H., Cui H., Fang J., Zuo Z. [et al.]. Oxidative stress and inflammatory responses involved in dietary nickel chloride (NiCl_2)-induced pulmonary toxicity in broiler chickens. *Toxicol. Res. (Camb)*. 2016;5(5):1421-1433. <https://doi.org/10.1039/c6tx00197a>
3. Das S., Reddy R. C., Chadchan K. S., Patil A. J., Biradar M. S., Das K. K. Nickel and Oxidative Stress: Cell Signaling Mechanisms and Protective Role of Vitamin C. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2020;20(7):1024-1031. <https://doi.org/10.2174/1871530319666191205122249>
4. Salah I., Adjroud O., Elwej A. Protective Effects of Selenium and Zinc Against Nickel Chloride-Induced Hormonal Changes and Oxidative Damage in Thyroid of Pregnant Rats. *Biol. Trace Elem. Res*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02815-x>
5. Дзугкоев С. Г., Можаяева И. В., Маргиева О. И., Отиев М. А., Тедтоева А. И., Дзугкоева Ф. С. Влияние L-аргинина и его комбинация с L-карнитином на метаболические и функциональные показатели дисфункции эндотелия в условиях интоксикации хлоридом никеля. *Астраханский медицинский журнал*. 2017;12(1):44-49. [Dzugkoev S. G., Mozhaeva I. V., Margieva O. I., Otiev M. A., Tedtoeva A. I., Dzugkoeva F. S. The effect of L-arginine and its combination with L-carnitine on the metabolic and functional indicators of endothelial dysfunction under conditions of intoxication with nickel chloride. *Astrahanskij medicinskij zhurnal. – Astrakhan Medical Journal*. 2017;12(1):44-49. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Дзугкоев Сергей Гаврилович, доктор медицинских наук, заведующий отделом патофизиологии;
тел.: 89187072670; e-mail: patbiochem@mail.ru

Дзугкоева Фира Соломоновна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник; тел.: 89888371352

Можаяева Ирина Викторовна, младший научный сотрудник; тел.: 89188281997

Маргиева Ольга Ивановна, младший научный сотрудник; тел.: 89188292109

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616.34-002:616.728.16-002]-07-08

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16103>

ISSN – 2073-8137

БОЛЕЗНЬ КРОНА: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ НАЛИЧИИ САКРОИЛИТА

А. В. Апаркина¹, Е. И. Кашкина¹, Р. В. Лякишева²

¹ Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, Российская Федерация

² Областная клиническая больница, Саратов, Российская Федерация

CROHN'S DISEASE: FEATURES OF DIAGNOSIS AND CHOICE OF TREATMENT TACTICS IN PRESENCE OF SACROILIITIS

Aparkina A. V.¹, Kashkina E. I.¹, Lyakisheva R. V.²

¹ V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Russian Federation

² Regional Clinical Hospital, Saratov, Russian Federation

Представлено клиническое наблюдение пациентки с болезнью Крона, верификация диагноза у которой требовала сложной дифференциальной диагностики с аппендикулярным инфильтратом. Прогрессирование кишечной симптоматики, двустороннего сакроилеита, несмотря на проведение стандартного базисного лечения, обусловило необходимость назначения генно-инженерной терапии, которая способствовала быстрому купированию клинических проявлений.

Ключевые слова: болезнь Крона, сакроилеит, поражение кишечника