

ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕННОГО КАЛЬЦИЕВОГО ГОМЕОСТАЗИСА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ КАДМИЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ.

К.Г. МИТЦИЕВ*, В.Б. БРИН***, А.К. МИТЦИЕВ**, О.Т.КАБИСОВ*

*Институт биомедицинских исследований ВНИЦ РАН и PCO-Алания,
Россия, 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40.; тел. (8672)53-76-61; e-mail: digur1985@mail.ru

**ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России, кафедра нормальной физиологии,
Россия, г. Владикавказ, 362019, ул. Пушкинская, 40.; тел. (8672)53-76-61; e-mail: digur1985@mail.ru

Аннотация. Хроническая интоксикация сульфатом кадмия приводит к повышению среднего артериального давления у экспериментальных животных, одновременно с этим происходит снижение показателей сократительной функции сердца. В условиях гипокальциемии патологические эффекты кадмия на сердечно-сосудистую систему приобретают более выраженный характер, что проявляется в еще более значимом угнетении насосной функции.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, гипокальциемия, сульфат кадмия, кальцитонин.

IMPACT OF CHANGES CALCIUM HOMEOSTASIS ON THE CARDIOVASCULAR EFFECTS OF CHRONIC CADMIUM INTOXICATION

K.G. MITTZIYEV, V.B. BRIN, A.K. MITTZIYEV, O.T. KABISOV

SBEE HPE NOSMA Health Ministry of Russia, Vladikavkaz

Abstract. Chronic toxicity of cadmium sulfate leads to an increase in mean arterial blood pressure in experimental animals at the same time a decrease in the contractile performance of the heart. In terms of hypocalcemia pathological effects of cadmium on the cardiovascular system becomes more pronounced character, which manifest itself in an even more significant inhibition of pump function.

Key words: cardiovascular system, hypocalcemia, cadmium sulfate, calcitonin.

Кадмий – широко распространенный токсический элемент, загрязняющий окружающую среду преимущественно антропогенным путем. Вне зависимости от пути поступления кадмий накапливается в организме, оказывая различный спектр токсических влияний [2]. Являясь металлом с переменной валентностью, кадмий активизирует процессы перекисного окисления липидов в миокарде и сосудах, приводя к окислительному повреждению тканей и формированию артериальной гипертензии [5]. Интоксикация кадмием вызывает повышение артериального давления при токсическом повреждении почек, при этом установлена прямая корреляционная зависимость между увеличением содержания кадмия в почках и повышением артериального давления [3]. Кардиотоксическое действие кадмия заключается в его способности инициировать развитие патофизиологических изменений в миокарде и стенке сосудов [4]. Являясь антагонистом кальциевых каналов, оказывая прямое сосудосуживающее действие, блокируя при этом эффекты сосудорасширяющих веществ, кадмий оказывает выраженное патогенное влияние на сердечно-сосудистую систему [6].

Известно, что формирование патологии висцеральных систем при отравлении кадмием в большинстве случаев происходит в условиях измененного кальциевого гомеостаза, поскольку ионы кальция способны вступать в метаболические связи с тяжелыми металлами, снижая их биодоступность, тем самым уменьшая их токсические эффекты [7]. Соответственно снижение концентрации кальция, скорее всего, должно приводить к повышению выраженности токсического действия ксенобиотиков.

Цель исследования – изучение влияния хронической кадмиевой интоксикации на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и её реактивность в условиях экспериментальной гипокальциемии.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на 45 крысах-самцах линии Вистар массой 200-300 г. 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. Экспериментальная модель гипокальциемии у экспериментальных животных создавалась путем ежедневного подкожного введения препарата «Миакальцик» – синтетического кальцитонина лосося в дозировке 0,6 МЕ/100 г веса животного в течение 20 дней. Для этого 1 мл (100 МЕ) препарата разводили в 9 мл физиологического раствора, а затем на 100 г массы тела крыс инъецировали 0,06 мл полученного раствора. Модель хронической кадмиевой интоксикации создавалась путём внутрижелудочного введения раствора сульфата кадмия в дози-

ровке 0,5 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; 2-я группа – животные с внутривенным введением сульфата кадмия; 3-я группа – животные с подкожным введением «Миакальцика» на фоне внутривенного введения сульфата кадмия. Определение гемодинамических показателей проводилось в остром эксперименте. Животные находились под тиопенталовым наркозом. Определялись следующие гемодинамические показатели: артериальное давление – инвазивно (кровенным способом) путем введения в бедренную артерию пластикового катетера, заполненного 10% раствором гепарина и подключенного к электроманометру «ДДА». 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, распечатка данных велась на принтере «Epson-1050+». Рассчитывались *среднее артериальное давление* (САД) по формуле САД = ДД + 1/3 ПД, где ДД – диастолическое давление, ПД – пульсовое давление; *частота сердечных сокращений* (ЧСС) – с помощью монитора МХ-04. При измерении минутного объема крови через левую общую сонную артерию в дугу аорты вводился термистор МТ-54М. Физиологический раствор фиксируемой температуры объемом 0,2 мл вводился в правое предсердие через катетеризируемую правую яремную вену. Кривые термодилуции регистрировались на самописце ЭПП-5. По специальным формулам [1] рассчитывались *сердечный индекс* (СИ), *ударный индекс* (УИ) и *удельное периферическое сосудистое сопротивление* (УПСС). Результаты обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента на ПЭВМ «Pentium-4» по программе «Prizma 4.0».

Результаты и их обсуждение. Изолированное введение сульфата кадмия экспериментальным животным приводило к достоверному повышению САД, относительно значений интактного контроля. Формирование артериальной гипертензии в условиях хронического отравления ксенобиотиком было обусловлено увеличением УПСС, тогда как показатели насосной функции сердца достоверно снижались относительно фоновых показателей (рис.1). Определение реактивности сердечно-сосудистой системы у животных группы №2 не установило значимых изменений, относительно интактного контроля. Однако способность сердечно-сосудистой системы к восстановлению исходных гемодинамических значений в условиях хронической кадмиевой интоксикации была значительно сниженной, что подтверждалось наличием более выраженной реакции снижения САД и УПСС спустя 60 минут после введения доксазозина и каптоприла (табл.1).

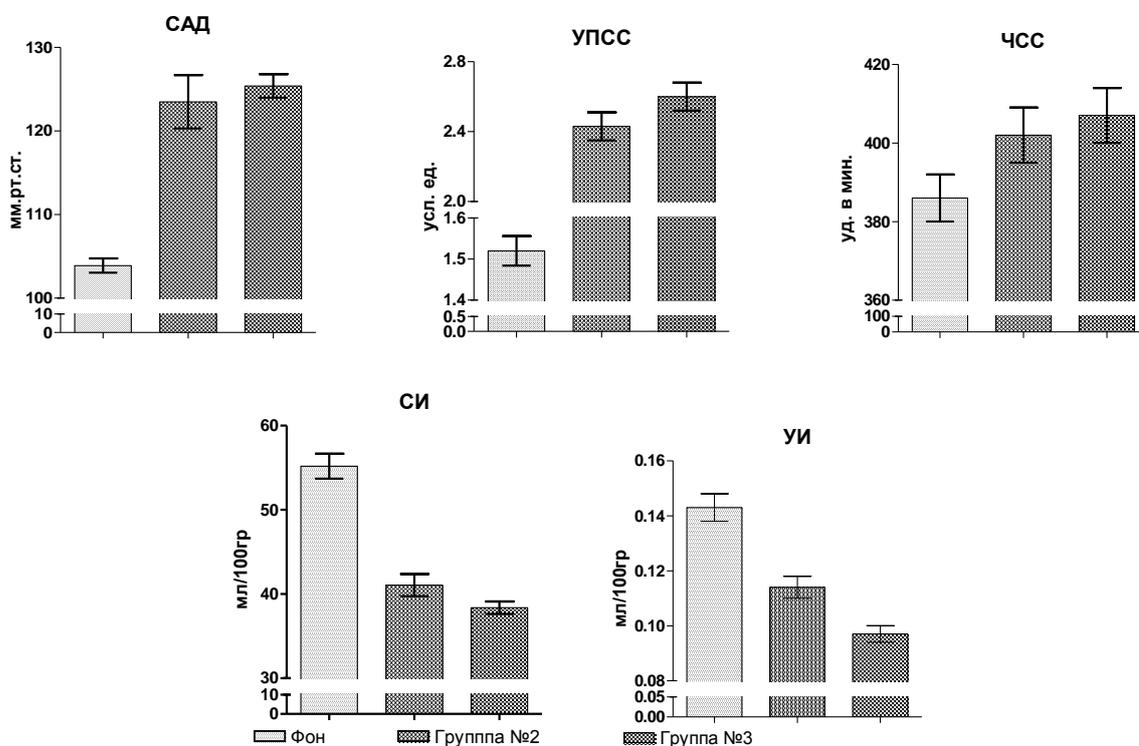


Рис. 1. Показатели системной гемодинамики

Кардиотоксические эффекты кадмия на фоне гипокальциемии проявлялись в виде снижения УИ и СИ, относительно показателей группы животных, изолированно получавших кадмий, что свидетельствует о более выраженном нарушении насосной функции сердца в условиях экспериментальной гипокальциемии (рис.1). Внутривенное введение доксазозина и каптоприла не выявило изменений реактивности сердечно-

сосудистой системы в группе животных №3, однако как и в группе животных №2, отмечалось снижение способности сердечно-сосудистой системы к восстановлению исходных показателей (табл.1).

Таблица 1

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

Условия опыта	САД (доксазозин)		УПСС (доксазозин)		САД (каптоприл)		УПСС (каптоприл)	
	1	60	1	60	1	60	1	60
	минута	минута	минута	минута	минута	минута	минута	минута
Фон	- 41,1%	- 12,8%	- 43,4%	11,2%	- 40,1%	- 24,8%	- 46,7%	- 25,6%
Группа №2	- 41,7%	- 31,4%	- 45,2%	34,2%	- 39,3%	- 36,7%	- 47%	- 39%
Группа №3	- 38,8%	- 21,9%	- 49,2%	32,7%	-41,2%	- 39,8%	-50%	- 46,9%

Таким образом, из полученных результатов следует, что кадмий в условиях хронического отравления способствует формированию артериальной гипертензии, одним из основных механизмов которой является повышение тонуса сосудистого русла. Снижение сократительной способности миокарда проявляющееся в виде уменьшения УИ и СИ свидетельствует о более выраженном кардиотоксическом действии кадмия в условиях экспериментальной гипокальциемии. Реактивность к ангиотензину и α_1 - адренореактивность в условиях кадмиевой интоксикации и сочетанного отравления кадмием с экспериментальной гипокальциемией остается неизменной. Однако снижение способности к восстановлению исходных гемодинамических показателей свидетельствует об ослаблении компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы в условиях хронической кадмиевой интоксикации и сочетанного отравления кадмием с экспериментальной гипокальциемией.

Литература

1. Брин, В.Б. Физиология системного кровообращения. Формулы и расчеты / В.Б. Брин, Б.Я. Зонис.– Изд-во Ростовского университета, 1984.– 88 с.
2. Брин, В.Б. Способ коррекции нефротоксического действия кадмия в эксперименте / В.Б. Брин, А.К. Митциев, К.Г. Митциев // Вестник новых медицинских технологий.– 2011.– Т. 18.– № 2.– С. 194–195.
3. Potential for early involvement of CYP isoforms in aspects of human cadmium toxicity / J.R. Baker [et al.] // Toxicol Lett.– 2003.– vol. 137.– №1-2.– P. 85–93.
4. Increased serumcadmium and strontium levels in young smokers: effects on arterial endothelial cell gene transcription / D. Bernhard [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.– 2006.– vol. 26.– №4.– P. 833–838.
5. Apocynin Ameliorates Cadmium-Induced Hypertension Through Elevation of Endothelium Nitric Oxide Synthase / C.R. Nwokocha [et al.] // Cardiovasc Toxicol.– 2013.– May 24.
6. Varoni, M.V. Cadmium as an environmental factor of hypertension in animals: new perspectives on mechanisms / M.V. Varoni, D. Palomba, S. Gianorso, V. Anania // Veterinary Research Communications.– 2003.– vol. 27.– №1.– P. 807–810.
7. Cadmium induced Drp1-dependent mitochondrial fragmentation by disturbing calcium homeostasis in its hepatotoxicity / S. Xu [et al.] // Cell Death Dis.– 2013 Mar 14;4:e540.