

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-092.9

Оганесян Д.Х.^{1,2}, Брин В.Б.^{1,2}, Кабисов О.Т.²

Изменение параметров системной гемодинамики на фоне гиперкальциемии в условиях сочетанного и изолированного введения кобальта и цинка

¹ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 362025, РСО-Алания, г. Владикавказ, Россия, ул. Пушкинская, д. 40;

²ФГБНУ «Институт биомедицинских исследований ВНЦ РАН» 362025, РСО-Алания, г. Владикавказ, Россия, ул. Пушкинская, д. 47.

Введение. В организме кальций находится в 3 формах — связанный с белком, главным образом с альбумином, входит в комплекс с бикарбонатом, лактатом, фосфатом и цитратом, и 50% Са в крови находится в ионизированном виде Са⁺⁺. Цинк является составной частью металлоэнзимов, таких как карбоангидраза, карбоксипептидаза и ДНК-полимераза. Кобальт относится к тем металлам, с которыми кальций взаимодействует в металлоактивных ферментных системах. Установлено, что кобальт может депонироваться в матриксе лизосом в результате образования комплекса с анионными группами и вступить в конкурентную борьбу с ионами Са²⁺ и Mg²⁺ за связывание с активными центрами протонной помпы.

Цель исследования – изучение особенностей изменения параметров системной гемодинамики на фоне гиперкальциемии в условиях сочетанного и изолированного введения солей тяжелых металлов кобальта и цинка.

Методика. Экспериментальную гиперкальциемию у крыс Вистар воспроизводили ежедневным однократным введением 3000 МЕ препарата «Аквадетрим». Хлориды кобальта (4 мг/кг) и цинка (20 мг/кг) вводили внутривенно с помощью зонда ежедневно на протяжении 1 мес. По завершении эксперимента определяли основные параметры системной гемодинамики: артериальное давление инвазивно, путем введения в бедренную артерию катетера; минутный объем крови регистрировали с помощью метода термодилуции, для чего через левую общую сонную артерию в дугу аорты вводился термистор. Рассчитывали по специальным формулам среднее артериальное давление, сердечный индекс, ударный индекс и удельное периферическое сосудистое сопротивление.

Результаты. Исследование показало, что при внутривенном введении в течение месяца хлорида кобальта и цинка развивается артериальная гипертензия гипокинетического типа. Экспериментальная гиперкальциемия оказывает некоторое протекторное влияние на развитие кобальтовой интоксикации, а при сочетанном введении кобальта и цинка на фоне гиперкальциемии эффекты металлов усиливаются. Также установлено, что сочетанное введение солей кобальта и цинка вызывает менее выраженный эффект на параметры системной гемодинамики, чем раздельное применение металлов.

Заключение. Избыточное поступление хлоридов кобальта и цинка в организм приводит к развитию артериальной гипертензии. Гиперкальциемия может изменять токсические эффекты тяжелых металлов. Сочетанное введение кобальта и цинка оказывает менее выраженный эффект на параметры системной гемодинамики.

Ключевые слова: тяжелые металлы; хлорид кобальта; хлорид цинка; системная гемодинамика; гиперкальциемия; крысы.

Для цитирования: Оганесян Д.Х., Брин В.Б., Кабисов О.Т. Изменение параметров системной гемодинамики на фоне гиперкальциемии в условиях сочетанного и изолированного введения кобальта и цинка. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(3): 80-86.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.80-86

Для корреспонденции: Брин Вадим Борисович, e-mail: vbbrin@yandex.ru

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Оганесян Д.Х., Брин В.Б., Кабисов О.Т.; сбор и обработка материала – Оганесян Д.Х., Брин В.Б., Кабисов О.Т.; подготовка иллюстративного материала – Оганесян Д.Х., Брин В.Б., Кабисов О.Т.; статистическая обработка – Оганесян Д.Х., Брин В.Б., Кабисов О.Т.; написание текста – Оганесян Д.Х., Брин В.Б., Кабисов О.Т.; редактирование – Оганесян Д.Х., Брин В.Б., Кабисов О.Т. Утверждение окончательного варианта статьи – все авторы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 09.04.2019

Принята к печати 24.06.2020

Опубликовано 21.08.2020

Oganesyan D.H.^{1,2}, Brin V.B.^{1,2}, Kabisov O.T.²

Changes in parameters of systemic hemodynamics associated with hypercalcemia in combined and isolated administration of cobalt and zinc

¹North Ossetian State Medical Academy, Pushkinskaya Str. 40, Vladikavkaz 362025, North Ossetia-Alania, Russia;²Institute of Biomedical Research of the Vladikavkaz Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Pushkinskaya Str. 47, Vladikavkaz 362025. North Ossetia-Alania, Russia

Calcium belongs to essential macronutrients. In the human body, calcium exists in three forms: bound to proteins, primarily to albumin; as a complex with bicarbonate, lactate, phosphate, or citrate; and as an ionized form of Ca^{2+} (which accounts for 50% of circulating Ca). Zinc is one of the most important trace elements of the body and an integral part of metalloenzymes, such as carbonic anhydrase, carboxypeptidase, and DNA polymerase. Cobalt belongs to the metals with which calcium interacts in metal-active enzyme systems. Cobalt is able to deposit in the lysosomal matrix by complexation with anionic groups and to compete with Ca^{2+} and Mg^{2+} for binding to active centers of the proton pump.

The aim of this work was to study changes in parameters of the systemic hemodynamics during hypercalcemia in combined and isolated administration of heavy metal salts of cobalt and zinc.

Methods. Experimental hypercalcemia was induced in Wistar rats by intragastrical administration of a water-soluble vitamin D-3 drug Aquadetrim (3,000 IU, daily for one month). Cobalt chloride (4 mg/kg) and zinc chloride (20 mg/kg) were administered intragastrically with a probe, daily for one month. Upon completion of the experiment, the following major indexes of the systemic hemodynamics were determined: blood pressure was measured invasively, with a catheter inserted into the femoral artery, and minute blood volume was recorded using the thermodilution method, with a thermistor introduced into the aortic arch through the left common carotid artery. Mean blood pressure, cardiac index, stroke index, and specific peripheral vascular resistance were calculated using special formulas.

Results showed that the monthly intragastric administration of cobalt chloride and zinc chloride was associated with hypokinetic type hypertension. Experimental hypercalcemia provided some protection against cobalt intoxication but the combined administration of the metals during hypercalcemia enhanced their toxicity. The combined administration of cobalt and zinc chloride produced a less pronounced effect on indexes of the systemic hemodynamics than each metal alone.

Conclusion. Excessive intake of cobalt chloride and zinc chloride results in arterial hypertension. Hypercalcemia may change the toxic effects of heavy metals. The combined administration of cobalt with zinc produced a less pronounced effect on parameters of the systemic hemodynamics.

Keywords: heavy metals; cobalt chloride; zinc chloride; systemic hemodynamics; hypercalcemia; rats.

For citation: Oganesyan D.H., Brin V.B., Kabisov O.T. Changes in parameters of systemic hemodynamics associated with hypercalcemia in combined and isolated administration of cobalt and zinc. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2020; 64(3): 80-86. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.80-86

For correspondence: Vadim B. Brin, Doctor of Medical Sciences, Professor, FSBEI of HE «North Ossetian State Medical Academy» of the Ministry of Health, 40 Pushkinskaya str., 362025, North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Russia. Head of the department of physiology and pathology of visceral systems, FSBI «Institute of Biomedical Research VSC RAS», 47 Pushkinskaya str., 362025. North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Russia. e-mail: vbbrin@yandex.ru

Contribution: research concept and design – Oganesyan D.H., Brin V.B., Kabisov O.T.; material collecting and processing – Oganesyan D.H., Brin V.B., Kabisov O.T.; preparation of illustrative material – Oganesyan D.H., Brin V.B., Kabisov O.T.; statistical processing of results – Oganesyan D.H., Brin V.B., Kabisov O.T.; writing text – Oganesyan D.H., Brin V.B., Kabisov O.T.; text editing – Oganesyan D.H., Brin V.B., Kabisov O.T. Approval of the final version of the article – all co-authors.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors:

Brin V.B., <https://orcid.org/0000-0001-8382-3210>Oganesyan D.H., <https://orcid.org/0000-0002-6097-438X>

Received 09.04.2019

Accepted 24.06.2020

Published 21.08.2020

Введение

Кальций относится к эссенциальным макроэлементам. В организме он находится в 3 формах — связанный с белком, главным образом с альбумином, во-

дит в комплекс с бикарбонатом, лактатом, фосфатом и цитратом, и 50% Са в крови находится в ионизированном виде Ca^{+2} . Ионы кальция могут выступать мо-

лекулярным триггером для внутриклеточной и синаптической передачи, участвуют в регуляции проницаемости клеточных мембран [1].

Главными регуляторами кальциевого гомеостаза в организме являются паратирин, витамин D₃ и кальцитонин¹. Гиперкальциемический эффект витамина D₃ обусловлен его способностью увеличивать всасывание иона в кишечнике и повышать его реабсорбцию в канальцах почек [2]. Обладая выраженными ионообменными (замещающими) свойствами, кальций относится к конкурентным биометаллам по отношению к большинству тяжёлых металлов и в условиях повышенных концентраций способен снижать их токсические эффекты [3,4].

Цинк — один из важнейших микроэлементов нашего организма является составной частью металлоэнзимов, таких как карбоангидраза, карбоксипептидаза и ДНК-полимераза, является кофактором более 300 металлоферментов и более 200 транскрипционных факторов. При алкогольном и других видах поражения печени добавление в рацион пищевых добавок с цинком значительно снижает тяжесть течения заболевания [5].

Кобальт также относится к тем металлам, с которыми кальций взаимодействует в металлоактивных ферментных системах. Установлено, что кобальт может депонироваться в матриксе лизосом в результате образования комплекса с анионными группами и вступать в конкурентную борьбу с ионами Ca²⁺ и Mg²⁺ за связывание с активными центрами протонной помпы [6]. В эксперименте показано, что добавление наночастиц кобальта в рацион способствует благоприятному влиянию на организм в виде накопления эссенциальных макроэлементов, в том числе кальция, в организме. Однако чрезмерное поступление кобальта в организм в количествах, превышающих ПДК, приводит к кумуляции ксенобиотика в органах и тканях (печень, сердце, почки, кости) и к их структурно-функциональным повреждениям [7]. В экспериментах на крысах наблюдалось значительное увеличение систолического, диастолического и среднего артериального давления, и изменения электрокардиограммы.

В научной литературе имеются данные о влиянии кобальта и цинка на отдельные органы и на организм в целом при их изолированном избыточном поступлении в организм. Вместе с тем анализ влияния на системную гемодинамику сочетанного введения цинка

и кобальта на фоне гиперкальциемии в современной литературе практически отсутствует.

Цель исследования — изучение особенностей изменения параметров системной гемодинамики на фоне гиперкальциемии в условиях сочетанного и изолированного введения солей тяжелых металлов кобальта и цинка.

Методика

Работа выполнена на 96 половозрелых крысах-самцах Вистар с средней массой 276±20 г. Сформировано 8 опытных групп животных (в каждой группе 12 крыс): 1-я группа — контрольная; 2-я группа — животные с интрагастральным введением витамина D₃; 3-я группа — животные с изолированным внутрижелудочным (в/ж) введением хлорида цинка (суточная доза 20 мг/кг); 4-я группа — животные с комбинированным введением хлорида цинка и витамина D₃; 5-я группа — животные с изолированным введением хлорида кобальта (4 мг/кг); 6-я группа — комбинированное введение хлорида кобальта и витамина D₃; 7-я группа — животные с комбинированным введением металлов (цинк+ кобальт); 8-я группа — животные с комбинированным введением металлов (цинк, кобальт) при гиперкальциемии, вызванной введением витамина D₃.

Животные находились на стандартном пищевом рационе, при естественном световом режиме и свободном доступе к воде и пище. Исследование проводили в весенний период года. При проведении экспериментов руководствовались 11-й статьёй Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных» (1985 г.) (пересмотр 2008 г.) и правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 01.04.16 № 199). Все исследования проводились под золотильным наркозом (5 мг на 100 г массы).

Гиперкальциемию моделировали ежедневным интрагастральным введением через атравматичный зонд препарата «Аквадетрим» (аналог витамина D₃) в дозировке 3000 МЕ (0,2 мл)/100 г массы.

По завершении эксперимента (30 сут) определяли артериальное давление путём катетеризации бедренной артерии. Катетер заполняли 10 % раствором гепарина и подключали к электроманометру «ДДА» монитора МХ-04. Для измерения минутного объёма крови через левую общую сонную артерию в дугу аорты вводили термистор МТ-54М. Физиологический раствор фиксируемой комнатной температуры объёмом 0,2 мл вводили в правое предсердие через катетеризирован-

¹Брин В.Б. и др. Способ моделирования хронической токсической артериальной гипертензии и кардиопатии у экспериментальных животных. Патент 2462762, РФ; 2012. Патент 2462762, РФ; 2012.

ную правую яремную вену. Кривые терморазведения регистрировали на самописце ЭПП-5. Рассчитывали среднее артериальное давление (САД), сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ) и удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС). Частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли с помощью монитора МХ-04.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы STATISTICA 10. Для количественной оценки данных рассчитывали статистические показатели: среднюю арифметическую и ошибку средней ($M \pm m$), медиану (Me) и [25–75] процентиля выборки. Для оценки статистической значимости отличий ввиду небольшого количества животных в сравниваемых группах использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. О наличии значимых различий и факторных влияний судили при критическом уровне значимости (p) меньше 0,05.

Результаты и обсуждение

Определение основных параметров системной гемодинамики позволило установить, что изолированное пероральное введение хлорида цинка способствует повышению среднего артериального давления, что было обусловлено нарастанием УПСС (табл. 1) по сравнению с контрольной группой животных. Под влиянием

хлорида цинка было отмечено изменение параметров, характеризующих насосную деятельность сердца – снижались сердечный индекс в результате уменьшения ударного индекса по сравнению с группой контроля. При этом имело место повышение частоты сердечных сокращений.

В доступной литературе имеются данные о том, что повышенная концентрация цинка вызывает усиленную гибель клеток различных типов [8], в том числе и гибель кардиомиоцитов [9]. Данное влияние скорее всего и приводит к вышеописанным изменениям насосной функции сердца. Сочетанное введение аналога витамина D_3 и хлорида цинка также приводило к изменениям параметров системной гемодинамики, аналогичным изолированному введению металла (табл. 1). Вероятнее всего, происходит суммация эффекта тяжелого металла и витамина D_3 , так как в группе с изолированным введением витамина также наблюдается изменение параметров системной гемодинамики в виде нарастания САД, ЧСС, УПСС и снижения насосной функции сердца.

Параметры системной гемодинамики при интрагастральном введении солей кобальта менялись аналогично эффектам введения хлорида цинка, но изменения были более выраженными (табл. 2). Отмечалось более значимое повышение среднего артериального

Таблица 1

Параметры системной гемодинамики на фоне гиперкальциемии в условиях интоксикации хлоридом цинка

Условия опыта	Стат. показат.	САД (мм рт. ст.)	ЧСС (уд. в мин.)	СИ (мл/100г)	УИ (мл/100г)	УПСС (усл. ед)
Фон	$M \pm m$, Me, Pr.[25–75]	103,80±1,01 105 [100–106]	364,00±8,16 358 [348–381]	55,24±2,35 55,17 [52–58]	0,15±0,01 0,15 [0,14–0,16]	1,46±0,05 1,43 [1,32–1,58]
Введение витамина D_3	$M \pm m$, Me, Pr.[25–75]	114,10±2,38 115 [107–120]	390,00±10,40 395 [376–408]	43,82±1,81 47,37 [40–48]	0,12±0,01 0,12 [0,10–0,13]	2,01±0,05 1,94 [1,82–2,26]
	$p_{\text{фон}}$	<0,05	<0,05	<0,002	<0,001	<0,001
Введение Zn	$M \pm m$, Me, Pr.[25–75]	127,30±0,98 128 [126–129]	399,50±4,31 396 [393–402]	46,89±1,29 47,35 [43–48]	0,126±0,001 0,13 [0,12–0,13]	2,49±0,04 2,51 [2,44–2,53]
	$p_{\text{фон}}$	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
Введение Zn + витамина D_3	$M \pm m$, Me, Pr.[25–75]	127,90±3,80 131 [122–132]	372,10±10,50 376 [347–389]	43,92±2,27 43,21 [40–45]	0,129±0,003 0,13 [0,13–0,14]	2,37±0,17 2,22 [2,16–2,74]
	$p_{\text{фон}}$	<0,001	----	<0,001	<0,01	<0,001
	p_{Zn}	----	----	----	----	----
	$p_{\text{вит } D_3}$	<0,01	----	----	<0,01	<0,05

Примечание. $M \pm m$ – среднее арифметическое значение выборки, Me – медиана, Pr- [25–75] процентиля выборки, p – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей.

давления по сравнению с группой контроля. Приросту давления способствовало нарастание сосудистого сопротивления. Интоксикация хлоридом кобальта, видимо, приводит к повреждению миокарда, поскольку имеет место снижение показателей, характеризующих насосную деятельность сердца (ударный и сердечный индексы). Таким образом, тяжелые металлы вызывают артериальную гипертензию гипокINETического типа, так как снижается сердечный выброс и растет сосудистое сопротивление.

У экспериментальных животных, получавших хлорид кобальта в условиях гиперкальциемии имеет место меньший подъём среднего артериального давления (табл. 2) по сравнению с группой животных, изолированно получавших хлорид кобальта, что было обусловлено наличием менее выраженных изменений УПСС. Вероятнее всего, данное явление связано с тем, что кобальт и кальций являются двухвалентными катионами и вступают в конкурентные отношения.

Одновременно с этим наблюдалось частичное восстановление сердечного и ударного индексов относительно значений группы животных, получавших изолированно хлорид кобальта, что позволяет судить об улучшении насосной функции сердца за счёт протекторного воздействия гиперкальциемии.

В группе, где имела место интоксикация двумя металлами, было отмечено значимое увеличение средне-

го артериального давления по сравнению с группой контроля, но величина давления была ниже при сравнении с изолированным введением цинка и кобальта. В этой же группе наблюдалось повышение удельного периферического сосудистого сопротивления, так же по отношению к группе контроля, а по отношению к изолированному введению металлов была отмечена тенденция к восстановлению параметра. На фоне длительной интоксикации двумя металлами было также отмечено падение сердечного индекса относительно группы контроля вследствие уменьшения ударного индекса, но изменения были менее выраженными, чем при раздельном введении металлов. В доступной литературе есть сведения о том, что дефицит цинка в клетках эндотелия сосудов, усиливает воспалительный ответ [10] через механизмы, связанные с увеличением клеточного окислительного стресса, однако цинковые добавки в рацион защищают сосудистую систему от окислительного повреждения [11].

В группе животных, где сочеталось введение металлов (цинк + кобальт), длительное поступление цинка в организм, вероятнее всего, оказывало протекторное влияние на сердечно-сосудистую систему в условиях интоксикации кобальтом. Возможно, взаимодействие в организме цинка с кобальтом схоже с результатами изучения взаимодействия цинка с кадмием, где показано, что цинк либо вытесняет кадмий, либо является

Таблица 2

Параметры системной гемодинамики на фоне гиперкальциемии в условиях интоксикации хлоридом кобальта

Условия опыта	Стат. показат.	САД (мм рт. ст.)	ЧСС (уд. в мин.)	СИ (мл/100г)	УИ (мл/100г)	УПСС (усл. ед)
Фон	$M \pm m$, Me, Pr.[25–75]	103,80±1,01 105 [100-106]	364±8,16 358 [348-381]	55,24±2,35 55,17 [52-58]	0,15±0,01 0,15 [0,14-0,16]	1,46±0,05 1,43 [1,32-1,58]
	Введение витамина D ₃	$M \pm m$, Me, Pr.[25–75]	114,10±2,38 115 [107-120]	390±10,4 395 [375-408]	43,82±1,81 47,37 [40-48]	0,115±0,005 0,12 [0,10-0,13]
Введение Co	$M \pm m$, Me, Pr.[25–75]	135,00±3,80 136 [128-141]	400±8,60 402 [389-414]	42,50±2,08 43,34 [37-46]	0,109±0,006 0,11 [0,11-0,12]	2,66±0,11 2,67 [2,52-2,73]
	$p_{\text{фон}}$	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Введение Co+ витамина D ₃	$M \pm m$, Me, Pr.[25–75]	118,50±2,40 119 [116-120]	392±5,90 392 [380-401]	47,42±1,92 46,69 [45-50]	0,10±0,01 0,10 [0,10-0,11]	2,27±0,08 2,27 [2,07-2,40]
	$p_{\text{фон}}$	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	p_{Co}	<0,05	---	---	---	<0,01
	$p_{\text{вит D}}$	---	---	---	<0,005	<0,005

Примечание. $M \pm m$ – среднearифметическое значение выборки, Me – медиана, Pr- [25–75] процентилю выборки, p – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей.

Параметры системной гемодинамики на фоне гиперкальциемии в условиях сочетанной интоксикации хлоридом кобальта и цинка

Условия опыта	Стат. показат.	САД (мм рт. ст.)	ЧСС (уд. в мин.)	СИ (мл/100г)	УИ (мл/100г)	УПСС (усл. ед.)
Фон	$M \pm m$, Me, Pr.[25–75]	103,80±1,01 105 [100-106]	364,00±8,16 358 [348-381]	55,24±2,35 55,17 [52-58]	0,15±0,01 0,15 [0,14-0,16]	1,46±0,05 1,43 [1,32-1,58]
Введение витамина D ₃	$M \pm m$, Me, Pr.[25–75]	114,10±2,38 115 [107-120]	390,00±10,40 395 [376-408]	43,82±1,81 47,37 [40-48]	0,12±0,01 0,12 [0,10-0,13]	2,01±0,05 1,94 [1,82-2,26]
Введение Co + Zn	$M \pm m$, Me, Pr.[25–75]	123,80±2,27 126 [121-126]	410,00±7,86 413 [401-423]	44,09±2,15 45,90 [40-48]	0,10±0,003 0,11 [0,10-0,11]	2,28±0,11 2,15 [2,11-2,44]
	$p_{\text{фон}}$	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	p_{Co}	<0,01	<0,005	----	----	<0,005
	p_{Zn}	<0,01	<0,001	----	<0,005	<0,01
Введение Co + Zn + витамина D ₃	$M \pm m$, Me, Pr.[25–75]	130,80±2,02 132 [122-126]	405,00±6,35 404 [396-414]	40,63±0,96 40,24 [40-43]	0,10±0,002 0,10 [0,10-0,11]	2,59±0,095 2,61 [2,41-2,70]
	$p_{\text{фон}}$	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	p_{Co}	----	----	----	----	----
	p_{Zn}	----	----	<0,001	<0,05	----
	$p_{\text{вит D}}$	<0,05	----	----	----	----

Примечание. $M \pm m$ – среднearифметическое значение выборки, Me – медиана, Pr- [25–75] процентиля выборки, p – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей.

конкурентом за места связывания кадмия при его поступлении в организм [12]. Кроме того, известно, что кобальт ведет к активации процесса перекисного окисления липидов, а цинк обладает антиоксидантной активностью [13].

При анализе результатов исследований в группах, где комбинированное введение двух металлов сочеталось с гиперкальциемией было установлено, что измененный кальциевый гомеостаз способствует статистически значимому повышению среднего артериального давления (табл. 3) по сравнению как с группой контроля, так и с группой изолированного введения витамина D₃ и даже с группой крыс, получавших кобальт и цинк сочетанно.

Повышение давления в этих группах сопровождалось нарастанием величины УПСС. Сочетанное введение металлов на фоне гиперкальциемии способствовало уменьшению ударного и сердечного индексов по сравнению с контрольной группой животных и с группой крыс, получавших цинк изолированно.

Анализ результатов показал, что, вероятнее всего, имеет место суммирование эффекта металлов и гиперкальциемии, так как известно, что кальций угнетает синтез оксида азота в эндотелии сосудов под влиянием различных факторов (тяжелые металлы и др. токсиканты), вследствие чего происходит нарушение вазорелаксации мышечной стенки [14].

Выводы

1. Избыточное поступление хлорида кобальта и цинка в организм вызывает артериальную гипертензию гипокинетического типа.
2. Экспериментальная гиперкальциемия оказывает некоторое протекторное влияние на развитие проявлений кобальтовой интоксикации.
3. Сочетание введения кобальта с цинком оказывает менее выраженное влияние на параметры системной гемодинамики.
4. Экспериментальная гиперкальциемия усиливает действие кобальта и цинка при их сочетанном поступлении в организм.

Литература

(п.п. 3; 4; 6; 8–12; 14 см. References)

1. Гайдуков А.Е., Балежина О.П. СамкII участвует в вызванном холином торможении секреции ацетилхолина в моторных синапсах мышцы. *Acta Naturae*. 2017; 9, №4 (35): 51–5.
2. Ахполова В.О., Брин В.Б., Цаллаева Р.Т. Влияние экспериментальной гипо- и гиперкальциемии на содержание кальция, свин-

- ца и цинка в бедренных костях крыс с кратковременной свинцовой и цинковой интоксикацией. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016; 11(3): 370-3.
5. Шейбак В.М., Горещкая М.В., Павлюковец А.Ю. Биологическая роль цинка при алкогольном и вирусном поражении печени (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии*. 2013; 2(36): 14-20.
 7. Мирошникова Е.П., Аринжанов А.Е., Глушенко Н.Н., и др. Обмен химических элементов в организме карпа при использовании наночастиц кобальта и железа в корме. *Вестник ОГУ*. 2012; 6(142): 170-5.
 13. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К. Современные подходы при анализе окислительного стресса, или как измерить неизмеримое. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016; Т. 1, №3-2(109): 174-80.
- References**
1. Gaydukov A.E., Balezina O.P. CamkII is involved in choline caused by the inhibition of secretion of acetylcholine at motor synapses of the mouse. *Acta Naturae*. 2017; 9(4 (35)): 51–5. (In Russian)
 2. Akhpolova V.O., Brin V.B., Tsallaeva R.T. Effect of experimental Hypo- and hypercalcemia on calcium, lead and zinc content in the thighs of rats with short-term lead and zinc intoxication. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2016; 11(3): 370-3. (In Russian)
 3. Eichhorn A., Lochner S., Belz G.G. Vitamin D for prevention of diseases? *Dtsch. Med. Wochenschr*. 2012; 137(17): 906-12.
 4. Jiang T.L., Wang C., Zhang T.T., et al. Protective effects of zinc-bearing clinoptilolite on broilers challenged with *Salmonella pullorum*. *Poultry Science*. 2012; 91(8): 1838–45.
 5. Sheybak V.M., Goretskaya M.V., Pavlyukovets A.Yu. Biological role of zinc in alcoholic and viral liver lesions. *Problemy zdorovya i ekologii*. 2013; 2(36): 14-20. (In Russian)
 6. Bresson C., Darolles C., Carmona A., et al. Cobalt chloride speciation, mechanisms of cytotoxicity on human pulmonary cells, and synergistic toxicity with. *Metallomics*. 2013; 5(2): 133-43.
 7. Miroshnikova E.P., Arinzhanov A.E., Glushchenko N.N., et al. Exchange of chemical elements in carp using cobalt and iron nanoparticles in feed. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2012; 6(142): 170-5. (In Russian)
 8. Tuncay E., Turan B. Intracellular Zn²⁺ increase in cardiomyocytes induces both electrical and mechanical dysfunction in heart via endogenous generation of reactive nitrogen species. *Biol. Trace Element Res*. 169(2): 294–302.
 9. Suresh K. Prediction of metal Ion binding sites in proteins from amino acid sequences by using simplified amino acid alphabets and random forest model. *Genomics & Informatics*. 2017; 15(4): 162–9.
 10. Miao X., Wang Y., Sun J., et al. Zinc protects against diabetes-induced pathogenic changes in the aorta: roles of metallothionein and nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2. *Cardiovascular diabetology*. 2013; 12(54). doi:10.1186 1475-2840-12-54.
 11. Tunçdemir M., Ertürküner S., Özçelik D. Investigation of lipid peroxidation and antiapoptotic effects of zinc against liver damage in diabetic rats. *Human & Experimental Toxicology*. 2017; 36(8): 813–22.
 12. Moussa S.A., Alaamer A., Abdelhalim M.A. The influence of zinc on the blood serum of cadmium-treated rats through the rheological properties. *Gen. Physiol. Biophys*. 2016; 35(1): 71-5.
 13. Mentshchikova E.B., Zenkov N.K. Modern approaches in the analysis of oxidative stress, or how to measure the immeasurable. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016; 1(3-2 (109)): 174-80. (In Russian).
 14. Oyagbemi A.A., Omobowale T.O., Awoyomi O.V. et al. Cobalt chloride toxicity elicited hypertension and cardiac complication via induction of oxidative stress and upregulation of COX-2/Bax signaling pathway. *Human & Experimental Toxicology*. 2019; 38 (5): 519-32.

Сведения об авторах:

Брин Вадим Борисович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России; зав. отделом физиологии и патологии висцеральных систем ИБМИ ВНЦ РАН, e-mail: vbbrin@yandex.ru;

Кабисов Олег Тасолтанович, канд. мед. наук, науч. сотр., ФГБНУ «Институт биомедицинских исследований» ВНЦ РАН;

Оганесян Давид Хачатурович, мл. науч. сотр., ФГБНУ «Институт биомедицинских исследований» ВНЦ РАН; ассистент каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России, e-mail: datosever@mail.ru