

© Коллектив авторов, 2023
УДК 546.76-615.275.4-615.273.53:616.61
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18067>
ISSN – 2073-8137

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА ПРОЦЕССЫ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ, ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И НАРУШЕНИЯ МОЧЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ СОЕДИНЕНИЯМИ ХРОМА

В. Б. Брин^{1,2}, Э. М. Гаглоева^{1,2}, Н. В. Соколовский¹

¹ Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Российская Федерация

² Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра Российской академии наук, Российская Федерация

INFLUENCE OF MELATONIN ON THE PROCESSES OF HEMOCOAGULATION, LIPOPEROXIDATION AND DISTURBANCE OF THE URINARY KIDNEYS FUNCTION IN THE CHRONIC CHROMIUM COMPOUNDS INTOXICATION

Brin V. B.^{1,2}, Gagloeva E. M.^{1,2}, Sokolovsky N. V.¹

¹ North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russian Federation

² Institute of Biomedical Investigation, Vladikavkaz Scientific Center of RAS, Russian Federation

В эксперименте на крысах Вистар показано, что внутрижелудочное введение мелатонина в дозе 5 мг/кг способствует профилактике нарушений в системе гемостаза и мочеобразовательной функции почек при токсическом действии бихромата калия в течение двух месяцев. Выявлена корреляционная связь изменения показателей в системе гемостаза с уровнем продуктов ПОЛ и активностью антиоксидантных ферментов крови под влиянием мелатонина. Данные эффекты коррелировали с восстановлением показателей электролита-водовыделительной функции почек. Результаты опытов позволяют считать целесообразным применение антикоагулянтов и антиоксидантов с целью разработки методов профилактики и коррекции токсического воздействия соединений хрома на организм.

Ключевые слова: мелатонин, хром, гемостаз, перекисное окисление липидов, функция почек

An experiment on Wistar rats showed that intragastric administration of melatonin 5 mg/kg can help to prevent disorders in the hemostasis system and urinary kidneys function in the cases of toxic effect of potassium dichromate for two months. A correlation was found between changes in parameters in the hemostasis system and a decrease in the level of lipid peroxidation products and the activity of antioxidant blood enzymes under the influence of melatonin. These effects are correlated with the restoration of the electrolyte-water excretory kidneys function indicators. The results of the experiments allow us to consider the appropriate use of the anticoagulants and antioxidants in order to develop methods for the prevention and correction of the toxic effects of chromium compounds on the body.

Keywords: melatonin, chromium, hemostasis, lipid peroxidation, kidney function

Для цитирования: Брин В. Б., Гаглоева Э. М., Соколовский Н. В. ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА ПРОЦЕССЫ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ, ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И НАРУШЕНИЯ МОЧЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ СОЕДИНЕНИЯМИ ХРОМА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023;18(3):287-292. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18067>

For citation: Brin V. B., Gagloeva E. M., Sokolovsky N. V. INFLUENCE OF MELATONIN ON THE PROCESSES OF HEMOCOAGULATION, LIPOPEROXIDATION AND DISTURBANCE OF THE URINARY KIDNEYS FUNCTION IN THE CHRONIC CHROMIUM COMPOUNDS INTOXICATION. *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(3):287-292. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18067> (In Russ.)

АОЗ – антиоксидантная защита
АТ(III) – антитромбин (III)
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ВПФМ – время поляризации фибрин-мономера

МДА – малоновый диальдегид
ПВ – протромбиновое время
ПОЛ – перекисное окисление липидов
РФМК – растворимые фибринмономерные комплексы
СОД – супероксиддисмутаза

Хром относится к тяжелым металлам высокого класса токсичности. Его соединения (Cr^{6+}) признаны потенциальными нефротоксикантами у людей и животных [1]. Доказаны их аллергенные, мутагенные, канцерогенные, гонадотропные эффекты и др. [2, 3]. Вместе с тем до настоящего времени обсуждается вопрос об эссенциальности микроэлемента хрома (Cr^{3+}) и его влиянии на обмен веществ, при этом научное обоснование описываемых физиологических эффектов хрома в организме недостаточное [4–6]. Механизмы патогенного действия ионов хрома связывают с генерацией активных форм кислорода и высокой мембранотоксичностью [7, 8]. Показано, что мембранотропное влияние может способствовать увеличению тромбопластической активности эндотелия, форменных элементов крови, клеточных структур различных органов [8, 9]. Актуальным является поиск средств патогенетической профилактики токсического действия хрома на организм в ряду антиоксидантов [3–11].

В качестве средства профилактики токсической коагулопатии под влиянием хрома у экспериментальных животных мы использовали эндогенный антиоксидант, аналог гормона эпифиза мелатонина – мелаксен. В современной литературе широко изучается роль мелатонина практически во всех процессах жизнедеятельности, влияние на сон, деятельность сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной системы, а также системы гемостаза [12, 13]. Выраженные мембранопротекторные свойства мелаксена обусловлены его выраженным антиоксидантным действием [13, 14].

Целью данной работы было изучение влияния мелатонина на процессы гемокоагуляции, липопероксидации и нарушения мочеобразовательной функции почек у крыс при хроническом токсическом действии хрома.

Материал и методы. Опыты проводили на 70 крысах самцах Вистар массой 300–350 г. Животным через зонд в желудок вводился бихромат калия в дозе 0,5 мг/кг (Полихим, Россия) в течение двух месяцев. Половине крыс одновременно вводили водный раствор мелатонина (препарат Мелаксен – Unipharm, USA) в дозе 5 мг/кг массы животного. Контролем служили интактные животные (10 особей) в стандартных условиях вивария. Получение образцов плазмы крови и ее стабилизацию производили, учитывая международные стандарты по клинической лабораторной диагностике для исследований в области гемостаза [15, 16]. Определяли количество тромбоцитов и их агрегационную активность; содержание фибриногена; АЧТВ; ПВ; относительное время полимеризации фибрин-мономера для оценки состояния конечного этапа свертывания крови; активность АТ(III) и протеина С – для оценки состояния противосвертывающей системы; по времени спонтанного эуглобулинового лизиса исследовали состояние фибринолитического звена; для оценки уровня тромбинемии определяли РФМК количественным вариантом фенантролинового теста (диагностические наборы «Технология стандарт», Барнаул; агрегометр «AP 2110», коагулометр «CGL-2110», спектрофотометре «PV1251A», Solar, Беларусь [15, 16]). Об активности процессов ПОЛ-АОЗ судили по уровню МДА в эритроцитах и гидроперексид в плазме крови, активности супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах. Исследование

функционального состояния почек у крыс проводили в условиях 6-часового спонтанного диуреза через две недели, один и два месяца эксперимента. В плазме крови и моче определяли концентрацию общего белка, креатинина (спектрофотометр «PV1251A», Solar, Беларусь; наборы реактивов Агат-Мед, Москва), натрия и калия (анализатор электролитов АЭК-01, Кверти-Мед, Россия). Рассчитывали функциональные показатели: объема спонтанного 6-часового диуреза, скорости клубочковой фильтрации, относительной канальцевой реабсорбции воды, экскреции натрия и калия, фильтрационного заряда натрия и калия и относительной канальцевой реабсорбции натрия (Наточин Ю. В., 2016). Для морфологического исследования образцов тканей почки готовились препараты в 10 % нейтральном формалине, осуществлялись заливка в парафин и подготовка срезов толщиной 4–5 мк. Окраску срезов производили эозином и гематоксилином. Изучение проводили в проходящем свете (микроскоп Zeiss Primo Star 40×100×400).

Результаты экспериментов прошли статистическую обработку с применением программ Excel 2016 (Microsoft, США) и Statistica 10.0 (StatSoft, США). Данные были представлены в виде Me (Q25–Q75), где Me – медиана в выборочной совокупности, (Q25–Q75) – 25-й и 75-й процентиля. Достоверность различий в исследуемых группах устанавливалась с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Для корреляционного анализа определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Критический уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Опыты показали (табл. 1), что внутривенное введение бихромата калия в дозе 0,5 мг/кг в течение двух месяцев вызывает нарушения в системе гемостаза у экспериментальных животных. Через две недели достоверно возросла концентрация фибриногена в плазме крови, увеличивалась степень АДФ-агрегации тромбоцитов. Гиперкоагуляционная направленность процессов свертывания крови через месяц подтверждалась укорочением хронометрических показателей АЧТВ, ПВ, высоким уровнем фибриногена, укорочением ВПФМ. Регистрировалось уменьшение количества тромбоцитов с увеличением их функциональной активности. При этом активация антикоагулянтной системы и процессов фибринолиза компенсировала нарастающее смещение гемостатического потенциала (табл. 1). Увеличивалась активность протеина С и антитромбина III, время спонтанного эуглобулинового лизиса укорачивалось. Через два месяца эксперимента гиперкоагуляционные изменения прогрессировали: АЧТВ и ПВ укорачивались, концентрация фибриногена была выше контроля. Сохранялась высокая агрегационная активность тромбоцитов и выявлялось резкое увеличение концентрации маркеров тромбинемии – РФМК, что может свидетельствовать о развитии состояния тромботической готовности. Вместе с тем выявлялось снижение активности антитромбина на фоне подавления фибринолитической активности [16].

Введение антиоксиданта мелатонина в течение двух месяцев способствовало уменьшению напряжения в системе гемостаза, снижению вероятности развития тромботической готовности, по сравнению с данными у крыс с изолированным введением хрома. Об этом свидетельствует уменьшение выраженности изменений РФМК, восстановление активности физиологических антикоагулянтов и фибринолиза (табл. 1).

Таблица 1

Влияние мелатонина на изменение показателей системы гемостаза у крыс при токсическом воздействии хрома

Параметры	Контроль	Хром	Хром и мелатонин
		1-я строка – через 2 недели; 2-я – 1 месяц; 3-я – 2 месяца	
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	505 (471–531)	546 (499–584) 403 (354–486)* 383 (334–437)***	494 (463–595) 532 (468–590) 524 (430–563) ΔΔ
Степень АДФ-агрегации, %	59,7 (52,6–65,1)	68,8 (59,9–74,7)* 76,1 (68,1–78,0)** 67,7 (62,2–71,7)*	57,27 (52,38–67,76) Δ 69,7 (61,8–71,3)*Δ 59,2 (55,4–65,9)
АЧТВ, сек	26 (24–27)	25 (23,5–25,8) 17,5 (16–21,75)*** 18 (15,3–18,8)***	24,5 (22,3–26) 22,5 (20–23,8)**Δ 20,5 (19,3–22,5)**ΔΔ
Протромбиновое время (ПВ), сек	17 (16,3–18)	18 (16,3–19,8) 14 (12,3–16)** 14 (13–15,8)*	17 (15,3–17,8) 17,0 (15,3–18) Δ 16 (14–17,0)
Активность протеина С, %	111,3 (92,2–126,2)	160,1 (142,9–166,4)*** 149,6 (137,6–162,8)** 89,6 (84,1–114,2)	133,4 (120,8–149,0)*ΔΔ 125,0 (118,1–149,4) Δ 122,1 (94,4–132,6) Δ
Активность антиромбина АТ(III), %	100,2 (91,9–101,3)	102,3 (97,0–109,8) 122,3 (114,2–126,8) * 76,1 (68,1–81,1) ***	95,6 (90,7–102,4) 111,0 (105,5–116,2)***ΔΔ 85,4 (80,5–93,7)**ΔΔ
Время спонтанного эуглобулинового лизиса, мин	509 (480–561)	531 (475–567) 323 (261–358)*** 1077 (933–1113)***	466 (437–535) 399 (328–459)**Δ 726 (575–812)**ΔΔΔ
Фибриноген, г/л	2,12 (1,76–2,23)	2,71 (2,24–2,96)* 2,87 (2,29–3,30)** 2,76 (2,25–3,04)*	2,45 (2,21–2,92)* 2,57 (2,17–3,06)* 2,36 (2,07–2,76)
Время полимеризации фибринмономеров, отн. ед.	1,66 (1,40–1,90)	1,77 (1,63–1,95) 1,04 (0,93–1,30) ** 0,84 (0,71–1,14) ***	1,61 (1,44–1,89) 1,33 (1,15–1,42)*Δ 1,19 (0,94–1,36)**Δ
РФМК, мг/100 мл	3,04 (2,61–3,36)	2,78 (2,55–3,11) 3,41 (2,8–3,61) 6,17 (5,15–6,52)***	2,52 (2,23–3,20) 3,34 (2,92–3,46) 4,17 (3,22–5,04)**ΔΔ

Примечание: p – уровень статист. значимости различий сравниваемых показателей, */**/** – p<0,05/0,01/0,001 – степень достоверности отн. интактного контроля; Δ / ΔΔ / ΔΔΔ / – p<0,05 / 0,01 / 0,001 – относительно опыта с введением хрома; Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25–Q75).

В современной литературе широко представлена информация о взаимосвязи процессов ПОЛ в плазме и форменных элементах крови с изменением активности процессов свертывания крови при различных состояниях в норме и патологии [17]. Опыты показали, что при введении хрома в организм увеличивалась концентрация МДА в эритроцитах и уровень гидроперекисей в плазме крови (табл. 2). Выявлялось уменьшение активности СОД и каталазы, что, вероятно, связано с истощением ферментативной активности антиоксидантов.

У животных с введением мелаксена на фоне интоксикации уровень малонового диальдегида в эритроцитах и гидроперекисей в плазме крови повышался, но менее выражено (табл. 2). Энзиматическая активность СОД и каталазы в эритроцитах изменялась, но менее значимо, свидетельствуя о выраженных антиоксидантных свойствах мелаксена.

Исследования мочеобразовательной функции почек показали, что хроническая интоксикация бихроматом калия приводит к нарушению электролитовыводящей функции почек, протеинурии, подтверждая данные литературы о выраженной нефротоксичности соединений хрома (Cr⁶⁺) [1, 3]. Интоксикация вызывала развитие полиурии в начальные сроки исследования вследствие уменьшения канальцевой реабсорбции воды. Через два месяца полиурия сохранялась, несмотря на достоверное уменьшение клубочковой фильтрации воды (табл. 2). Изучение электролитовыводящей функции почек

выявило увеличение выведения натрия мочой через две недели и один месяц вследствие уменьшения канальцевой реабсорбции натрия. В более поздние сроки интенсивность натриуреза продолжала расти вследствие подавления канальцевой транспорта натрия, несмотря на то, что одновременно происходило достоверное уменьшение фильтрационного заряда натрия, обусловленное уменьшением скорости клубочковой фильтрации воды и гипонатриемией (табл. 2). Содержание калия в плазме крови возрастало по срокам экспериментов. Это, возможно, связано с гемотоксическим действием соединений хрома, которые, воздействуя на мембраны форменных элементов, могут вызывать их разрушение. Экскреция калия увеличивалась вследствие роста фильтрационного заряда калия через один месяц. Через два месяца уровень калийуреза сохранялся высоким, несмотря на то, что выявлялось уменьшение фильтрационного заряда катиона относительно опыта через месяц, вероятно, вследствие изменения почечной обработки калия в условиях гиперкалиемии. На фоне профилактического введения мелатонина изменения показателей мочеобразования были менее выражены.

Полиурия также была вызвана уменьшением канальцевой реабсорбции воды, но ее уровень был выше, чем у крыс с изолированным введением раствора бихромата калия (табл. 2). Скорость клубочковой фильтрации была достоверно выше, чем при опыте с хромом, но достоверно не отличалась от контроля. Мелатонин препятствовал росту натриуреза за

счет менее значимого уменьшения реабсорбции натрия. Происходило увеличение экскреции калия, но в более поздние сроки и ниже, чем в опыте с введе-

нием только хрома, вероятно, вследствие менее выраженного изменения концентрации калия в плазме крови (табл. 2).

Таблица 2

Влияние мелатонина на основные показатели электролитно-водовыделительной функции почек и показатели ПОЛ у крыс при токсическом действии хрома через два месяца

Параметры	Контроль	Хром	Хром и мелатонин
Диурез V (мл/ч/100 г)	0,086 (0,08–0,092)	0,124 *** (0,109–0,129)	0,11**Δ (0,10–0,12)
Клубочковая фильтрация F (мл/ч/100 г)	19,6 (18,0–22,4)	15,4** (15,0–17,1)	18,17Δ (16,46–19,17)
Канальцевая реабсорбция воды R _{H₂O} (%)	99,58 (99,51–99,60)	99,26*** (99,19–99,30)	99,42***ΔΔ (99,36–99,44)
Содержание белка в моче мг/мл	0,128 (0,08–0,138)	1,56*** (1,15–1,87)	1,065***ΔΔΔ (0,814–0,103)
Экскреция натрия с мочой U _{Na} x V (мкмоль/час/100 г)	9,28 (8,74–9,52)	12,35*** (11,39–12,77)	10,49*ΔΔ (9,30–11,68)
Концентрация натрия в плазме крови P _{Na} (ммоль/л)	142,6 (137,9–147,5)	130,7*** (126,7–134,8)	135,5**Δ (132,6–137,2)
Фильтрационный заряд натрия Ff _{Na} (мкмоль/час/100 г)	2684 (2570–2948)	1995*** (1816–2125)	2294**ΔΔ (2128–2434)
Канальцевая реабсорбция натрия R _{Na} (%)	99,64 (99,64–99,70)	99,38*** (99,33–99,43)	99,53***ΔΔΔ (99,51–99,61)
Экскреция калия с мочой U _K x V (мкмоль/час/100 г)	5,11 (4,65–5,48)	6,51*** (5,90–7,02)	5,72**Δ (5,35–5,90)
Концентрация калия в плазме крови P _K (ммоль/л)	4,26 (3,77–4,53)	5,52*** (5,36–5,98)	5,17***Δ (4,85–5,31)
Фильтрационный заряд калия Ff _K (мкмоль/час/100 г)	81,1 (74,5–88,3)	80,54 (75,85–90,48)	90,92 (74,76–96,71)
Малоновый диальдегид МДА (мкмоль/л)	28,75 (27,65–30,01)	38,42*** (37,32–40,76)	32,33***ΔΔΔ (31,49–33,27)
Гидроперекиси ГП (233 нм)	0,061 (0,054–0,071)	0,079* (0,068–0,082)	0,069Δ (0,060–0,070)
Гидроперекиси ГП (278 нм)	0,044 (0,041–0,051)	0,058** (0,051–0,062)	0,052*Δ (0,047–0,056)
Супероксиддисмутаза СОД (ед, ингибир., %)	71,32 (64,54–73,32)	57,33** (50,8–61,45)	64,74*Δ (56,56–67,78)
Каталаза (10 ⁻⁴ МЕ/г Hb)	7,47 (6,65–8,04)	5,49* (4,12–6,32)	6,54*Δ (5,87–6,94)

Примечание: см. таблицу 1.

Важным маркером нарушения функций почек является протеинурия. Токсическое поражение бихроматом калия почечной ткани приводило к развитию выраженной протеинурии. На фоне внутрижелудочного введения мелатонина концентрация белка в моче была достоверно меньше (табл. 2).

Статистическая обработка выявила корреляционную связь положительной динамики показателей системы гемостаза с уменьшением выраженности нарушений электролитно-водовыделительной функции почек. Данные эффекты коррелировали с уменьшением уровня продуктов ПОЛ и восстановлением энзиматической активности системы антиоксидантной защиты. Увеличение активности АТ(III) коррелировало с увеличением канальцевой реабсорбции воды ($r_s=0,77$; $p<0,001$), уменьшением концентрации МДА ($r_s=-0,65$; $p<0,05$), ростом активности СОД ($r_s=0,68$; $p<0,05$), увеличением каталазы ($r_s=0,65$; $p<0,01$). Восстановление времени спонтанного эггубулинового лизиса сочеталось с увеличением канальцевой реабсорбции воды ($r_s=-0,74$; $p<0,05$), уменьшением концентрации МДА ($r_s=0,71$; $p<0,001$), ростом активности СОД ($r_s=-0,72$; $p<0,05$), увеличением каталазы ($r_s=-0,63$; $p<0,05$). Уменьшение степени тромбемии ассоциировалось со снижением уровня протеинурии ($r_s=0,67$; $p<0,01$), увеличением канальцевой

реабсорбции воды ($r_s=-0,68$; $p<0,001$), уменьшением концентрации МДА ($r_s=0,62$; $p<0,05$), увеличением активности каталазы ($r_s=-0,74$; $p<0,05$).

Морфологически у животных при внутрижелудочном введении бихромата калия отмечаются следующие изменения: просветы внутриклубочковых мочевых пространств резко расширены за счет эозинофильных белковых масс (а); на фоне сморщивания капиллярный аппарат клубочка имеет признаки гидропической дистрофии эндотелиоцитов (б); эпителий почечных канальцев с выраженной гиалиново-капельной дистрофией; часть канальцев с некротическими изменениями (в); в строме выраженный отек и воспалительная, преимущественно мононуклеарная инфильтрация (г); также обращает на себя внимание выраженное застойное венозное полнокровие (д) (рис. А).

На фоне профилактического введения мелатонина при хронической интоксикации бихроматом калия через два месяца наблюдалось уменьшение компрессии капиллярного аппарата клубочка за счет снижения количества эозинофильных белковых масс в просветах полости капсулы Боумена – Шумлянскогo (а) с редукцией признаков гидропической дистрофии эндотелиоцитов (б); состояние эпителий почечных канальцев с выраженной положительной

динамикой в виде снижения уровня гиалиново-капельной дистрофии и отсутствием некротических изменений. (в). В строме уменьшение выраженности

отека и воспалительной инфильтрации на фоне сохраняющегося застойного венозного полнокровия (г) (рис. Б).

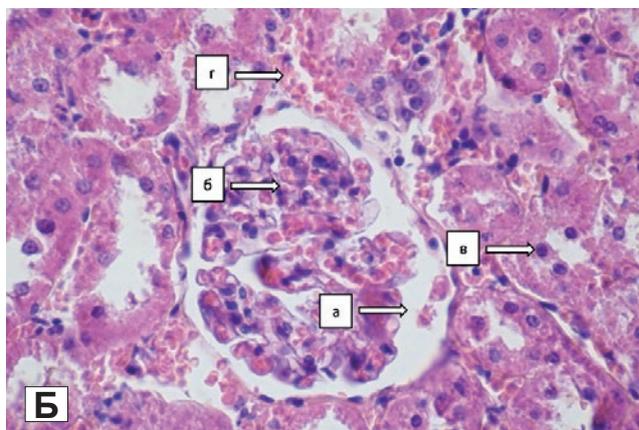
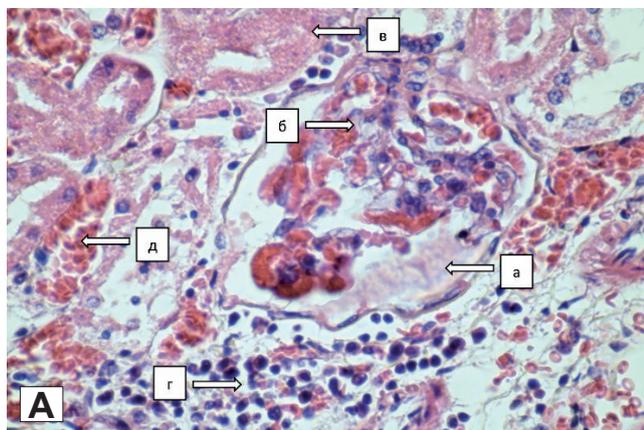


Рис. Ткань почек:

А – при хронической интоксикации бихроматом калия; Б – на фоне профилактического введения мелатонина при хронической интоксикации бихроматом калия (объяснение в тексте). Окр. эозином и гематоксилином, $\times 400$

Заключение. Введение мелатонина вызывает уменьшение выраженности сдвига показателей клеточного и плазменного гемостаза, антикоагулянтной системы и фибринолиза, а также способствует уменьшению тромбинемии при токсическом воздействии хрома.

Профилактическое введение антиоксиданта мелатонина способствует уменьшению нефротоксических эффектов хрома, препятствуя нарушению основных показателей морфологического и функционального состояния почек. Изменения показателей системы гемостаза коррелируют с восстановлением основных показателей мочеобразовательной функции почек, уровня процессов ПОЛ и активности антиоксидантных ферментов – каталазы и супероксиддисмутазы при профилактическом введении мелаксена на фоне токсического воздействия хрома.

Результаты опытов позволяют считать целесообразным применение антикоагулянтов и антиоксидантов с целью разработки методов профилактики

и коррекции токсического воздействия соединений хрома на организм.

Информированное согласие: Экспериментальное исследование проведено в полном соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики (изложенными в национальном стандарте «Принципы надлежащей лабораторной практики» ГОСТ Р 53434–2009), с соблюдением Международных принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986), в соответствии с Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985), Общими этическими принципами экспериментов на животных (Россия, 2011), правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003) и положительным заключением этического комитета.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Chakraborty R., Renu K., Eladl M. A. Mechanism of chromium-induced toxicity in lungs, liver, and kidney and their ameliorative agents. *Biomed. Pharmacother.* 2022;151:113119. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113119>
2. Chen Q. Y., Murphy A., Sun H., Costa M. Molecular and epigenetic mechanisms of Cr(VI)-induced carcinogenesis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2019;377:114636. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114636>
3. Des Marais T. L., Costa M. Mechanisms of Chromium-Induced Toxicity. *Curr. Opin. Toxicol.* 2019;14:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2019.05.003>
4. Vincent J. B. New Evidence against Chromium as an Essential Trace Element. *J. Nutrition.* 2017;147(12):2212-2219. <https://doi.org/10.3945/jn.117.255901>
5. Zhao F., Pan D., Wang N., Xia H., Zhang H. [et al.]. Effect of Chromium supplementation on blood glucose and lipid levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Bio. Trace Elem. Res.* 2022;200(2):516-525. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02693-3>
6. Vincent J. B., Lukaski H. C. Chromium. *Adv. Nutr.* 2018;9(4):505-506. <https://doi.org/10.1093/advances/nmx021>
7. Zeng M., Xiao F., Zhong X., Jin F., Guan L. [et al.]. Reactive oxygen species play a central role in hexavalent chro-

mium-induced apoptosis in Hep3B cells without the functional roles of p53 and caspase-3. *Cell. Physiol. Biochem.* 2013;32(2):279-290. <https://doi.org/10.1159/000354436>

8. Kawada T. Occupational heavy metal exposures and kidney dysfunction. *Biol. Trace Elem. Res.* 2020;194(1):1-2. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01764-w>
9. Pretorius L., Taute H., Van Rooy M., Oberholzer H. M. Investigating the ultrastructural and viscoelastic characteristics of whole blood after exposure to the heavy metals cadmium, lead and chromium, alone and in combination. *Ultrastructural. Pathol.* 2022;1-11. <https://doi.org/10.1080/01913123.2022.2075999>
10. Гяглоева Э. М., Брин В. Б., Ахполова В. О. Процессы гемокоагуляции и липопероксидации и механизмы нарушения осморегулирующей функции почек при хронической интоксикации соединениями хрома. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020;15(3):320-324. [Gagloeva E. M., Brin V. B., Akhpolova V. O. Processes of hemocoagulation and lipid peroxidation and mechanisms of violation of the osmoregulatory function of the kidneys in chronic intoxication with chromium compounds. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus.* 2020;15(3):320-324. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15076>
11. El-Mahalaway Abeer M., Salem Maysara M., Mousa Ayman M. The effect of potassium dichromate on convoluted tubules of the kidney of adult male albino rats and

- the possible protective role of ginseng. *Egyptian Journal of Histology*. 2015;38(2):157-167. <https://doi.org/10.1097/01.EHX.0000464738.41270.06>
12. Арушанян Э. Б. Влияние мелатонина на тромбоцитарный гемостаз и его циркадную организацию. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013;76(5):32-36. [Arushanian É. B. Effect of melatonin on the thrombocyte hemostasis and its circadian organization. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. – *Eksp. Klin. Farmakol.* 2013;76(5):32-36. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2013-76-5-32-36>
13. Kumari S., Dash D. Melatonin elevates intracellular free calcium in human platelets by inositol 1,4,5-trisphosphate independent mechanism. *FEBS Lett.* 2011;585(14):2345-2351. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.05.067>
14. Arushanyan E. B., Shchetinin E. V. Endothelial dysfunction and melatonin. *Medical News of North Caucasus* 2015;10(2):196-206. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2015.10046>
15. Ройтман Е. В. Know-how лабораторной диагностики состояния системы свертывания крови. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015;2(1):27-35. [Roitman E. V. Know-how of laboratory diagnostics of the state of the blood coagulation system. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii*. – *Russian J. Pediatric Hematol. Oncol.* 2015;2(1):27-35. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-27-35>
16. Момот А. П. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015;1:36-48. [Momot A. P. The problem of thrombophilia in clinical practice. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii*. – *Russian J. Pediatric Hematol. Oncol.* 2015;1:36-48. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-36-48>
17. Byshevskii A. Sh., Galian S. L., Ralchenko I. V. Erythrocytes and leucocytes in realization of communication between lipid peroxidation and hemostasis. *Biomed. Khim.* 2006;52(4):370-377.

Поступила 05.08.2022

Сведения об авторах:

Брин Вадим Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии; тел.: 89188261559; e-mail: vbbrin@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8382-3210>

Гаглоева Эльмира Муратовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры; тел.: 89188231442; e-mail: mira-med@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7220-1798>

Соколовский Николай Валерьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии с судебной медициной; тел.: 89188202423; <https://orcid.org/0000-0002-3517-4524>

© Коллектив авторов, 2023
УДК 616.831.4+577.216.9+612.67
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18068>
ISSN – 2073-8137

ЭФФЕКТЫ ВНУТРИГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ И МИМЕТИКОВ МИКРОРНК НА БИОМАРКЕРЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ СТАРЕНИИ У КРЫСЫ

П. М. Маслюков, В. В. Порсева, П. А. Анфимова,
Л. Г. Панкрасхева, А. А. Баранов, Н. Ю. Левшин, К. Ю. Моисеев

Ярославский государственный медицинский университет, Российская Федерация

INFLUENCES OF INTRAHYPOTHALAMIC ADMINISTRATION OF MICRORNA INHIBITORS AND MIMETICS ON BLOOD PLASMA BIOMARKERS WITH AGING OF THE RAT

Masliukov P. M., Porseva V. V., Anfimova P. A.,
Pankrasheva L. G., Baranov A. A., Levshin N. Yu., Moiseev K. Yu.

Yaroslavl State Medical University, Russian Federation

Определялись эффекты ингибиторов и миметиков микроРНК let-7a, miR-9a, miR-132, miR-218a при их инъекции в дорсомедиальное ядро гипоталамуса (ДМЯ) на показатели плазмы крови (С-реактивного белка (СРБ), миоглобина, гормона роста и тестостерона) у самцов крыс в возрасте 3 и 24 месяцев. У 24-месячных контрольных крыс уровень СРБ был достоверно увеличен, а уровень миоглобина был уменьшен относительно показателей 3-месячных крыс. Инъекция ингибиторов микроРНК вызывала уменьшение содержания СРБ и снижение содержания миоглобина, а введение миметиков микроРНК приводило к обратным эффектам. Не обнаружено достоверных различий по содержанию соматотропного гормона и тестостерона между контрольными и опытными группами, а также между 3- и 24-месячными крысами.

Ключевые слова: гипоталамус, старение, микроРНК, биомаркеры плазмы крови