

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ МЕЛАКСЕНОМ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
У КРЫС**

В.Б. БРИН^{*,**}, К.Г. МИТЦИЕВ^{**}, А.К. МИТЦИЕВ^{*,**}, О.Т. КАБИСОВ^{**}, Э.М. ГАГЛОЕВА^{*}

^{*} *ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России, ул. Пушкинская, 40, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362019,
e-mail: vbbrin@yandex.ru*

^{**} *Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН,
ул. Пушкинская, 40, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362019, e-mail: vbbrin@yandex.ru*

Аннотация. Свинец в условиях длительного поступления в организм экспериментальных животных приводит к развитию выраженной артериальной гипертензии, развивающейся вследствие значительного роста общего периферического сосудистого сопротивления, обусловленного развитием измененной α_1 -адренореактивности сердечно-сосудистой системы и реактивности ренин-ангиотензиновой системы. При этом отмечается снижение насосной функции сердца, проявляющееся уменьшением как ударного, так и сердечного индексов. Применение мелаксена в условиях длительного свинцового отравления оказывает достоверно значимый лечебный эффект, что характеризуется снижением выраженности артериальной гипертензии, восстановлением насосной функции сердца и снижением удельного периферического сосудистого сопротивления. Лечебное применение мелаксена в условиях свинцового отравления способствует снижению концентрации ксенобиотика в костной ткани, что в свою очередь приводит к уменьшению уровня ионизированного кальция в плазме крови, относительно показателей группы животных получавших только ксенобиотик. Ослабление выраженности гемотоксического эффекта свинца в условиях его длительного поступления в организм животных подтверждается снижением концентрации калия в плазме крови животных, получавших мелаксен в лечебных целях, помимо данного эффекты мелаксен в условиях лечебного применения при отравлении свинцом способствует восстановлению концентрации белка и натрия в плазме крови животных, относительно показателей группы крыс получавших только ксенобиотик.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, ацетат свинца, кальций, мелаксен.

EXPERIMENTAL THERAPY OF MELAXEN LEAD INTOXICATION IN RATS

V.B. BRIN^{*,**}, K.G. MITTSIEV^{**}, A.K. MITTSIEV^{*,**}, O.T. KABISOV^{**}, E.M. GAGLOEVA^{*}

^{*} *Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "North Ossetian State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation*

st. Pushkinskaya, 40, Vladikavkaz, 362019, North Ossetia-Alania, Russia, e-mail: vbbrin@yandex.ru

^{**} *Institute of Biomedical Investigation of Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences, st. Pushkinskaya, 40, Vladikavkaz, 362019, North Ossetia-Alania, Russia, e-mail: vbbrin@yandex.ru*

Abstract: Lead in conditions of prolonged intake of experimental animals into the body leads to the development of severe arterial hypertension, which develops as a result of a significant increase in total peripheral vascular resistance caused by the development of changes in the α_1 -adrenoreactivity of the cardiovascular system and the reactivity of the renin-angiotensin system. At the same time there is a decrease in the pumping function of the heart, which is manifested by a decrease in both the stroke and cardiac volume indices. The use of melaxen in conditions of prolonged lead poisoning has a significant therapeutic effect, which is characterized by a decrease in the severity of arterial hypertension, restoration of pumping function of the heart, and a decrease in the specific peripheral vascular resistance. The therapeutic use of melaxen in conditions of lead poisoning helps to reduce the concentration of xenobiotic in the bone tissue, which in turn leads to a decrease in the level of ionized calcium in the blood plasma, relative to the indices of the group of animals receiving xenobiotic alone. The weakening of the expression of the hemotoxic effect of lead in conditions of its prolonged intake into the organism of animals is confirmed by a decrease in the concentration of potassium in the blood plasma of animals receiving melaxen for therapeutic purposes. In addition to this, the effect of melaxen in the conditions of therapeutic use in lead poisoning helps restore the concentration of protein and sodium in the blood plasma of animals, relative to the indices of a group of rats treated with xenobiotic alone.

Key words: cardiovascular system, lead acetate, calcium, melaxen.

Свинец является токсичным металлом и загрязнителем окружающей среды, приводящим при поступлении в организм к развитию артериальной гипертензии. Патологическое влияние свинца на орга-

низм человека зависит от его концентрации в крови и продолжительности воздействия [5]. Установлено, что индуцированная свинцом артериальная гипертензия развивается вследствие увеличения активности симпатической нервной системы, активации процессов липопероксидации с одновременным снижением барорефлекторной чувствительности [4]. Однако сердечно-сосудистые эффекты свинца не ограничиваются изменением только артериального давления. Известно, что свинец в условиях длительного поступления в организм приводит к снижению инотропной активности миокарда и повышению активности ангиотензинпревращающего фермента.

Поступающий в организм свинец является катализатором процессов микроэлементного обмена. Известно, что основным местом депонирования ионов свинца является костная ткань, чем объясняется развитие патологического процесса в костях [3] с нарушением кальциевого обмена. Ранее нами было показано [2], что профилактическое применение *мелаксена*, ингибирующего процессы перекисного окисления липидов, оказывает протективный эффект при моделировании свинцовой интоксикации, однако сведений о лечебном действии мелаксена в доступной литературе мы не встретили.

Цель исследования – экспериментальное изучение возможного лечебного эффекта мелаксена в условиях длительного отравления свинцом.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на 45 крысах-самцах линии *Wistar*. При проведении экспериментов руководствовались статьей 11-й Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964), «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 267). Крысы в течение эксперимента находились на стандартном пищевом рационе, имели свободный доступ к пище и воде в течение суток.

Модель хронической свинцовой интоксикации создавалась путём внутривенного введения раствора ацетата свинца в дозировке 40 мг/кг (в пересчёте на металл) в течение 30 дней, ежедневно, 1 раз в сутки.

Исследования проводились в 3 группах животных: 1-я группа – интактные животные с внутривенным введением фиксированного объема физиологического раствора (контроль); 2-я группа – животные с внутривенным введением ацетата свинца; 3-я группа – животные с интрагастральным введением препарата «*Мелаксен*», в дозе 30 мг/кг после 30-ти дневного внутривенного введения ацетата свинца. Определение гемодинамических показателей проводилось в остром эксперименте под тиопенталовым наркозом. Определялись следующие гемодинамические показатели: артериальное давление – путем введения в бедренную артерию пластикового катетера, заполненного 10% раствором гепарина и подключенного к электроманометру «ДДА» (Россия). В ходе эксперимента животным с целью изучения реактивности сердечно-сосудистой системы в бедренную вену вводились ингибитор *ангиотензинпревращающего фермента* (АПФ) каптоприл в дозе 30 мг/кг и α_1 -адреноблокатор доксазозин в дозе 20 мг/кг. Показания регистрировались с помощью монитора МХ-04 (Россия), распечатка данных велась на принтере «Epson-1050» (США). Рассчитывались *среднее артериальное давление* (САД) по формуле САД = ДД + 1/3 ПД, где ДД – диастолическое давление, ПД – пульсовое давление. Для определения 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 [1] рассчитывались *сердечный индекс* (СИ), *ударный индекс* (УИ) и *удельное периферическое сосудистое сопротивление* (УПСС).

В моче и плазме крови экспериментальных животных определяли содержание креатинина, общего белка и общего кальция спектрофотометрически («*Solar-300*», Беларусь) с использованием диагностических наборов «Агат-Мед», Россия. В плазме крови определяли уровень ионизированного кальция методом прямой потенциометрии на ионоселективном анализаторе «Кверти-Мед», Россия. Для определения содержания свинца и кальция в костной ткани проводилась минерализация бедренных костей по ГОСТ 26929 и приготовление испытуемого раствора по ГОСТ 30178-96. В полученном растворе кальций определяли после предварительного разведения на спектрофотометре «*SOLAR-300*», Беларусь; содержание свинца определяли на атомно-абсорбционном спектрофотометре «Квант-АФА». Полученные результаты экспериментальных исследований статистически обработаны, учитывая количество выборок и нормальное распределение рядов сравнения, установленное с помощью критерия Шапиро-Уилка ($W_{\phi} >> W_m$), параметрическим методом сравнения средних величин по *t*-критерию Стьюдента, с использованием программы *Prizma 4.0*.

Результаты и их обсуждение. Результаты экспериментальных исследований позволили установить, что длительное поступление свинца в организм крыс явилось причиной формирования выраженной артериальной гипертензии, развившейся вследствие увеличения сосудистого сопротивления, по сравнению с аналогичными показателями интактного контроля. Наряду с описанными выше изменениями системной гемодинамики, свинец в условиях длительного отравления приводил к формированию выраженных изменений в насосной функции сердца, характеризовавшихся снижением ударного и сердечного

индексов, относительно значений интактной группы животных (рис. 1). Изучение показателей реактивности сердечно-сосудистой системы в условиях длительного введения ацетата свинца позволило установить, что спустя 1 минуту после парентерального введения α_1 -адреноблокатора доксазозина в дозировке 20 мг/кг изменения системной гемодинамики характеризовалась снижением САД относительно исходных значений в группе животных с внутрижелудочным введением ацетата свинца. Данная реакция была следствием снижения сосудистого сопротивления. Следует отметить, что величина снижения САД в группе животных с экспериментальной интоксикацией, спустя 1 минуту после введения доксазозина была более значимой в сравнении с показателями интактного контроля. Через 60 минут после внутривенного введения доксазозина животным, получавшим ацетат свинца, эффекты α_1 -адреноблокатора становились менее выраженными, что характеризовалось приростом САД относительно значений 1 минуты у той же группы животных, таким образом, отмечалось некоторое восстановление значения САД, что было связано с реакцией меньшего снижения УПСС. Следует отметить, что величина снижения САД в группе животных получавших ацетат свинца была более выраженной, чем у контрольной группы животных относительно исходных значений. Таким образом, исходя из вышеизложенного, следует, что более значимая реакция снижения САД и УПСС спустя 1 минуту после введения доксазозина животным, получавшим изолированное введение свинца позволяет считать повышенной α_1 -адренореактивность сердечно-сосудистой системы в условиях свинцовой интоксикации. Необходимо отметить, что меньшая интенсивность восстановления САД спустя 60 минут после введения доксазозина относительно 1 минуты введения α_1 -адреноблокатора, позволяет считать сниженной компенсаторную активность сердечно-сосудистой системы к восстановлению исходного значения САД в условиях экспериментальной свинцовой интоксикации относительно контроля (табл.). Изучение реактивности сердечно-сосудистой системы в условиях внутрижелудочного введения ацетата свинца позволило установить, что спустя 1 минуту после внутривенного введения ингибитора АПФ – каптоприла в дозировке 30 мг/кг системная гемодинамика характеризовалась снижением САД относительно исходных значений, что было следствием снижения УПСС. Следует отметить, что степень снижения САД в группе животных получавших свинец, спустя 1 минуту после введения каптоприла была менее интенсивной, чем у интактной группы животных. Через 60 минут после внутривенного введения животным 2 группы каптоприла, отмечалось менее значимое снижение САД относительно значений 1 минуты у той же группы животных, отмечался некоторый рост САД, что было обусловлено меньшим снижением УПСС. Следует отметить, что степень снижения САД в группе животных получавших ацетат свинца была менее значимой, чем у контрольной группы животных, относительно исходных значений. Таким образом, исходя из вышеизложенного, следует, что менее значимая выраженность реакций снижения САД и УПСС после введения ингибитора АПФ животным, позволяет считать сниженной активность ренин-ангиотензиновой системы в условиях длительной свинцовой интоксикации (табл.).

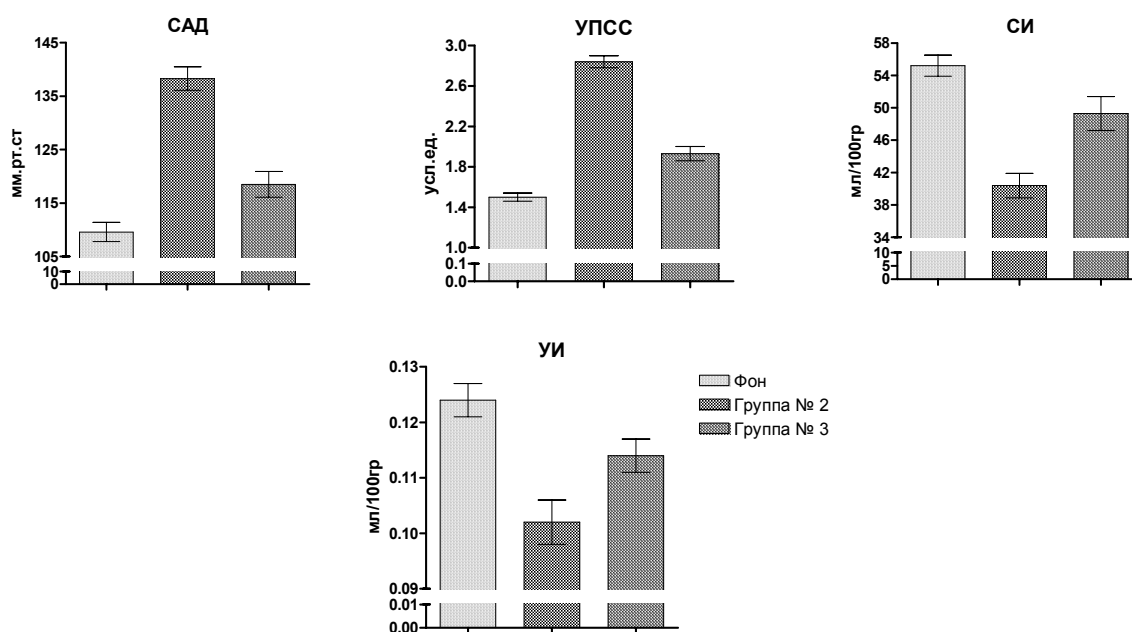


Рис. 1. Показатели системной гемодинамики

Экспериментальное изучение показателей системной гемодинамики у крыс в условиях хронической интоксикации ацетатом свинца на фоне лечебного применения мелаксена позволило установить наличие выраженного гипотензивного эффекта, что явилось следствием снижения удельного периферического сосудистого сопротивления по сравнению с показателями группы животных, получавших изолированное введение свинца (рис. 1). Лечебный эффект мелаксена в условиях длительного отравления свинцом подтверждался достоверным ростом как ударного, так и сердечного индексов, относительно значений группы животных № 2 (рис. 1). Определение α_1 -адренореактивности сердечно-сосудистой системы позволило установить, что спустя 1 минуту после введения доксазозина отмечалось снижение САД относительно исходных значений, данная реакция была следствием уменьшения УПСС. Через 60 минут после внутривенного введения доксазозина отмечалась тенденция к восстановлению САД относительно показателей 1-й минуты, что было обусловлено ростом УПСС (табл.). Определение реактивности ренин-ангиотензиновой системы у экспериментальных животных получавших мелаксен в лечебных целях на фоне длительной свинцовой интоксикации выявило наличие практически идентичных изменений системной гемодинамики, относительно значений интактного контроля. Необходимо указать, что отмечалось снижение способности сердечно-сосудистой системы к восстановлению исходных значений, что свидетельствует о снижении компенсаторных возможностей системы кровообращения (табл.).

Таблица

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

| Условия опыта | САД (каптоприл) | | УПСС (каптоприл) | | САД (доксазозин) | | УПСС (доксазозин) | |
|---------------|-----------------|---------|------------------|---------|------------------|---------|-------------------|---------|
| | 1 мин. | 60 мин. | 1 мин. | 60 мин. | 1 мин. | 60 мин. | 1 мин. | 60 мин. |
| Фон | - 40,1% | - 24,8% | -46,7% | -25,6% | -41,1% | -12,8% | -43,4% | -11,2% |
| Группа №2 | - 32,5% | - 30,4% | -36,1% | -33,4% | -50,2% | -44,6% | -58,7% | -45,8% |
| Группа №3 | - 42,7% | - 29,5% | - 48,3% | -29,7% | - 44,3% | -24,2% | -52,4% | -25,1% |

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

Таким образом, свинец в условиях длительного поступления в организм приводит к развитию артериальной гипертензии, развивающейся вследствие роста общего периферического сосудистого сопротивления, обусловленного развитием изменений α_1 -адренореактивности сердечно-сосудистой системы и реактивности ренин-ангиотензиновой системы. При этом отмечается снижение насосной функции сердца. Применение мелаксена в условиях свинцовой интоксикации оказывает достоверно значимый лечебный эффект, что характеризуется снижением выраженности артериальной гипертензии.

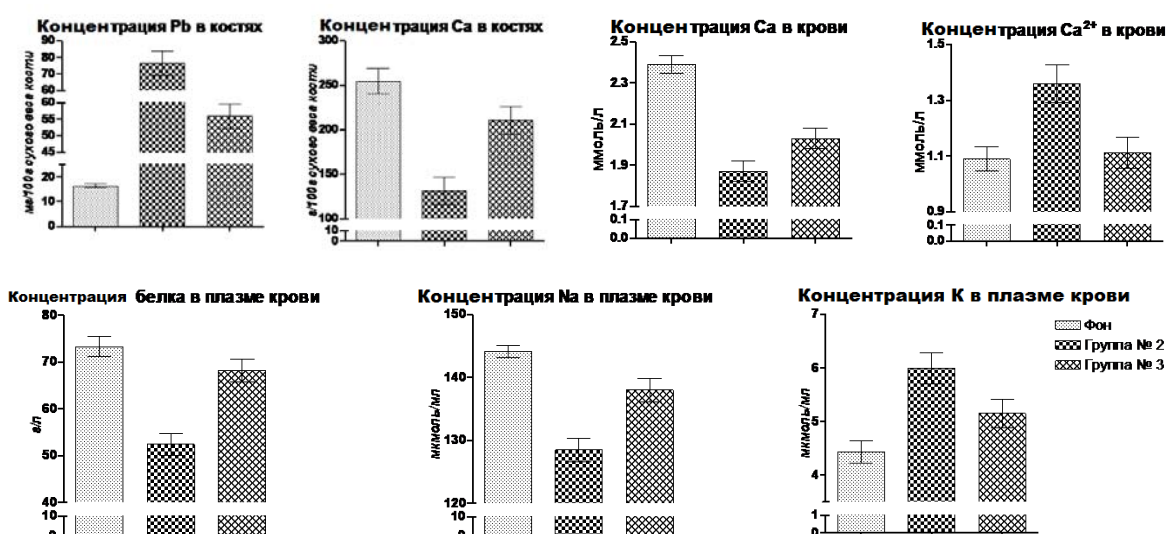


Рис. 2. Биохимические показатели плазмы крови

Внутрижелудочное введение свинца, обладающего выраженной способностью к кумуляции в костной ткани в условиях длительного поступления в организм животных приводило к мощному увеличению концентрации данного ксенобиотика в трубчатых костях, относительно значений интактного контроля. Следствием развития процессов остеопороза костной ткани явился рост концентрации ионизированного кальция в плазме крови у животных, изолированно получавших свинец, тогда как общая фракция кальция снижалась, по сравнению с аналогичными показателями фоновой группы животных (рис. 2). Являясь гемолитическим ядом, свинец в условиях длительного поступления в организм, приводил к значительному росту концентрации калия в плазме крови, тогда как уровень натрия в плазме крови достоверно снижался, что, по-видимому, связано с чрезмерными потерями данного иона с мочой. Развитие выраженной гипопроотеинемии у животных, получавших свинец, относительно значений интактного контроля, могло быть следствием нарушений белкового синтеза и протеинурии.

Лечебное применение *мелаксена* в условиях свинцового отравления способствовало снижению концентрации ксенобиотика в костной ткани и восстановлению кальцификации кости, что в свою очередь привело к уменьшению уровня ионизированного кальция в плазме крови, относительно показателей группы животных получавших только ксенобиотик (рис. 2). *Мелаксен* в условиях лечебного применения при отравлении свинцом способствовал восстановлению концентрации белка и натрия в плазме крови животных, относительно показателей группы животных получавших только ксенобиотик.

Заключение. Таким образом, применение мелаксена в условиях длительной свинцовой интоксикации является эффективным методом лечения, что подтверждается достоверно значимыми изменениями параметров системной гемодинамики и биохимическими показателями крови.

Литература

1. Брин В.Б., Зонис Б.Я. Физиология системного кровообращения. Формулы и расчеты. Изд-во Ростовского университета, 1984. 88 с.
2. Брин В.Б., Митциев А.К., Митциев К.Г. Профилактика изменений структуры тканей сердца и почек при хроническом отравлении ацетатом свинца в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 1. С. 166–168.
3. Álvarez-Lloret P., Lee C.M., Conti M.I. Effects of chronic lead exposure on bone mineral properties in femurs of growing rats // Toxicology. 2017. Vol. 377. P. 64–72. DOI: 10.1016/j.tox.2016.11.017.
4. Fiorese M., Furieri L.B., Simões M.R. Acute exposure to lead increases myocardial contractility independent of hypertension development // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2013. Vol. 2. P. 178–185. DOI: 10.1590/1414-431X20122190.
5. Lustberg M., Silbergeld E. Blood lead levels and mortality // Archives of Internal Medicine. 2002. Vol. 162. P. 2443–2449. DOI: 10.1001/archinte.162.21.2443.

References

1. Brin VB, Zonis BYa. Physiology of systemic circulation. Formulas and calculations [Physiology of systemic circulation. Formulas and calculations]. Izdatelstvo Rostov University, 1984. Russian.
2. Brin VB, Mittsiev AK, Mittsiev KG. Profilaktika izmenenij struktury tkanej serdca i pochek pri hronicheskom otravlenii acetatom svinca v jeksperimente [Prevention of changes in the structure of heart and kidney tissues during chronic lead acetate poisoning in the experiment]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2012;19(1):166-8. Russian.
3. Alvarez-Lloret P, Lee CM, Conti MI: Effects of chronic lead exposure on bone mineral properties in femurs of growing rats. Toxicology. 2017;377:64-72. DOI: 10.1016/j.tox.2016.11.017.
4. Fiorese M, Furieri LB, Simões MR. Acute exposure to lead increases myocardial contractility independent of hypertension development. Braz J Med Biol Res. 2013;46(2):178-85. DOI: 10.1590/1414-431X20122190.
5. Lustberg M, Silbergeld E. Blood lead levels and mortality. Arch Intern Med. 2002;162:2443-9. DOI: 10.1001/archinte.162.21.2443.

Библиографическая ссылка:

Брин В.Б., Митциев К.Г., Митциев А.К., Кабисов О.Т., Гаглоева Э.М. Экспериментальная терапия мелаксеном свинцовой интоксикации у крыс // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-1.pdf> (дата обращения: 06.10.2017). DOI: 10.12737/article_59e75fb02ad188.73053068.