

УДК577.352.3

РОЛЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ФОРМИРОВАНИИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ КОБАЛЬТОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ У КРЫС

© 2010 А.И. Тедтоева¹, И.В. Можяева², С.Г. Дзугкоев², Ф.С. Дзугкоева²,
Е.А. Такоева², Ж.Р. Битарова¹

¹Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ

²Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН и правительства РСО – Алания

Поступила в редакцию 30.09.

Свободнорадикальные процессы протекают во всех органах и тканях, являясь нормальной метаболической реакцией, которая важна для регуляции транспорта веществ через мембраны синтеза простагландинов, лейкотриенов, обмена стероидных гормонов и катехоламинов. Нарушения стационарной скорости свободнорадикального окисления считается ранним, универсальным и неспецифическим механизмом повреждения, лежащим в основе различных заболеваний.

Ключевые слова: кобальт, микроциркуляция, перекисное окисление липидов

В настоящее время не вызывает сомнений, что процессы свободнорадикального окисления (СРО) играют чрезвычайно важную роль в жизнедеятельности клетки и всего организма в целом. Это связано с двумя основными факторами: с одной стороны, реакции СРО являются необходимым этапом различных метаболических процессов, а с другой стороны, повышенная интенсивность СРО во многих случаях является либо следствием, либо причиной тех или иных изменений в клетках и тканях. В живых организмах в процессе биологического окисления при неполном окислении постоянно образуются активные метаболиты кислорода (АМК), инициирующие перекисное окисление жирокислотных остатков в составе фосфолипидов клеточных мембран (процессы перекисного окисления липидов – ПОЛ). Активация процессов ПОЛ изменяет функциональную активность цитоплазматических мембран и субклеточных органелл, тем самым влияя на функции висцеральных систем.

Как известно, микроциркуляторное звено гемодинамики тонко реагирует на воздействия внешней среды, причём реакция со стороны сосудов микрогемодинамики проявляется уже на ранних стадиях заболеваний. Вместе с тем нарушения микроциркуляции могут быть не только

вторичными, но и могут являться первопричиной многих заболеваний: атеросклероз и гипертензия, эндотоксемия и сепсис, эндотелиальная и эректильная дисфункции, диабетическая ангио- и нефропатия и тромботическая микроангиопатия, венозная недостаточность, острый панкреатит и даже болезнь Альцгеймера, а также хронические интоксикации солями тяжёлых металлов. Эта обширная тема требует отдельного обзора, здесь же можно отметить, что большинство таких исследований выполняется в экспериментах на животных. Тем не менее они позволяют изучить в конкретных условиях эксперимента патофизиологические механизмы патологических процессов и обеспечивают связь между экспериментальной, клинической и молекулярной медициной.

Таким образом, одним из факторов нарушения микроциркуляции в нефроне и периферических кровеносных сосудах является ПОЛ, продукты которого изменяют эндотелийзависимую регуляцию сосудистого тонуса. Патогенетической основой развития кобальтовой нефропатии и является изменения структур и эндотелиоцитов сосудистой стенки в результате усиления интенсивности ПОЛ, которое инициируется активными метаболитами кислорода (O_2^- – супероксиданионрадикал, H_2O_2 – перекись водорода и др.). Компенсаторно в условиях оксидативного стресса активируется антиокислительная защита клетки (АОЗ) и повышается активность одних ферментов АОЗ таких как, например, каталаза, и угнетается активность других: СОД, глутатионпероксидазы и т.д. Более того, АМК разрушают оксид азота, как основного вазодилатирующего фактора и играющего роль тромборегулятора. Повышение концентрации МДА свидетельствуют о том, что свободнорадикальное окисление

Тедтоева Анжелика Ираклиевна, аспирантка. E-mail: angik.74@mail.ru

Можяева Ирина Викторовна, младший научный сотрудник

Дзугкоев Сергей Гаврилович, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник. E-mail: biohimik-bog@mail.ru

Дзугкоева Фира Соломоновна, доктор медицинских наук, заместитель директора

Такоева Елена Астановна, младший научный сотрудник. E-mail: Elena_takoeva@mail.ru

Битарова Жанна Руслановна, ассистент кафедры биохимии

(СРО) происходит интенсивно в клетках тканей, подтверждением чему является активация данного процесса в эритроците как универсального представителя тканевых клеток и органов. Во многих случаях изменения микроциркуляции сопряжены с морфофункциональными преобразованиями тех параметров микрососудов, которые определяют режим трансорганный гемодинамики. В настоящее время для оценки состояния микроциркуляторных расстройств существует несколько методических подходов. Наиболее точными, показательными и информативными являются неинвазивные методы исследований. К этим методам относится метод ультразвуковой высокочастотной доплерографии.

Цель исследования: изучение роли ПОЛ в нарушении микроциркуляции при хронической кобальтовой интоксикации, вызванной подкожным введением хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг веса животного в течение 2 недель и одного месяца.

Материалы и методы исследования. Эксперименты были проведены на белых крысах самцах линии Вистар с хронической кобальтовой интоксикацией. Интоксикацию вызывали путем ежедневного введения животным раствора хлорида кобальта подкожно в дозах 2 мг/кг веса животного в течение 2 недель и одного месяца. Гемодинамику определяли методом ультразвуковой высокочастотной доплерографии. Согласно формуле Допплера, величина доплеровского сдвига, т. е. разница между частотами передаваемого и принятого от движущегося объекта сигналов, пропорциональна скорости движения объекта [6], она представляется на дисплее прибора в виде частот доплеровского спектра. Поэтому мы исследовали кровотоки в магистральных сосудах – брюшной аорте (БА), нижней полой вене (НПВ), почечных артериях (ПА) и микроциркуляторном звене:

1) изучали перфузию в различных точках локализации тканей (жидкостный обмен) прозвучиванием датчиком 10 МГц, работающим по принципу «слепого» доплера ультразвукового портативного доплерографа ММ-Д-Ф фирмы «Минимакс» СП(б) у наркотизированных животных. В качестве точек локализации мы использовали 6 основных:

- ткани слева и справа от основания хвоста – ХЛ и ХП;
- область передних лап (правая передняя – ПП, и левая передняя – ЛП);
- область задних лап (правая задняя – ПЗ, и левая задняя – ЛЗ).

Кроме того, мы оценивали среднее значение для показателей МЦ по всем точкам перфузии, т.к. во всех интактных тканях должны происходить однонаправленные изменения;

2) исследовали характер кровотока в магистральных сосудах (БА – брюшной аорте, НПВ – нижней полой вене, ПА – почечных артериях

справа и слева). Мы также оценивали среднее значение для показателей МЦ по артериям.

Показатели МЦ: М – средняя скорость кровотока в см/с; S – систолическая скорость кровотока в см/с; D – диастолическая скорость кровотока в см/с; P_i – пульсаторный индекс (индекс Гослинга) – индекс пульсации, отражает упругоэластические свойства сосудов и меняется с возрастом в см/с; GD – градиент давления в мм.рт.ст. Рассчитывали по формуле реографический индекс (R_i) в у.ед. Статистическую обработку результатов производили методом вариационной статистики, принимая во внимание коэффициент вариации динамических рядов, и оценивали корреляцию, учитывая ее достоверность по стандартным таблицам (Л.С. Каминский), с использованием компьютерной программы статанализа Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение. При анализе перфузии тканей при интоксикации хлоридом кобальта в дозе 2 мг/кг в течение 2 недель и 1 месяца во всех точках локализации выявлено снижение средней скорости кровотока (M) преимущественно за счёт снижения систолической (S) и диастолической (D) скоростей кровотока. Реографические показатели характеризуются повышением Индекса Гослинга (P_i), отражающего повышение упругоэластических свойств (плотности) сосудистой стенки и снижением градиента давления в сосудах микроциркуляторного русла. Индекс Пурсело R_i, который отражает общее периферическое сосудистое сопротивление, повышается как через 2 недели, так и через 1 месяц при хронической кобальтовой интоксикации (табл. 1, 2). Одновременно в магистральном артериальном сосуде (брюшная аорта), в отличие от сосудов микроциркуляторного русла, наблюдается, повышение средней (M) и диастолической (D) скоростей кровотока, тогда как систолическая скорость снижается (S). В брюшной аорте отмечено компенсаторное снижение индекса Гослинга (P_i) и периферического сопротивления сосудов (R_i), градиент давления (GD) незначительно повышен. В почечных артериях (правой и левой) наблюдается повышение средней (M) и систолической (S) скоростей кровотока при снижении диастолической скорости кровотока (D). Отмечено компенсаторное снижение индекса Гослинга (P_i) и периферического сопротивления сосудов (R_i), градиент давления (GD) повышен.

В венозном сосуде (нижняя полая вена) выявлено понижение средней (M), систолической (S) и диастолической (D) скоростей кровотока, что характерно для венозного застоя. Происходит повышение упруго-эластических свойств - индекса Гослинга (P_i) и реографического индекса (R_i) и одновременно происходит снижение градиента давления (GD).

Таблица 1. Динамика изменения показателей гемодинамики при хронической интоксикации хлоридом кобальта в дозе 2 мг/кг в течение 2 недель в эксперименте у крыс ($M \pm m$)

Точка локализации	M (см/с)	S (см/с)	D (см/с)	P _i (см/с)	GD (мм.рт.ст.)	R _i (у.ед)
контроль	2,86	11,71	5,36	6,36	0,046	0,53
	±0,54	±1,08	±0,8	±1,2	±0,01	±0,02
перфузия	2,83	11,68	3,68	6,93	0,02	0,67
	±0,08	±0,07	±0,11	±0,07	±0,002	±0,009
	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,01
контроль	15,2	40,16	3,65	2,78	0,63	0,91
	±1,96	±1,32	±0,96	±0,34	±0,04	±0,01
БА	15,76	34,82	3,74	1,97	0,66	0,89
	±0,09	±0,68	±0,13	±0,09	±0,01	±0,004
	0,05	0,02	0,001	0,05	0,001	0,01
контроль	7,93	15,39	2,34	2,2	0,08	0,83
	±0,89	±1,41	±0,39	±0,14	±0,01	±0,02
НПВ	5,18	15,17	1,55	2,54	0,07	0,89
	±0,11	±0,11	±0,02	±0,05	±0,002	±0,001
	0,05	0,01	0,02	0,01	0,01	0,001
контроль	5,65	19,48	3,59	3,87	0,141	1,27
	±0,34	±0,75	±1,34	±0,55	±0,01	±0,03
ПА правая	6,01	22,1	3,36	2,35	0,46	0,84
	±0,14	±0,08	±0,15	±0,11	±0,07	±0,007
	0,001	0,001	0,05	0,01	0,001	0,01
контроль	5,09	24,3	5,49	6,71	0,23	1,23
	±0,95	±2,04	±1,31	±1,81	±0,03	±0,009
ПА левая	5,16	24,82	5,26	6,26	0,27	0,78
	±0,01	±0,2	±0,08	±0,17	±0,02	±0,003
	0,05	0,01	0,01	0,05	0,01	0,001

Примечание: 0,01;0,02;0,05;0,001 – достоверность (p) относительно нормы.

Выводы: таким образом, в динамике развития хронической интоксикации хлоридом кобальта у экспериментальных животных в дозе 2 мг/кг веса в течение 2 недель и 1 месяца развились разнонаправленные сдвиги показателей перфузии и кровотока в магистральных сосудах. Снижение средней и систолической скоростей кровотока в сосудах микроциркуляторного русла отражает уменьшение скорости тканевого обмена (перфузии), что, по данным многих авторов [3, 6, 8], объясняется утолщением базальных мембран сосудов, пролиферацией и набуханием эндотелиальных клеток. Данные, свидетельствующие о понижении градиента давления (GD) и диастолической скорости кровотока в НПВ, характеризуют венозную застой [2, 4]. Возможно, что повышение средней и систолической скоростей кровотока в магистральных сосудах (БА и почечные артерии) обусловлены повышением сердечного выброса и компенсаторным снижением общего сопротивления. Все эти изменения макрогемодинамики направлены на улучшение доставки кислорода и метаболитов в микроциркуляторное русло периферических тканей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Аксенова, М.Е. Тяжелые металлы: механизмы нефротоксичности // Нефрология и диализ. 2000. Т. 2, №1-2. С. 12-14.
2. Зентов, Н.К. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты // Н.К. Зентов, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньщикова. – М.: Наука, 2001. С. 340.
3. Козлов, В.И. Гистофизиология системы микроциркуляции // В.И. Козлов. – Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2003. Т. 2, № 4. С. 79-85.
4. Лупинская, З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока // Вестник КРСУ. 2003. № 7. С. 19-23.
5. Орджоникидзе, Э.К. Кобальт – токсичность, биологический контроль / Э.К. Орджоникидзе, А.В. Роцин // Гигиена труда и проф. заболевания. 1991. №12. С. 1-4.
6. Поленов, С.А. Основы микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2007. Т. 7, № 1(25)
7. Gutteridge, J.M. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future / J.M. Gutteridge, B. Halliwell // Ann. Acad Sci. 2000. V. 899, №4. P. 136-147.
8. Knotzer, H. Microcirculatory function monitoring at the bedside – a view from the intensive care / H. Knotzer, W. R. Hasibeder // Physiol Meas. 2007. V. 28, № 9. P. R65-86.

Таблица 2. Динамика изменения показателей гемодинамики при хронической интоксикации хлоридом кобальта в дозе 2 мг/кг в течение 1 месяца в эксперименте у крыс (M±m)

Точка локализации	M (см/с)	S (см/с)	D (см/с)	P _i (см/с)	GD (мм.рт.ст.)	R _i (y.ед)
контроль	2,86	11,71	5,36	6,36	0,046	0,53
	±0,54	±1,08	±0,8	±1,2	±0,01	±0,02
перфузия	2,8	11,53	3,23	7,06	0,019	0,71
	±0,1	±0,19	±0,23	±0,08	±0,002	±0,01
	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,01
контроль	15,2	40,16	3,65	2,78	0,63	0,91
	±1,96	±1,32	±0,96	±0,34	±0,04	±0,01
БА	16,05	33,3	4,11	1,5	0,72	0,87
	±0,32	±0,63	±0,17	±0,07	±0,01	±0,007
	0,05	0,02	0,001	0,05	0,001	0,01
контроль	7,93	15,39	2,34	2,2	0,08	0,83
	±0,89	±1,41	±0,39	±0,14	±0,01	±0,02
НПВ	5,06	14,98	2,07	2,72	0,19	0,86
	±0,08	±0,08	±0,32	±0,12	±0,01	±0,32
	0,05	0,01	0,02	0,01	0,01	0,001
контроль	5,65	19,48	3,59	3,87	0,141	1,27
	±0,34	±0,75	±1,34	±0,55	±0,01	±0,03
ПА правая	6,57	2266	3,19	2,28	0,504	0,85
	±0,75	±0,08	±0,31	±0,24	±0,006	±0,03
	0,001	0,001	0,05	0,01	0,001	0,01
контроль	5,09	24,3	5,49	6,71	0,23	1,23
	±0,95	±2,04	±1,31	±1,81	±0,03	±0,009
ПА левая	5,16	25,09	4,901	5,98	0,35	0,804
	±0,01	±0,29	±0,29	±0,11	±0,004	±0,01
	0,05	0,01	0,01	0,05	0,01	0,001

Примечание: 0,01;0,02;0,05;0,001 – достоверность (p) относительно нормы

ROLE OF PEROXIDE LIPIDS OXIDATION IN FORMATION OF HEMODYNAMIC DISTURBANCES ON THE BACKGROUND OF CHRONIC COBALT INTOXICATION IN EXPERIMENT AT RATS

© 2010 A.I. Tedtoeva¹, I.V. Mozhaeva², S.G. Dzugkoev², F.S. Dzugkoeva², E.A. Takoeva², Z.R. Bitarova¹

¹ North-Osetiya State Medical Academy, Vladikavkaz

² Institute of Biomedical Researches of Vladikavkaz Scientific Centre RAS and Government of RSO -Alania

Free-radical processes proceed in all organs and tissues, being normal metabolic reaction which is important for a regulation of substances transport through membranes of prostaglandin, leucotriens synthesis, exchange of steroid hormones and catecholamins. Disturbance of free-radical oxidation is considered as the early, universal and nonspecific mechanism of damage of stationary rate the early, universal and nonspecific mechanism of damage, underlying in the basis of various diseases.

Key words: *cobalt, microcirculation, peroxide lipids oxidation*

Angelika Tedtoeva, Post-graduate Student. E-mail: angik.74@mail.ru

Irina Mozhaeva, Minor Research Fellow

Sergey Dzugkoev, Candidate of Medicine, Minor Research Fellow.

E-mail: biohimik-bog@mail.ru

Fira Dzugkoeva, Doctor of Medicine, Deputy Director

Elena Takoeva, Minor Research Fellow. E-mail: Elena_takoeva@mail.ru

Janna Bitarova, Assistant at the Biochemistry Department