

Митциев А.К.

Роль активации процессов липопероксидации в механизмах развития патологии сердечно-сосудистой системы при действии тяжелых металлов в эксперименте

ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
362019, Республика Северная Осетия Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40

Основными антропогенными загрязнителями атмосферного воздуха являются тяжелые металлы, отнесенные Всемирной организацией здравоохранения к токсическим веществам 1 класса опасности. Проникая в организм различными путями, металлы оказывают мощное токсическое влияние на все системы организма, однако одной из наиболее уязвимых, ввиду ряда причин, является сердечно-сосудистая система. Известно множество механизмов патогенного влияния ксенобиотиков, приводящих к развитию нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы, однако наше внимание привлекла способность металлов реализовывать свое негативное действие посредством активации процессов свободно радикального окисления. Для подтверждения данного предположения необходимо было провести экспериментальное изучение влияния антиоксидантов в условиях длительного действия тяжелых металлов. В качестве антиоксидантного средства применялся мелатонин. Исследование состояния системной гемодинамики заключалось в определении среднего артериального давления, удельного периферического сосудистого сопротивления, ударного индекса и сердечного индекса. Интенсивность процессов свободно радикального окисления оценивалась по концентрации гидроперекисей и малонового диальдегида в крови животных. Результаты экспериментальных исследований позволили установить, что длительное поступление в организм тяжелых металлов (кобальта, кадмия и ртути) приводит к развитию выраженных гемодинамических нарушений, сочетающихся с резким ростом уровня продуктов перекисного окисления липидов в крови. Мелатонин в условиях интоксикации тяжелыми металлами достоверно снижает гипертензивный эффект тяжелых металлов на системную гемодинамику, что в совокупности со снижением интенсивности процессов перекисного окисления липидов позволяет считать активацию процессов липопероксидации одним из основных патогенетических факторов развития гемодинамических расстройств в условиях отравления тяжелыми металлами.

Ключевые слова: тяжелые металлы; сердечно-сосудистая система; перекисное окисление липидов; мелатонин

Mitsiev A.K.

State educational institution of higher professional education «North Ossetian State medical academy» of the Ministry of health of the Russian Federation,
362019, Republic of North Ossetia — Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaja street, 40

The main anthropogenic air pollutants are heavy metals, World Health Organization related to toxic substances hazard class 1. Penetrating into the body in different ways, metals have a strong toxic effect on all body systems, but one of the most vulnerable, due to a number of reasons, is the cardiovascular system. There are many mechanisms of pathogenic influence of xenobiotics, leading to the development of disorders of the cardiovascular system, but our attention was attracted by the ability of metals to realize their negative effects through the activation of free radical. To confirm this assumption, it was necessary to conduct a pilot study of the effect of antioxidants in long-term effect of heavy metals. As an antioxidant agent used melatonin. Investigation of the state of systemic hemodynamics is to determine the mean arterial pressure, specific peripheral vascular resistance, stroke index and cardiac index. The intensity of free radical concentration was estimated by malondialdehyde and hydroperoxides in the blood of animals. The results of experimental studies revealed that prolonged intake of heavy metals (cobalt, cadmium and mercury) leads to the development of marked hemodynamic disturbances, combined with a sharp increase in the level of lipid peroxidation products in the blood. Melatonin under intoxication by heavy metals significantly reduced hypertensive effect of heavy metals on systemic hemodynamics, which together with a reduction of lipid peroxidation processes allows us to consider the activation of lipid peroxidation one of the major pathogenic factor in the development of hemodynamic disorders in conditions of heavy metal poisoning.

Key words: heavy metals; cardiovascular system; lipid peroxidation; melatonin

Для корреспонденции: Митциев Астан Керменович, к.м.н., ст. преподаватель кафедры нормальной физиологии,
e-mail: digur1985@mail.ru

Загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами носит нарастающий характер и обусловлено активной деятельностью человека. Тяжелые металлы являются высокотоксичными веществами, обладающими политропным действием [1]. Патофизиологический механизм деструктивного действия ксенобиотиков как политоксических ядов, лежит в их способности снижать активность ферментов, путем ингибирования в их структурах карбоксильных и сульфгидрильных групп [2]. Патогенное влияние тяжелых металлов на сердечно-сосудистую систему реализуется различными путями, однако все они направлены на повышение артериального давления, формирование структурных изменений в миокарде и эндотелии сосудистого русла [3]. Активация процессов перекисного окисления липидов, приводящая к накоплению продуктов липопероксидации в цитоплазме клеток, является одним из наиболее частых способов реализации деструктивного влияния ксенобиотиков на организм [4]. Вследствие этого, необходимым является изучение роли процессов свободно радикального окисления в формировании функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы.

В качестве антиоксидантного средства в условиях экспериментального отравления тяжелыми металлами, применялся синтетический аналог гормона эпифиза — «Мелаксен» фирмы Unipharm-USA. Общеизвестно, что мелатонин является одним из самых мощных естественных антиоксидантов [5], и его возможная способность профилактировать функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы в условиях интоксикации тяжелыми металлами позволит считать формирование окислительного стресса ведущим патогенетическим фактором развития гемодинамических нарушений в системе кровообращения.

Таким образом, *целью настоящей работы* было исследование возможной взаимосвязи между развитием функциональных нарушений системной гемодинамики и активацией процессов липопероксидации.

Методика

Работа выполнена на 105 крысах-самцах линии Вистар, массой 200—300 г. При проведении экспериментальных исследований руководствовались Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ №267 от 19.06.2003 г.), «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и статьей 11-й Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964).

Исследования проводились в 7 группах животных: 1-я группа — интактные животные, с подкожным введением фиксированного объема физиологического

раствора; 2-я группа — животные с подкожным введением хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг, в течение 30 дней; 3-я группа — животные с подкожным введением хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг, и интрагастральным введением мелаксена в дозе 10 мг/кг; 4-я группа — животные с подкожным введением сульфата кадмия в дозе 0,1 мг/кг, в течение 30 дней; 5-я группа — животные с подкожным введением сульфата кадмия в дозе 0,1 мг/кг и интрагастральным введением мелаксена в дозе 10 мг/кг; 6-я группа — животные с подкожным введением хлорида ртути в дозе 0,5 мг/кг, в течение 30 дней; 7-я группа — животные с подкожным введением хлорида ртути в дозе 0,5 мг/кг и интрагастральным введением мелаксена в дозе 10 мг/кг;

По завершении сроков введения тяжелых металлов в условиях острого эксперимента определяли гемодинамические показатели, животные находились под тиопенталовым наркозом. Определялись следующие показатели: артериальное давление — инвазивно, путем введения в бедренную артерию пластикового катетера, заполненного 10% раствором гепарина и подключенного к электроманометру «ДДА» (Россия). Показания регистрировались с помощью монитора МХ-04 (Россия), распечатка данных велась на принтере Epson — 1050 (США). Рассчитывалось среднее артериальное давление (САД) по формуле $САД = ДД + 1/3ПД$, где ДД — диастолическое давление, ПД — пульсовое давление. Для измерения минутного объема крови через левую общую сонную артерию в дугу аорты вводился термистор МТ-54М (Россия). Физиологический раствор фиксируемой температуры объемом 0,2 мл вводился в правое предсердие через катетеризируемую правую яремную вену. Кривые термодилуции регистрировались на самописце ЭПП-5 (Россия). По специальным формулам [6] рассчитывались сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ) и удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС).

Для оценки уровня интенсивности процессов свободно радикального окисления определяли: концентрацию малонового диальдегида в эритроцитах животных спектрофотометрическим способом (РV1251С) (ЗАО Solar, Минск, Беларусь), основанном на способности малонового диальдегида взаимодействовать с тиобарбитуровой кислотой, и концентрацию гидроперекисей в плазме крови способом, основанном на ультрафиолетовом поглощении липидов экстрактов крови с помощью спектрофотометрического набора «ТБК-АГАТ (Биоконт)» «Агат-Мед» (Москва). Полученные результаты экспериментальных исследований статистически обработаны с применением критерия «t» Стьюдента методом вариационного анализа, с помощью программы Prizma 4.0.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов биохимических исследований, позволил установить, что длительное введение кобальта в организм экспериментальных животных приводило к развитию окислительного напряжения, характеризовавшегося увеличением содержания малонового диальдегида в эритроцитах и уровня гидроперекисей в плазме крови крыс, относительно фоновых значений (табл. 1). Активация свободно радикальных процессов в условиях кобальтовой интоксикации сочеталась с падением насосной функции сердца и с увеличением среднего артериального давления у животных, основной причиной повышения которого явился рост удельного периферического сосудистого сопротивления, относительно значений интактного контроля (табл. 2). В условиях патогенного действия кобальта мелатонин в полной мере реализовывал свое антиоксидантное действие, снижая интенсивность образования продуктов перекисного окисления липидов — малонового диальдегида и гидроперекисей в крови животных, по сравнению с показателями группы животных получавших только ксенобиотик (табл. 1). С одновременным снижением интенсивности процессов липопероксидации мелатонин в условиях кобальтовой интоксикации также способствовал уменьшению повышенного среднего артериального давления, благодаря снижению общего периферического сосудистого сопротивления, вызывал тенден-

цию к повышению ударного, и как следствие, сердечного индексов, относительно значений группы животных с изолированным введением металла (табл. 2).

Подкожное введение кадмия экспериментальным животным приводило к увеличению интенсивности процессов перекисного окисления липидов, о чем свидетельствовало увеличение концентраций гидроперекисей в плазме крови и малонового диальдегида в эритроцитах животных, относительно значений интактного контроля (табл. 1). На фоне активации свободно радикальных процессов также выявлялись гемодинамические эффекты длительного введения кадмия, характеризовавшиеся увеличением среднего артериального давления, несмотря на одновременное снижение насосной функции сердца, по сравнению с показателями фоновой группы. Развившаяся артериальная гипертензия в условиях кадмиевого отравления была следствием увеличения удельного периферического сосудистого сопротивления (табл. 2). Введение мелатонина на фоне длительного поступления в организм кадмия способствовало снижению окислительного напряжения в организме животных, что подтверждалось уменьшением концентраций малонового диальдегида в эритроцитах и гидроперекисей в плазме крови крыс, относительно значений животных получавших только кадмий (табл. 1). Антиоксидантное влияние мелатонина в условиях кадмиевого отравления сочеталось с профилактикой гемодинамических

Таблица 1

Влияние тяжелых металлов на концентрацию малонового диальдегида и гидроперекисей в плазме крови у крыс (M ± m)

Условия опыта	Статистический показатель	Малоновый диальдегид (мкмоль/л)	Гидроперекиси (мкмоль/л)
I	II	III	IV
Фон	M ± m	70,97 ± 1,769	2,16 ± 0,15
CoCl ₂ п/к	M ± m	93,82 ± 1,324	4,83 ± 0,127
	p	*	*
CoCl ₂ п/к + Мелатонин в/ж	M ± m	84,64 ± 1,164	3,39 ± 0,118
	p	* ^ ^	* ^
CdSO ₄ п/к	M ± m	87,16 ± 1,307	3,82 ± 0,147
	p	*	*
CdSO ₄ п/к + Мелатонин в/ж	M ± m	79,31 ± 1,482	2,89 ± 0,152
	p	** #	** #
HgCl ₂ п/к	M ± m	89,63 ± 1,805	3,65 ± 0,156
	p	*	*
HgCl ₂ п/к + Мелаксен в/ж	M ± m	81,33 ± 1,615	2,84 ± 0,169
	p	* ++	* ++

Примечание. * — достоверное (p ≤ 0,001) изменение по сравнению с фоном; ** — достоверное (p ≤ 0,05) изменение по сравнению с фоном; ^ — достоверное (p ≤ 0,001) изменение относительно подкожного введения CoCl₂; ^ ^ — достоверное (p ≤ 0,05) изменение относительно подкожного введения CoCl₂; # — достоверное (p ≤ 0,001) изменение относительно подкожного введения CdSO₄; ++ — достоверное (p ≤ 0,05) изменение относительно подкожного введения HgCl₂.

эффектов ксенобиотика: происходило снижение повышенного среднего артериального давления из-за уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления, отмечалось и заметное восстановление сердечного индекса, по сравнению с показателями животных получавших только кадмий (табл. 2).

Ртуть в условиях длительного поступления в организм экспериментальных животных, оказывала выраженный прооксидантный эффект, подтверждавшийся увеличением содержания основных продуктов перекисного окисления липидов в крови крыс, относительно фоновых значений (табл. 1). Активация процессов липопероксидации в условиях сулемовой интоксикации, сочеталась с развитием гемодинамических нарушений, проявлявшихся приростом среднего артериального давления, несмотря на синхронное снижение насосной функции сердца (табл. 2).

Гипертензивная реакция сердечно-сосудистой системы в условиях сулемовой интоксикации развивалась вследствие роста удельного периферического сосудистого сопротивления (табл. 2). Мелатонин, как и в случае с другими ксенобиотиками, оказывал выраженное антиоксидантное действие в условиях ртутного отравления, что подтверждалось снижением в крови концентраций гидроперекисей и малонового диальдегида, относительно значений группы животных получавших только ртуть (табл. 1). Наряду с антиоксидантным действием в условиях сулемовой интоксикации, мелатонин оказывал гипотензивное влияние в условиях артериальной гипертензии, вызванной

длительным введением ртути в организм крыс, что подтверждалось достоверно значимым снижением среднего артериального давления, по сравнению с показателями группы животных получавших только ксенобиотик (табл. 2).

Таким образом, полученные результаты исследования, подтверждают прооксидантную активность тяжелых металлов и доказывают, что ксенобиотики в условиях длительного поступления в организм являются патогенетическими факторами развития оксидативного стресса. В свою очередь, накопление продуктов перекисного окисления липидов в клеточном аппарате организма, оказывает патогенное влияние на функциональное состояние внутренних органов, в частности вызывает развитие гемодинамических нарушений. Обладая выраженным антиоксидантным действием, мелатонин в условиях отравления тяжелыми металлами приводит к снижению интенсивности процессов свободно радикального окисления, а способность мелатонина профилактировать гемодинамические изменения сердечно-сосудистой системы в условиях отравления ксенобиотиками, позволяет считать активацию процессов липопероксидации одним из механизмов развития патологии системного кровообращения при действии тяжелых металлов.

Выводы

Длительное введение в организм животных кобальта, кадмия и ртути приводит к развитию окислительного напряжения, характеризующегося увеличе-

Таблица 2

Влияние тяжелых металлов на основные гемодинамические показатели у крыс (M ± m)

Условия опыта	Статистический показатель	Среднее артериальное давление	Удельное периферическое сосудистое сопротивление	Сердечный индекс	Ударный индекс
Фон	M ± m	111,4 ± 2,6	1,710 ± 0,079	53,25 ± 2,4	0,137 ± 0,005
CoCl ₂ п/к	M ± m	129,6 ± 2,9	2,187 ± 0,086	45,65 ± 1,93	0,117 ± 0,009
	p	*	*	**	—
CoCl ₂ п/к + Мелатонин в/ж	M ± m	121,3 ± 2,4	1,984 ± 0,087	49,32 ± 2,15	0,123 ± 0,008
	p	** ^	** ^	—	—
CdSO ₄ в/ж	M ± m	124,6 ± 2,7	2,619 ± 0,108	39,52 ± 2,2	0,092 ± 0,008
	p	**	*	*	*
CdSO ₄ в/ж + Мелатонин в/ж	M ± m	117,8 ± 2,4	2,143 ± 0,099	46,71 ± 2,1	0,118 ± 0,007
	p	** #	** #	** #	** #
HgCl ₂ в/ж	M ± m	125,4 ± 2,3	2,694 ± 0,117	36,53 ± 2,1	0,090 ± ,008
	p	*	*	*	*
HgCl ₂ в/ж + Мелаксен в/ж	M ± m	118,7 ± 2,5	2,195 ± 0,096	44,72 ± 2,8	0,114 ± ,007
	p	** +	* +	** +	** +

Примечание. * — достоверное (p ≤ 0,001) изменение по сравнению с фоном; ** — достоверное (p ≤ 0,05) изменение по сравнению с фоном; ^ — достоверное (p ≤ 0,05) изменение относительно подкожного введения CoCl₂; # — достоверное (p ≤ 0,05) изменение относительно подкожного введения CdSO₄; + — достоверное (p ≤ 0,05) изменение относительно подкожного введения HgCl₂.

нием содержания в крови продуктов перекисного окисления липидов. Проокислительное действие ксенобиотиков сочетается с развитием выраженных гемодинамических сдвигов системного кровообращения. Мелатонин посредством оказываемого антиоксидантного действия способствует снижению не только проокислительного действия ксенобиотиков, но и уменьшает выраженность сердечно-сосудистых эффектов тяжелых металлов в эксперименте.

Список литературы

1. Navaneethan D. Rasool M.K. An experimental study to investigate the impact of p-coumaric acid, a common dietary polyphenol, on cadmium chloride-induced renal toxicity. *Food and Function*. 2014; 5 (10): 2438-45.
2. Гутникова, А.Р., Махмудов К.О., Саидханов Б.А. О Мембранотропном действии солей тяжелых металлов и основных путях его коррекции. *Токсикол. вестник*. 2009; 3: 21-7
3. Angeli J.K. Cruz Pereira C.A. et al. Cadmium exposure induces vascular injury due to endothelial oxidative stress: the role of local angiotensin II and COX-2. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013; 65: 838-48.
4. Jia Q. Ha X., et al. Oxidative stress: a possible mechanism for lead-induced apoptosis and nephrotoxicity. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2012; 22 (9): 705-10.
5. Лилица Г.А., Заславская Р.М., Калинина Е.В. Эффективность метаболических препаратов в комплексном лечении пожилых больных постинфарктным кар-

диосклерозом и недостаточностью кровообращения. *Клин. медицина*. 2005; 3: 54-7.

6. Брин В.Б., Зонис Б.Я. *Физиология системного кровообращения*: Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского университета; 1984.

Поступила

References

1. Navaneethan D. Rasool M.K. An experimental study to investigate the impact of p-coumaric acid, a common dietary polyphenol, on cadmium chloride-induced renal toxicity. *Food and Function*. 2014; 5 (10): 2438-45.
2. Gutnikova, A.R., Mahmudov K.O., Saidhanov B.A. O Membranotropnom dejstvii solej tzhazhelyh metallov i osnovnyh putjah ego korrekcii. *Toksikol. vestnik*. 2009; 3: 21-7.
3. Angeli J.K., Cruz Pereira C.A. et al. Cadmium exposure induces vascular injury due to endothelial oxidative stress: the role of local angiotensin II and COX-2. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013; 65: 838-48.
4. Jia Q. Ha X., et al. Oxidative stress: a possible mechanism for lead-induced apoptosis and nephrotoxicity. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2012; 22 (9): 705-10.
5. Lilica G.A., Zaslavskaja R.M., Kalinina E.V. Jeffektivnost' metabolicheskikh preparatov v kompleksnom lechenii pozhilyh bol'nyh postinfarktym kardiosklerozom i nedostatochnost'ju krovoobrashhenija. *Klin. meditsina*. 2005; 3: 54-7.
6. Brin V.B., Zonis B.Ja. *Fiziologija sistemnogo krovoobrashhenija*: Rostov-na-Donu: Izdatel'stvo Rostovskogo universiteta; 1984.

Received