

дистрофических изменений гепатоцитов в I зоне начинается постепенное увеличение ОЯОР в III зоне. На 28-е сутки эксперимента с появлением очагов колликвационного некроза, лизисом паренхимы с образованием полостей происходит наибольшее увеличение количества ОЯОР. Эти данные коррелируют с увеличением количества пролиферирующих гепатоцитов в III зоне ацинуса. В последующие сроки эксперимента число ОЯОР постепенно уменьшается вследствие повреждения гепатоцитов во всех трех зонах. Аргирофильные негестоновые белки, ассоциированные с областями ядрышковых организаторов, являются специфичными маркерами рибосом и служат одним из факторов регуляции клеточной пролиферации. Активность ОЯОР является дополнительным объективным критерием состояния репаративных процессов в печени при ее повреждении.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов О. В. Активность ядрышковых организаторов в опухолеподобных процессах и опухолях молочных желез у мужчин // Труды I съезда Российского общества патологоанатомов. – М., 1996. – С. 12–13.
2. Акимов О. В. К вопросу об активности ядрышковых организаторов в опухолеподобных процессах у мужчин и женщин // Труды I съезда Российского общества патологоанатомов. – М., 1996. – С. 11–12.

3. Боташева В. С. Показатели активности ядрышковых организаторов при патологии щитовидной железы // Архив патологии. – 2000. – № 1. Т. 62. – С. 21–24.

4. Лазарев А. Ф., Кобяков Д. С., Климачев В. В., Авдалян А. М., Бобров И. П. Аргирофильные белки районов ядрышковых организаторов в аденомах с различной степенью дисплазии и аденокарциноме толстой кишки // Архив патологии. – 2010. – № 4. – С. 16–20.

5. Райхлин Н. Т., Букаева И. А., Пробатова Н. Н., Смирнова Е. А., Тупицин Н. Н., Шолохова Е. Н. Ядрышковый организатор как маркер степени злокачественности и прогноза неходжкинских злокачественных лимфом // Архив патологии. – 1996. – № 4. – С. 22–28.

6. Райхлин Н. Т., Букаева И. А., Пробатова Н. Н., Смирнова У. А. Аргирофильные белки областей ядрышковых организаторов – маркеры скоростиклеточной пролиферации // Архив патологии. – 2006. – № 3. – С. 47–50.

7. Турбин Д. А. Определение активности областей ядрышкового организатора в доброкачественных и злокачественных эпителиальных опухолях толстой кишки // Труды I съезда Российского общества патологоанатомов. – М., 1996. – С. 12–13.

8. Aubele M., Bieterferd S., Derenzini M. et al. Guidelines of AgNOR quantitation // Zbl. pathol. – 1994. Bd. 140. – P. 107–108.

9. Ofner D. and Schmid K. W. Standardized AgNOR analysis: its usefulness in surgical oncology // Histochem. cel. biol. – 1996. – V. 106. – P. 193–196.

Поступила 11.05.2014

**В. Б. БРИН<sup>1,2</sup>, А. К. МИТЦИЕВ<sup>1</sup>, К. Г. МИТЦИЕВ<sup>2</sup>**

## ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА «МЕЛАКСЕН» НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНУЮ СИСТЕМУ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ РТУТЬЮ И КАДМИЕМ

<sup>1</sup>Кафедра нормальной физиологии ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России, Россия, 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40; тел. (8672) 53-76-61. E-mail: vbbrin@yandex.ru;

<sup>2</sup>Институт биомедицинских исследований ВНЦ РАН и РСО – Алания, Россия, 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40; тел. (8672) 53-76-61. E-mail: digur1985@mail.ru

Отравление ртутью и кадмием приводит к развитию мощного окислительного стресса, сопровождающегося повышением концентраций малонового диальдегида и гидроперекисей. Данные изменения сочетаются с уменьшением активности каталазы, что свидетельствует об угнетении действия защитных механизмов антиоксидантной системы. Применение мелаксена в условиях хронической интоксикации солями тяжелых металлов оказывает выраженный антиоксидантный эффект, приводящий к снижению процессов липопероксидации и одновременному повышению активности каталазы.

**Ключевые слова:** перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, ртуть, кадмий, мелаксен.

**V. B. BRIN<sup>1,2</sup>, A. K. MITTSIEV<sup>1</sup>, K. G. MITTSIEV<sup>2</sup>**

INFLUENCE OF PREPARATION "MELAXEN" ON LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEMS AT A POISONING MERCURY AND CADMIUM

<sup>1</sup>*Department of physiology SBEE HPE NOSMA health ministry of Russia,  
Russia, 362019, Vladikavkaz, str. Pushkinskaya, 40;  
tel. (8672) 53-76-61. E-mail: vbbrin@yandex.ru;*

<sup>2</sup>*Institute for biomedical research, Vladikavkaz scientific Centre RAS and North Ossetia – Alania,  
Russia, 362019, Vladikavkaz, str. Pushkinskaya, 40;  
tel. (8672) 53-76-61. E-mail: digur1985@mail.ru*

Mercury and cadmium poisoning leads to the development of a powerful oxidative stress was associated with increased concentrations of malondialdehyde and hydroperoxide. These changes combined with a decrease in catalase activity, indicating that inhibition of the action of the antioxidant defense mechanisms of the system. Application melaxen in chronic intoxication with heavy metal salts, has a pronounced antioxidant effect, which leads to a reduction of lipid peroxidation and the simultaneous increase in the activity of catalase.

*Key words:* lipid peroxidation, antioxidant system, mercury, cadmium, melaxen.

## **Введение**

Тяжелые металлы, как химические элементы с переменной валентностью, оказывают каталитическое действие на окислительные процессы биологических макромолекул, приводящие к повреждению клеточного аппарата. В основе прооксидантного действия ксенобиотиков лежит их способность вызывать истощение систем антиоксидантной защиты клеток посредством снижения активности тиолсодержащих антиоксидантов. Помимо этого некоторые тяжелые металлы обладают мощной окислительно-восстановительной активностью, тем самым способствуя активному образованию гидроксильных радикалов, супероксид радикалов и перекиси водорода [7]. Кадмий в условиях хронического отравления приводит к формированию мощного окислительного стресса, поскольку основной мишенью токсического действия ксенобиотика являются антиоксидательные ферменты (глутатион, супероксиддисмутаза и каталаза), инактивация которых приводит к истощению антиоксидантного резерва [4]. Увеличение окислительного стресса, сочетающегося со снижением активности антиоксидантной защиты организма, также является характерной чертой токсического действия ртути в условиях хронического отравления [5]. Одним из достоверных способов биологического подтверждения выраженности токсических эффектов тяжелых металлов является определение интенсивности процессов липопероксидации в условиях отравления ксенобиотиками [8], поскольку повышение активности процессов перекисного окисления липидов является предшественником развития морфофункциональных изменений внутренних органов [6].

Исходя из вышеизложенного следует, что применение антиоксидантов в условиях отравления тяжелыми металлами, возможно, сыграет важную роль в снижении выраженности токсических эффектов ксенобиотиков на организм.

В качестве антиоксидантного средства в условиях хронического отравления ртутью и кадмием нами был выбран синтетический аналог гормона эпифиза – мелаксен. Мелаксен оказывает выраженное адаптогенное действие, снижает выраженность стрессовых реакций, регулирует нейроэндокринные функции. Присущее мелаксену выраженное мембранопротекторное свойство обусловлено его мощным антиоксидантным действием [2].

Целью исследования было изучение возможного профилактического влияния мелаксена на интенсивность процессов перекисного окисления липидов и изменения активности антиоксидантной защиты организма в условиях экспериментальной хронической ртутной и кадмиевой интоксикации.

## **Материалы и методы**

Работа выполнена на 75 крысах-самцах линии Вистар массой 200–300 г. При проведении экспериментов руководствовались статьей 11 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).

Модель хронической ртутной интоксикации создавалась путём внутрижелудочного введения раствора хлорида ртути в дозировке 0,5 мг/кг (в пересчёте на металл) в течение 30 дней, ежедневно, 1 раз в сутки [3]. Модель хронической кадмиевой интоксикации создавалась путём внутрижелудочного введения раствора сульфата кадмия в дозировке 0,5 мг/кг (в пересчёте на металл) в течение 30 дней, ежедневно, 1 раз в сутки [4]. Эксперименты проводились в 5 группах животных: 1-я группа – интактные животные; 2-я группа – животные с внутрижелудочным введением хлорида ртути в дозировке

0,5 мг/кг (в пересчёте на металл); 3-я группа – животные с внутрижелудочным введением сульфата кадмия в дозировке 0,5 мг/кг (в пересчёте на металл); 4-я группа – животные с внутрижелудочным введением хлорида ртути в дозировке 0,5 мг/кг и интрагастральным введением мелаксена в дозе 10 мг/кг; 5-я группа – животные с внутрижелудочным введением сульфата кадмия в дозировке 0,5 мг/кг и интрагастральным введением мелаксена в дозе 10 мг/кг.

Животные в течение эксперимента находились на стандартном пищевом рационе, имели свободный доступ к воде и пище в течение суток. Световой режим – естественный. Об интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по концентрации гидроперекисей в плазме крови и малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах экспериментальных животных. Активность каталазы в эритроцитах экспериментальных животных являлась основным критерием состояния антиоксидантной защиты (АОЗ). Концентрацию гидроперекисей в плазме крови измеряли по ультрафиолетовому поглощению липидов экстрактов крови с помощью спектрофотометрического набора «ТБК-АГАТ (Биоконт)» «Агат-Мед» (г. Москва). Определение концентрации малонового диальдегида проводили колориметрическим методом с тиобарбитуровой кислотой. Активность каталазы в эритроцитах животных определяли по методу E. Beutler, основанному на измерении скорости разложения перекиси водорода в единицу времени. Результаты обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента по программе «Prizma 4.0». Различия в группах считали статистически значимыми при показателе вероятности  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Результаты экспериментальных исследований позволили установить, что в условиях изолированного введения хлорида ртути формируется выраженный окислительный стресс, проявляющийся в виде интенсивного образования и, как следствие, повышения концентрации малонового диальдегида в эритроцитах и гидроперекисей в плазме крови экспериментальных животных, соответственно на 35% и 97% по сравнению со значениями интактного контроля. Выявленное значительное снижение на 20% по сравнению с фоном активности каталазы в условиях хронического ртутного отравления подтверждает один из механизмов развития окислительного стресса в условиях сулемовой интоксикации, связанный с ингибированием и последующим формированием истощения ферментов антиоксидантной защиты организма (таблица). Кадмий, являющийся металлом с переменной валентностью, в условиях хронического отравления также приводил

к мощному стимулированию процессов липопероксидации, что подтверждалось увеличением уровня гидроперекисей на 37% и концентрации малонового диальдегида на 112% относительно фона. Одновременно с данными изменениями, происходящими в условиях хронической кадмиевой интоксикации, отмечалось снижение на 23% активности каталазы в эритроцитах экспериментальных животных, изолированно получавших ксенобиотик, относительно значений интактного контроля. Следует отметить, что выраженность изменений в системе ПОЛ-АОЗ была более значимой в условиях кадмиевой интоксикации (таблица).

В группе животных, внутрижелудочно получавших мелаксен в качестве экзогенного антиоксидантного средства в условиях хронической ртутной интоксикации, было установлено существенное ослабление процессов липопероксидации относительно значений группы № 2, что характеризовалось снижением уровня гидроперекисей в плазме на 31%, уменьшением концентрации малонового диальдегида в эритроцитах на 12% и возрастанием в них активности каталазы на 20% относительно значений группы животных, изолированно получавших хлорид ртути (таблица).

Мощное антиоксидантное действие мелаксен оказывал и при хронической кадмиевой интоксикации, что проявлялось в виде повышения активности каталазы в эритроцитах крыс на 20% и уменьшения концентрации основных продуктов перекисного окисления липидов относительно значений животных, получавших только сульфат кадмия (таблица). Полученные данные в ходе экспериментальных исследований позволили установить, что тяжелые металлы (ртуть и кадмий) за счет своих выраженных прооксидантных свойств активируют процессы перекисного окисления липидов с одновременным угнетением активности системы антиоксидантной защиты. Также установлено, что мелатонин за счет присущих ему свойств, таких как способность нейтрализовать свободные радикалы и активизировать факторы ферментативной защиты от радикального окисления [1], оказывает мощное антиоксидантное действие в условиях хронического отравления ксенобиотиками.

Таким образом, из вышеизложенного следует, что тяжелые металлы в условиях хронического отравления приводят к формированию выраженного оксидативного стресса, основным механизмом развития которого в условиях отравления тяжелыми металлами является снижение активности системы антиоксидантной защиты, истощение которой приводит к активации процессов липопероксидации, что подтверждается увеличением содержания основных про-

## Влияние мелаксена на активность каталазы, концентрацию малонового диальдегида и гидроперекисей у экспериментальных животных на фоне отравления солями тяжелых металлов

Условия опыта	Стат. показатель	Малоновый диальдегид (мкмоль/л)	Гидроперекиси (мкмоль/л)	Каталаза (МЕ/гHb)
Фон	M±m	70,97±2,96	2,16±0,15	382,2±7,31
Группа № 2	M±m	95,5±1,83	4,26±0,18	304,9±5,14
	p	*)	*)	*)
Группа № 3	M±m	97,3±1,67	4,57±0,17	293,4±6,54
	p	*)	*)	*)
Группа № 4	M±m	83,62±2,72	2,93±0,16	368,3±6,37
	p	**) (#)	**) (#)	#)
Группа № 5	M±m	85,3±2,72	3,06±0,18	352,1±7,11
	p	**) (^)	*) (^)	**) (^)

**Примечание:** (\*) – достоверное ( $p \leq 0,001$ ) изменение по сравнению с фоном; (\*\*) – достоверное ( $p \leq 0,01$ ) изменение по сравнению с фоном; (#) – достоверное ( $p \leq 0,001$ ) изменение по сравнению с группой № 2; (##) – достоверное ( $p \leq 0,05$ ) изменение по сравнению с группой № 2; (^) – достоверное ( $p \leq 0,001$ ) изменение по сравнению с группой № 3; (^) – достоверное ( $p \leq 0,05$ ) изменение по сравнению с группой № 3.

дуктов перекисного окисления липидов в плазме крови и в эритроцитах экспериментальных животных.

Мелаксен в условиях хронического отравления ртутью и кадмием оказывает мощное профилактическое действие путем восстановления функциональной активности каталазы, которая в совокупности с антиоксидантными эффектами мелаксена снижает выраженность процессов перекисного окисления липидов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В. Н. Мелатонин, роль в организме, применение в клинике. – Санкт-Петербург: издательство «Система», 2007. – С. 40.
2. Митцеев А. К., Брин В. Б., Митцеев К. Г. Профилактическое влияние мелаксена на изменения электролитовыделительной функции почек крыс в условиях экспериментальной кобальтовой интоксикации // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2010. – Т. X. № 17. – С. 94–98.
3. Митцеев А. К., Брин В. Б., Митцеев К. Г. Профилактика кардиотоксического действия хлорида ртути в эксперименте //

Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX. № 1. – С. 168–169.

4. Митцеев А. К., Брин В. Б., Митцеев К. Г., Кабисов О. Т. Коррекция мелаксеном изменений процессов свободнорадикального окисления и кардиотоксического действия кадмия в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20. № 2. – С. 400–402.

5. Houston M. C. Role of mercury toxicity in hypertension, cardiovascular disease, and stroke // Journal of clinical hypertension. – 2011. – Vol. 13. № 8. – P. 621–627.

6. Stacchiotti A., Morandini F., Bettoni F., Schena I. Stress proteins and oxidative damage in a renal derived cell line exposed to inorganic mercury and lead // Toxicology. – 2009. – Vol. 264. № 3. – P. 215–224.

7. Wang J., Zhu H., Yang Z., Liu Z. Antioxidative effects of hesperetin against lead acetate-induced oxidative stress in rats // Indian journal of pharmacology. – 2013. – Vol. 45. № 4. – P. 395–398.

8. Zhou Z. S., Wang S. J., Yang Z. M. Biological detection and analysis of mercury toxicity to alfalfa (*Medicago sativa*) plants // Chemosphere. – 2008. – Vol. 70. № 8. – P. 1500–1509.

Поступила 16.07.2014