

тические основы остеопороза // Биомика. – 2014. – Т. 6, № 1. – С. 24-51.

7. Юренева С. В., Донников А. Е., Бордакова Е. В., Якушевская О. В., Сметник А. А., Трофимов Д. Ю. Клинико-прогностическое значение молекулярно-генетических факторов при постменопаузальном остеопорозе // Остеопороз и остеопатии. – 2015. – № 1. – С. 3-6.

8. Dastgheib S. A., Gartland A., Tabei S. M., Omrani G. R., Teare M. D. A Candidate Gene Association Study of Bone Mineral Density in an Iranian Population // Front Endocrinol (Lausanne). – 2016. – № 7. – P. 141. doi: 10.3389/fendo.2016.00141.

9. Guo Y., Wang J. T., Liu H., Li M., Yang T. L., Zhang X. W., Liu Y. Z., Tian Q., Deng H. W. Are bone mineral density loci associated with hip osteoporotic fractures? A validation study on previously reported genome-wide association loci in a Chinese popula-

tion // Genet Mol Res. – 2012. – Vol. 11, № 1. – P. 202-210. doi: 10.4238/2012.January.31.1.

10. Rodriguez S., Gaunt T. R., Day I. N. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies // Am J Epidemiol. – 2009. – Vol. 169, № 4. – P. 505-514. doi: 10.1093/aje/kwn359.

11. Tu P., Duan P., Zhang R. S., Xu D. B., Wang Y., Wu H. P., Liu Y. H., Si L. Polymorphisms in genes in the RANKL/RANK/OPG pathway are associated with bone mineral density at different skeletal sites in post-menopausal women // Osteoporos Int. – 2015. – Vol. 26, № 1. – P. 179-185. doi: 10.1007/s00198-014-2854-7.

12. Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2014. – Vol. 452, № 2. – P. 287-293. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141.

Поступила 30.01.2017

Д. Х. ОГАНЕСЯН¹, В. Б. БРИН^{1,2}, О. Т. КАБISOV²

ВЛИЯНИЕ ИНТРАГАСТРАЛЬНОГО И ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ХЛОРИДА ЦИНКА НА СИСТЕМНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕННОГО КАЛЬЦИЕВОГО ГОМЕОСТАЗИСА

¹Кафедра нормальной физиологии ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава РФ, Владикавказ, 362025, PCO-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40;

²ФГБУН Институт биомедицинских исследований ВНИЦ РАН 362025 PCO-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 47; тел. 8 (672) 53-76-61. E-mail: datosever@mail.ru, vbbrin@yandex.ru

Цель работы заключается в изучении влияния измененного кальциевого гомеостаза на гемодинамические эффекты хлорида цинка. Экспериментальную гиперкальциемию у крыс линии Вистар создавали путем интрагастрального введения хлорида кальция. Хлорид цинка вводили внутривенно с помощью зонда, и подкожно, в дозе 20 мг/кг ежедневно на протяжении одного месяца. По истечении времени эксперимента исследовали функциональное состояние сердечной сосудистой системы, определяли основные параметры системной гемодинамики. Определялись следующие показатели: артериальное давление – инвазивно (кровоизмерителем) путем введения в бедренную артерию пластикового катетера. Для измерения минутного объема крови через левую общую сонную артерию в дугу аорты вводился термистор. Показания регистрировались с помощью монитора МХ-04. Рассчитывалось среднее артериальное давление по специальной формуле, частота сердечных сокращений – с помощью хирургического монитора; по специальным формулам рассчитывались сердечный индекс, ударный индекс и удельное периферическое сосудистое сопротивление. Исследования показали, что при подкожном и внутривенном введении хлорида цинка наблюдаются изменения параметров системной гемодинамики, которые проявляются в виде артериальной гипертензии. При экспериментальной гиперкальциемии, вызванной введением хлорида кальция, интрагастральное введение металла вызывает достоверно меньшую гипертензивную реакцию. В группе с подкожным введением металла на фоне гиперкальциемии, изменения не были выраженными.

Ключевые слова: тяжелые металлы, хлорид цинка, гемодинамика, гиперкальциемия, крысы линии Вистар.

D. H. OGANESYAN¹, V. B. BRIN^{1,2}, O. T. KABISOV²

INFLUENCE OF ZINC CHLORIDE INTRAGASTRIC AND PARENTERAL ADMINISTRATION ON SYSTEMIC HEMODYNAMICS IN A CHANGING CALCIUM HOMEOSTASIS

¹Department of normal physiology North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz 362025 North Ossetia-Alania Vladikavkaz, Pushkinskayast., 40;

²Biomedical Research Institution of Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Pushkinskayast. 47, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania, 362025; tel. 8 (672) 53-76-61. E-mail: datosever@mail.ru, vbbrin@yandex.ru

The objective of the research work is to study the influence of altered calcium homeostasis on the hemodynamic effects of zinc chloride. The experimental hypercalcaemia was created in Wistar rats by intragastric administration of calcium chloride. Zinc chloride was administered intragastrically via a probe and subcutaneously, at a dose of 20 mg / kg daily for one month. At the end of the experiment the functional state of the cardiovascular system was investigated, the basic parameters of systemic hemodynamics were determined. The following parameters were determined: blood pressure – invasively (bloody way) by introducing a plastic catheter into the femoral artery. For measuring a minute volume of blood thermistor was inserted through the left common carotid artery to the aortic arch. Indications were recorded on the MX-04 monitor. Mean arterial pressure was calculated by a special formula, heart rate – by means of a surgical monitor; cardiac index, stroke index and the specific peripheral vascular resistance were calculated by special formulas. Studies have shown that in subcutaneous and intragastric administration changes in systemic hemodynamics in the form of hypertension was observed. In the experimental hypercalcaemia, induced by administration of calcium chloride, metal intragastric administration produced significantly less hypertensive reaction. In the group with subcutaneous administration of metal on the background of hypercalcaemia the changes were not pronounced.

Keywords: heavy metals, zinc chloride, hemodynamics, hypercalcemia, Vistar rats

Введение

Цинк – один из распространенных промышленных ксенобиотиков, который относится к веществам второго класса опасности. Известно, что антропогенное поступление цинка в окружающую среду превышает природное более чем в 5 раз. Республика Северная Осетия – Алания является зоной с повышенным поступлением цинка в окружающую среду. Превышение ПДК в почве (50 мг/кг) составляет более, чем в 30 раз. ПДК в питьевой воде – 3,7 мг/л.

Являясь кофактором большой группы ферментов, участвующих в белковом и других видах обмена, цинк необходим для нормального протекания многих биохимических процессов [3]. Он принимает активное участие в стабилизации клеточных мембран и является мощным фактором антиоксидантной защиты. Кроме того, цинк является компонентом ферментных активаторов секреции и реабсорбции веществ в почечных канальцах [8]. Известно, что физиологические количества цинка выступают ингибитором мембрано-токсического действия солей тяжелых металлов.

В физиологических концентрациях этот микроэлемент проявляет нейропротекторную активность [4], предотвращая повышение экстраклеточной концентрации нейромедиатора глутамата и гибель постсинаптических нейронов от перевозбуждения [9]. Однако в некоторых состояниях, например, таких как ишемия, травмы ЦНС, деменция происходит аккумуляция значительных количеств цинка в мозге, что вызывает токсические повреждения и гибель нейронов [10,13].

Избыточное поступление цинка в организм животных сопровождается падением содержания кальция в крови, и в костях [6] скорее всего это связано с тем что, цинк вытесняет кальций из транспортных систем замещая его, одновременно нарушается усвоение фосфора, в результате развивается остеопороз.

В ряде зарубежных исследований на животных показана роль дефицита цинка в развитии сердечно-сосудистой патологии [11,12], однако данных о

влиянии избытка цинка на параметры системной гемодинамики, и зависимость этих эффектов от состояния обмена кальция недостаточно.

Цель работы

Изучение влияния измененного кальциевого гомеостаза на гемодинамические эффекты хлорида цинка.

Материалы и методы

Работа была выполнена на 75 крысах-самцах линии Вистар (линия получена в виварии Пятигорского медико-фармацевтического института и поддерживается в виварии ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава РФ) со средней массой $256,0 \pm 15,0$ г. Эксперименты проводились в 5 группах животных: 1-ая группа – интактные крысы, 2-ая группа – животные с подкожным (п\к) введением хлорида цинка в дозе 20 мг\кг (суточная доза), 3-я группа – животные с п\к введением хлорида цинка в дозе 20 мг\кг (суточная доза) и с введением кальция хлорида, 4-ая группа – с внутрижелудочным (в\ж) введением металла в дозе 20 мг\кг (суточная доза), 5-ая группа – крысы с в\ж введением металла и экспериментальной гиперкальциемией. С целью изучения влияния способа поступления цинка на параметры системной гемодинамики использовали два способа введения цинка (пероральный и подкожный). Доза вводимого металла была выбрана на основании изученной литературы по данной тематике [1,7]. Курсовая доза вводимого хлорида цинка составляет 600 мг/кг. В качестве растворителя использовали дистиллированную воду.

Животные находились на стандартном пищевом рационе, имели свободный доступ к воде и пище. Световой режим – естественный. Исследование проводили в осенне-зимний период года.

Модель гиперкальциемии создавалась путем ежедневного интрагастрального введения 10 % раствора кальция хлорида в дозе 0,3 мл на 200 г массы. В опыт отбирались крысы с отчетливой гиперкальциемией (в опыте $4,41/4,37$ ммоль/л,

у интактных крыс 2,35/2,67 ммоль/л – содержание кальция в цельной крови/ содержание иона в плазме). Концентрацию кальция определяли с помощью анализатора электролитов АЭК-01.

По истечении времени эксперимента (30 дней) исследовали функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, определяя основные параметры системной гемодинамики. При проведении экспериментов руководствовались статьей 11-й Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 199). Определение гемодинамических показателей проводилось в остром эксперименте под тиопенталовым наркозом (40 мг на 100 гр. массы тела). Определялись следующие показатели: артериальное давление – прямым способом путем катетеризации бедренной артерии. Катетер диаметром 0,8 мм заполнялся 10 % раствором гепарина («Гедеон Рихтер»), который предварительно разводили в физиологическом растворе, и подключался к электроманометру «ДДА» хирургического монитора МХ-04 (Россия). Для измерения минутного объема крови через левую общую сонную артерию в дугу аорты вводился термистор МТ-54М [5]. Физиологический раствор фиксируемой температуры объемом 0,2 мл вводился в правое предсердие через катетеризируемую правую яремную вену. Кривые терморазведения регистрировались на самописце ЭПП-5. Показания артериального давления фиксировались с помощью монитора МХ-04. Рассчитывалось среднее артериальное давление (САД) по формуле $САД = ДД + 1/3 ПД$, где ДД – диастолическое давление, ПД – пульсовое давление; частота сердечных сокращений (ЧСС) определялась с помощью монитора МХ-04; по формулам [2] рассчитывались сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ) и удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС). Статистическая обработка результатов, учитывая количество выборок и нормальное распределение рядов сравнения, установленное с помощью критерия Шапиро–Уилка ($W_f > W_m$), проводилась с применением параметрического критерия «t» Стьюдента для независимых выборок с использованием программы GraphPad Prism 6. О наличии значимых различий и факторных влияний судили при критическом уровне достоверности (p) меньшем 0,05 (программа GraphPad Prism 6).

Результаты и их обсуждение

Определение показателей системной гемодинамики показало, что у животных с подкожным и внутрижелудочным введением хлорида цинка происходило достоверное увеличение среднего артериального давления (САД) по сравнению с интактной группой животных, что было обусловле-

но значимым увеличением удельного периферического сосудистого сопротивления (таблица).

Подкожное и внутрижелудочное введения металла вызывали изменения насосной функции сердца, что характеризовалось снижением сердечного индекса, вследствие уменьшения ударного индекса, относительно значений интактного контроля. Увеличение частоты сердечных сокращений у экспериментальных животных, получавших хлорид цинка относительно фоновых значений, видимо носило компенсаторный характер, связанный с повреждающим действием тяжелого металла и особенностью его замещать кальций в некоторых биохимических реакциях. Значимых различий между группами крыс с подкожным и внутрижелудочным введением цинка не было выявлено. Случаев гибели крыс в ходе эксперимента не было.

Несколько иная картина наблюдалась в группе животных с экспериментальной моделью гиперкальциемии при введении хлорида цинка. Повышенная концентрация кальция в крови в условиях внутрижелудочного введения цинка приводит к меньшему подъему среднего артериального давления по сравнению с группой животных, изолированно получавших хлорид цинка, что было обусловлено наличием менее выраженных изменений удельного периферического сосудистого сопротивления. Одновременно с этим происходило восстановление сердечного и ударного индексов относительно значений группы животных, получавших изолированное подкожное введение хлорида цинка, что позволяет говорить об улучшении насосной функции сердца в условиях гиперкальциемии. В группе с экспериментальной моделью гиперкальциемии и подкожным введением хлорида цинка наблюдались противоположные изменения: падение сердечного выброса и рост УПСС.

Можно полагать, что известная конкуренция за переносчики кальция и тяжелых металлов, в условиях энтерального поступления металла обеспечивает меньшее всасывание цинка, поскольку переносчики загружены кальцием. Во всяком случае, ранее в нашей лаборатории показано [1], что гиперкальциемия уменьшает поступление цинка и его накопление в костной ткани при интрагастральном поступлении цинка в организм.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

— При подкожном и внутрижелудочном введении хлорида цинка наблюдаются изменения системной гемодинамики.

— Артериальная гипертензия обусловлена ростом сосудистого сопротивления, несмотря на снижение насосной функции сердца

— При экспериментальной гиперкальциемии внутрижелудочное введение металла вызывает достоверно меньшую гипертензивную реакцию.

— В группе с подкожным введением металла на фоне гиперкальциемии изменения параметров гемодинамики носили противоположенный характер.

Влияние гиперкальциемии на показатели системной гемодинамики в условиях цинковой интоксикации

Условия опыта	Стат. показатель	Среднее артериальное давление (мм рт.ст)	Частота сердечных сокращений (уд.в мин.)	Сердечный индекс (мл/100г)	Ударный индекс (мл/100г)	Удельное периферическое сосудистое сопротивление(усл.ед)
1-я группа Фон	M±m	103,3±0,81	360±5,20	54,24±1,35	0,141±0,003	1,55±0,044
2-я группа Цинк P\Os	M±m	123.3±2.21	385.5±8.79	41.89±1.29	0.108±0.001	2.37±0.071
	p	**)	*)	*)	*)	*)
3-я группа Цинк P\Os+CaCl2	M±m	115.6±3.40	353±6.126	42.29±0.09	0.119±0.002	2.187±0.071
	p	#)!!)	#)!!)	**)#)	**)#)	##)
4-я группа Цинк ПК	M±m	127,4±3,31	388±10,46	44,32±1,78	0,114±0,005	2,31±0,089
	p	**)	**)	**)#)	**)#)	**)!)
5-я группа Цинк П\K+CaCl2	M±m	124.2±1.32	353.1±8.51	40.89±1.97	0.016±0.006	2.48±0.132
	p	**)	**)#)!!)	**)!)	**)#)!!)	**)!)

Примечание: (*) – достоверное ($p<0,001$) изменение по сравнению с фоном;

(**) – достоверное ($p<0,05$) изменение по сравнению фоном;

(#) – достоверное ($p<0,001$) изменение по сравнению с группой № 2;

(##) – достоверное ($p<0,05$) изменение по сравнению группой № 3;

(!!) – достоверное ($p<0,05$) изменение по сравнению группой № 4;

M – среднее арифметическое значение выборки, m – ошибка средней арифметической.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахполова В. О., Брин В. Б., Цаллаева Р. Т. Влияние экспериментальной гипо-и гиперкальциемии на содержание кальция, свинца и цинка в бедренных костях крыс с кратковременной свинцовой и цинковой интоксикацией // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 3. – С. 370–373.
2. Брин В. Б. Физиология системного кровообращения. Формулы и расчеты / В. Б. Брин, Б. Я. Зонис. – Изд-во Ростовского университета, 1984. – 88 с.
3. Гичев Ю. П. Загрязнение окружающей среды и здоровье человека (Печальный опыт России). – Новосибирск. Изд-во СО РАМН, 2002. – 230 с.
4. Журавлева З. Н., Муганцева Е. А., Журавлев Г. И. Цинк в центральной нервной системе // Фундаментальные исследования – 2014. – № 9–10. – С. 2203–2206.
5. Сердечно-сосудистые эффекты сульфата меди в условиях гормональной гипокальциемии / К. Г. Митчиев, В. Б. Брин, А. К. Митчиев, О. Т. Кабисов // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – Т. 23, № 2. – С. 96–100.
6. Влияние колебаний содержания металлов в крови на их содержание в тканях лабораторных животных при нормальном и избыточном пищевом потреблении / А. О. Ревякин, Н. Н. Каркищенко, Е. Б. Шустова, В. Н. Каркищенко, Д. А. Ксенофонтова // Биомедицина. – 2013. – № 4. – С. 16–18.
7. Цаллаева Р. Т., Брин В. Б. Эффекты хлорида цинка на функцию почек у крыс в условиях измененного кальциевого го-

- меостаза // «Микроэлементы в медицине, ветеринарии, питании: перспективы сотрудничества и развития» Матер. Межд. конференции. Одесса. – 2014. – С. 290–294.
8. Цаллаева Р. Т., Брин В. Б. Влияние внутрижелудочного и подкожного введения хлорида цинка на электролитно-водо-выделительную функцию почек при экспериментальной гипокальциемии // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – С. 1–7.
9. Zinc inhibits glutamate release via activation of pre-synaptic KATP channels and reduces ischaemic damage in rat hippocampus / V. Bancila, I. Nikonenko, Y. Dunant, A. Bloc. // J. Neurochem. – 2004. – Vol. 90, № 5. – P. 1243–1250.
10. Cell typespecific action of seizure-induced intracellular zinc accumulation in the rat hippocampus / A. Cote, M. Chiasson, M. R. Peralta. et al. // J. Physiol. – 2005. – Vol. 566. – P. 821.
11. Hennig B.; Toborek M.; McClain C. J. Antiatherogenic properties of zinc: implications in endothelial cell metabolism // Nutrition. – 1996. – № 12 (10). – P. 711–718.
12. A Serum calcium, magnesium, copper and zinc and risk of cardiovascular death / A. Reunanen, P. Knekt, J. Marniemi. et al. // Eur. J. Clin. Nutr. – 1996. – № 50 (7). – P. 431–438.
13. Szewczyk B. Zinc homeostasis and neurodegenerative disorders // Front. Aging Neurosci. – 2013. – Vol. 5. doi: 10. 3389/fnagi.2013. 00033.