

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ-ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

 *на правах рукописи*

ОГАНЕСЯН ДАВИД ХАЧАТУРОВИЧ

**ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИЗМЕНЕНИЯ
КАЛЬЦИЕВОГО ГОМЕОСТАЗИСА НА
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОБАЛЬТА И
ЦИНКА**

3.3.3. Патологическая физиология

Диссертационная работа
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель – заслуженный
работник высшей школы РФ, заслуженный
деятель науки РСО-Алания, доктор
медицинских наук, профессор.

БРИН ВАДИМ БОРИСОВИЧ

ВЛАДИКАВКАЗ – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. РОЛЬ КОБАЛЬТА И ЦИНКА В ПРОЦЕССАХ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ. ВЗАИМОСВЯЗЬ С ОБМЕНОМ КАЛЬЦИЯ (обзор литературы)	16
1.1. Биологическая роль кобальта	17
1.1.1. Действие кобальта на сердце и сосуды.	18
1.1.2. Влияние кобальта на другие системы организма	19
1.2. Биологическая роль цинка	22
1.2.1. Влияние цинка на организм	22
1.2.2. Гемодинамические эффекты цинка	24
1.3. Особенности транспорта и метаболизма кальция в организме.	25
1.4. Взаимосвязи цинка, кобальта, кальция	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	29
2.1. Создание моделей экспериментальных гипер – и гипокальциемий... 30	30
2.2. Создание моделей избыточного поступления металлов в организм лабораторных животных.....	31
2.3. Проведение гемодинамических исследований	32
2.4. Определение содержания кальция и металлов	32
2.5. Определение содержания продуктов свободнорадикального окисления.....	33
2.6. Статистическая обработка полученных результатов	34
ГЛАВА 3 ВЛИЯНИЕ ИНТОКСИКАЦИИ ХЛОРИДОМ КОБАЛЬТА НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЁННОГО ГОМЕОСТАЗИСА КАЛЬЦИЯ.....	35
3.1. Влияние интоксикации хлоридом кобальта на показатели системной гемодинамики в условиях экспериментальной гиперкальциемии.....	35

3.1.1. Показатели системной гемодинамики при подкожном введении хлорида кобальта в дозе 2 и 4 мг/кг	35
3.1.2. Показатели системной гемодинамики при интрагастральном введении хлорида кобальта в дозе 2 и 4 мг/кг	37
3.1.3. Гистологическая картина миокарда под влиянием внутрижелудочного и подкожного введения хлорида кобальта в дозе 2 и 4 мг/кг	38
3.1.4. Влияние интоксикации хлоридом кобальта в дозе 2 мг/кг на системную гемодинамику в условиях гиперкальциемии вызванной введением витамина Д ₃	42
3.1.5. Влияние интоксикации хлоридом кобальта в дозе 4 мг/кг на показатели системной гемодинамики в условиях гиперкальциемии вызванной введением витамина Д ₃	44
3.1.6. Влияние интоксикации хлоридом кобальта в дозе 2 мг/кг на показатели системной гемодинамики в условиях гиперкальциемии вызванной введением хлорида кальция	48
3.1.7. Влияние интоксикации хлоридом кобальта в дозе 4 мг/кг на показатели системной гемодинамики в условиях гиперкальциемии вызванной введением хлорида кальция	50
3.1.8. Выводы.....	52
3.2. Влияние интоксикации хлоридом кобальта на показатели системной гемодинамики в условиях экспериментальной гипокальциемии	52
3.2.1. Влияние интоксикации хлоридом кобальта в дозе 2 мг/кг на показатели системной гемодинамики, в условиях гипокальциемии вызванной введением препарата «Миакальцик».....	52
3.2.2. Влияние интоксикации хлоридом кобальта в дозе 4 мг/кг на показатели системной гемодинамики, в условиях гипокальциемии вызванной введением препарата «Миакальцик».....	55

3.2.3. Влияние интоксикации хлоридом кобальта в дозе 2 мг/кг на показатели системной гемодинамики, в условиях гипокальциемии вызванной удалением паразитовидных желёз	57
3.2.4. Влияние интоксикации хлоридом кобальта в дозе 4 мг/кг на показатели системной гемодинамики, в условиях гипокальциемии вызванной удалением паразитовидных желёз	59
3.2.5. Содержание кобальта и кальция в бедренных костях крысы	61
3.2.6. Исследования перекисного окисления липидов на фоне изолированного введения кобальта в дозе 4 мг/кг	62
3.2.7. Выводы.....	63
ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ИНТРАГАСТРАЛЬНОГО И ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ ХЛОРИДА ЦИНКА НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЁННОГО ГОМЕОСТАЗИСА КАЛЬЦИЯ	65
4.1. Показатели системной гемодинамики при подкожном введении хлорида цинка в дозе 20 и 1 мг/кг	65
4.2. Показатели системной гемодинамики при внутрижелудочном введении хлорида цинка в дозе 20 и 1 мг/кг	67
4.3. Гистологические изменения тканей сердца под влиянием внутрижелудочного и подкожного введения хлорида цинка в дозе 20 и 1 мг/кг.....	69
4.4. Влияние подкожного введения хлорида цинка в дозе 20 мг/кг на показатели системной гемодинамики в условиях гиперкальциемии вызванной введением витамина Д ₃	70
4.5. Влияние интрагастрального введения хлорида цинка в дозе 20 мг/кг на показатели системной гемодинамики в условиях гиперкальциемии вызванной введением витамина Д ₃	73
4.6. Влияние подкожного введения хлорида цинка в дозе 20 мг/кг на показатели системной гемодинамики в условиях гиперкальциемии вызванной введением хлорида кальция	75

4.7. Влияние внутрижелудочного введения хлорида цинка в дозе 20 мг/кг на показатели системной гемодинамики в условиях гиперкальциемии вызванной введением хлорида кальция	77
4.8. Степень накопления цинка в костях и концентрация кальция при введении в дозе 20 и 1 мг/кг	79
4.9. Выводы.....	80
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО ВВЕДЕНИЯ ХЛОРИДА КОБАЛЬТА И ЦИНКА НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЁННОГО КАЛЬЦИЕВОГО ГОМЕОСТАЗИСА	81
5.1. Влияние сочетанного введения хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг и цинка 1 мг/кг на показатели системной	81
5.1.2. Гистологические изменения миокарда при сочетанном введении хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг и цинка 1 мг/кг в условиях изменённого кальциевого гомеостаза.	83
5.2. Влияние сочетанного введения хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг и цинка 20 мг/кг на показатели системной гемодинамики в условиях изменённого кальциевого гомеостаза	84
5.3. Выводы.....	87
5.4. Некоторые механизмы эффектов тяжёлых металлов	88
5.4.1. Исследование перекисного окисления липидов на фоне сочетанного и изолированного введения кобальта 4 мг/кг и цинка 1 мг/кг	88
5.4.2. Выводы.....	89
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	90
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

Как известно, экополлютанты оказывают существенное негативное влияние на здоровье индивида. Они вызывают нарушения гомеостаза и увеличивают риск формирования хронических заболеваний, приводя к инвалидности и ранней гибели организма. К таким веществам, в частности, относятся соли тяжелых металлов цинка, кобальта, кадмия свинца которые являются распространенными экополлютантами [57] в промышленных регионах. Они обладают высокой кумулятивной активностью и способны длительное время задерживаться в организме.

Известно, что до 2020 года в городе Владикавказе работал завод «Электроцинк», одно из наиболее крупных предприятий цветной металлургии, выбросы которого содержали огромный спектр разных металлов, которые в конечном итоге приводили к превышению ПДК [75] многих тяжелых металлов, в том числе кобальта и цинка, их накоплению в почве, растениях и живых организмах.

Степень их опасности для организма человека характеризуется высокой кумулятивной активностью и способностью долгое время задерживаться в организме человека и животных [57] Они не разрушаются в печени, принимают участие в метаболических циклических процессах. Их химическое состояние быстро меняется под воздействием среды, избыток их приводит к дефициту жизненно важных макроэлементов, вытесняя их в биохимических процессах, а также они обладают ионообменными (замещающими) свойствами [78].

Кобальт необходим для поддержания процессов жизнедеятельности организма, а именно, стимуляции эритропоэза [68], синтеза нуклеиновых кислот, витаминов и многих гормонов, нормального протекания деятельности ферментных систем и всех видов метаболизма (белки, жиры, углеводы) [50].

Содержание кобальта в плазме находится в пределах от 0,246-0,257 мг/кг. Самое высокое содержание данного металла в печёночной ткани (0,095 – 0,144 мг/кг), затем по убывающей - поджелудочная, почечная ткань, селезёночная. Выведение кобальта осуществляется почками. Суточная потребность - 0,06 – 0,8 мг. Экспериментально обосновано, что кобальт способен накапливаться в матриксе лизосом в результате образования комплекса с анионными группами молекул и конкурировать с ионами Ca^{++} и Mg^{++} за связывание с наиболее активными центрами протонной помпы [38, 139]

Цинк также является эссенциальным микроэлементом. В организме человека содержится около 2-3 г цинка, и почти 90% находится в мышцах и костях [124].

Пероральное поступление цинка приводит к его абсорбции на протяжении всего тонкого кишечника, и распределение затем происходит через плазму крови, где перенос в большей части происходит белками плазмы крови (альбумин, альфа-2 микроглобулин, металлотионеины, церулоплазмин, трансферрин). Альбумин, альфа-2 макроглобулин производят неспецифический транспорт, а церулоплазмин, трансферрин и металлотионеины – специфический транспорт металла [127, 148, 150].

Экспериментальными исследованиями установлено, что повышенное поступление кобальта поддерживает активность кальций-зависимых протеиназ в тканях крыс, а также может способствовать его депонированию в матриксе лизосом в результате комплексообразования с анионными группами [140].

Известно, что кальций и магний, являются необходимыми элементами для нормальной деятельности клеток сердца, в том числе участвуя в некоторых ферментативных процессах. Кобальт снижает количество энергетических фосфатов, соответственно, формируются необратимые ишемические процессы в сердце с осложнением - инфарктом миокарда. Это связано с нарушением метаболизма жирных кислот, пирувата в цикле Кребса [102, 144].

Повышенные концентрации кобальта в окружающей среде встречаются достаточно часто, приводя к накоплению металла в тканях организма человека, что подчёркивает важность разработки способов профилактики патогенных

эффектов металла. В литературе приведены данные о влиянии токсических доз кобальта и цинка на организм [92, 105, 122], однако работы, посвящённые анализу влияния хлорида кобальта и цинка на гомеостазис кальция, параметры системной гемодинамики и возможности экспериментальной профилактики этих нарушений с помощью малых доз цинка в современной литературе практически отсутствуют.

Работа выполнена в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению «Анатомия, физиология и патология висцеральных систем»

Цель работы.

Исходя из вышеизложенного целью работы послужило изучение механизмов возможного изменения параметров системной гемодинамики при введении солей кобальта и цинка на фоне нарушенного гомеостазиса кальция (гипо – гиперкальциемия), а также изучение протекторного действия малых доз солей цинка при интоксикации хлоридом кобальта.

Для достижения поставленной конечной цели в работе решались следующие задачи:

- 1 Исследовать влияние изолированного интрагастрального и подкожного введения хлорида кобальта в дозах 2 мг/кг и 4 мг/кг на функциональный статус сердечно-сосудистой системы, гистологические изменения тканей сердца, и на кумуляцию металла в костях.
- 2 Изучить влияние изолированного интрагастрального и подкожного введения хлорида цинка в дозах 20 мг/кг и 1 мг/кг на функциональный статус сердечно-сосудистой системы, на степень кумуляции металла в костной ткани, и гистологическое изменение тканей сердца.

- 3 Оценить эффект гиперкальциемии при интрагастральном и подкожном введении хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг и 4 мг/кг на системную гемодинамику.
- 4 Исследовать влияние гипокальциемии на гемодинамические эффекты интрагастрального и подкожного введения хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг и 4 мг/кг.
- 5 Оценить эффект гиперкальциемии на системную гемодинамику и уровень Ca^{++} крови при интрагастральном и подкожном введении хлорида цинка в дозе 20 мг/кг.
- 6 Оценить эффекты сочетанного интрагастрального введения кобальта в дозе 4 мг/кг и хлорида цинка в дозе 1 мг/кг на перекисное окисление липидов и гистологическое изменение тканей сердца и его функции.

Новизна работы

Установлено, что дозозависимые токсические эффекты солей кобальта и цинка на систему кровообращения, кумуляцию в костной ткани однонаправлены при внутрижелудочном и подкожном введении.

Эффекты токсических металлов на гемодинамику проявляются формированием стойкой гипертензивной реакции, в основе которой лежат увеличение периферического сопротивления сосудов и снижение насосной функции миокарда (артериальная гипертензия носит гипокинетический характер).

Показано, что гиперкальциемия и малые дозы солей цинка обладают протекторной активностью и способствуют меньшим сдвигам гемодинамических показателей в условиях хронического токсического действия солей кобальта. Гипокальциемия, как правило, увеличивает выраженность изменений системной гемодинамики при действии кобальта. Новизна результатов подтверждена патентом на изобретение № 2699800 от 11.09.2019.

Установлено, что повышенные дозы цинка вызывают мощную интоксикацию, однако при введении в малых дозах цинк способствует

ослаблению отрицательных влияний кобальта. Экспериментальное введение малых доз цинка смягчает действие хлорида кобальта на показатели перекисного окисления липидов при его внутрижелудочном введении. Введение малых доз цинка как изолированно, так и в сочетании с кобальтом способствует активации ферментов антиоксидантной защиты.

Научно-практическая значимость работы

Данные исследований демонстрируют, что превышение физиологического поступления в организм соединений кобальта и цинка ведёт к формированию нарушений структуры и функции сердечно-сосудистой системы. При этом отмечается определённая зависимость гемодинамических эффектов тяжёлых металлов от гомеостаза кальция. Выявленные эффекты хронического действия солей цинка и кобальта на организм и их определённая зависимость от метаболизма кальция относятся к разделу фундаментальной медицины, уточняют механизмы взаимодействия тяжёлых металлов и кальция в биохимических процессах организма человека.

Вместе с тем, ослабление токсических эффектов при совместном применении кобальта и малых доз цинка, равно как и при создаваемой гиперкальциемии, может послужить основой для разработки принципов профилактики и терапии гемодинамических проявлений интоксикации кобальтом, что, безусловно, имеет практическое значение.

Результаты диссертации используются в учебном процесс кафедр нормальной и патологической физиологии, профессиональной патологии, а также в научно-исследовательской работе, в отделе физиологических и биохимических механизмов патологии Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ежедневное (в течение тридцати дней) интрагастральное или парентеральное введение высоких доз хлорида кобальта или хлорида цинка вызывает сходные гемодинамические эффекты в виде артериальной гипертензии, вызванной увеличением общего периферического сосудистого сопротивления при ослаблении насосной функции сердца.
2. Изменение гомеостаза кальция модулирует гемодинамические эффекты хлорида кобальта. Гиперкальциемия, создаваемая с помощью гипервитаминоза Д₃, ослабляет гемодинамические нарушения, вызванные введением хлорида кобальта, а гипокальциемия после введения кальцитонина увеличивает выраженность гипертензивной реакции и падение насосной функции сердца.
3. Гемодинамические изменения, вызванные подкожным введением хлорида цинка, ослабляются гиперкальциемией, но мало меняются при интрагастральном введении металла.
4. Экспериментальное внутрижелудочное введение цинка в дозе 1 мг/кг частично нивелирует влияние хлорида кобальта (4 мг/кг) на свободно-радикальное окисление, функциональный статус сердечно-сосудистой системы и гистологическое строение ткани сердца. Введение малых доз цинка как изолированно, так и в сочетании с кобальтом способствует активации ферментов антиоксидантной защиты.
5. Ежедневное интрагастральное введение высоких доз хлорида кобальта и хлорида цинка вызывает гистологические изменения тканей сердца в виде повреждения кардиомиоцитов и изменения структурного рисунка миокарда.

Степень апробации работы

Материалы диссертации представлены на Всероссийских и международных научно-практических конференциях: XVII, XIX, XX конференциях молодых учёных и специалистов «Молодые учёные – медицине» (Владикавказ, 2019-2021

гг.); XIII международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные науки сегодня» (North Charleston, USA 2017 г.); международной научной конференции «Биосфера и человек» (Майкоп, 2019 г.); IX Международной научной конференции «Научный диалог: вопросы медицины» Международной научно-исследовательской федерации «Общественная наука» (Москва, 2017 г.); VI научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в рекреации здоровья населения» (Владикавказ, 2018 г.); «International Conference on Health and Well-Being in Modern Society» (Якутск, 2019 г.).

Личный вклад автора.

Диссертантом лично проведены эксперименты по изучению системной гемодинамики, свободнорадикального окисления и содержания металлов в костной ткани. Самостоятельно проводилась статистическая обработка, анализ и описание полученных результатов. Лично и в соавторстве подготовлены научные публикации и заявка на выдачу патента на изобретение. Также автором полностью осуществлялся уход за лабораторными животными и соблюдение правил работы с экспериментальными животными.

Структура и объем диссертационной работы.

Диссертация написана по общепринятому стилю, изложена на 133 страницах, включает введение, главы обзора литературы, материалов и методов исследования, изложения собственных результатов исследования, заключение и обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список используемых сокращений, список литературы. Библиографический указатель включает 162 работы (80 русскоязычных публикаций и 82 источника на иностранных языках). Текст диссертации включает 33 рисунка, 22 цифровые таблицы (вынесены в приложение).

Публикации по научно-исследовательской работе

1. Оганесян, Д. Х. Изменение параметров системной гемодинамики при подкожном и внутривенном введении кобальта / Д. Х. Оганесян, В. Б. Брин, О. Т. Кабисов // Владикавказский медико-биологический вестник. - 2015. - Т. 21. - №31. - С. 25-27.
2. Оганесян, Д. Х. Влияние экспериментальной гипокальциемии на показатели системной гемодинамики в условиях кобальтовой интоксикации / Д. Х. Оганесян, В. Б. Брин, О. Т. Кабисов // Вестник новых медицинских технологий. - 2017. - №1. - С. 60-64.
3. Оганесян, Д. Х. Влияние интрагастрального и парентерального введения хлорида цинка на системную гемодинамику в условиях изменённого кальциевого гомеостаза / Д. Х. Оганесян, В. Б. Брин, О. Т. Кабисов // Кубанский научный медицинский вестник. - 2017. - №2 (163). - С. 109-112.
4. Способ уменьшения гипертензивного эффекта хлорида кобальта кальцитонином [Текст]. Патент № 2699800 / Д. Х. Оганесян, В. Б. Брин, О. Т. Кабисов. Рос. Федерация. Патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Заявка: 2017138187, 2017.11.01.
5. Оганесян, Д. Х. Влияние экспериментальной гиперкальциемии, вызванной витамином D₃, на показатели системной гемодинамики в условиях интоксикации хлоридом кобальта / Д. Х. Оганесян, В. Б. Брин, О. Т. Кабисов // Вестник новых медицинских технологий. - 2017.- №4.- С.51-55.
6. Оганесян, Д. Х. Влияние экспериментальной гиперкальциемии на показатели системной гемодинамики в условиях интоксикации хлоридом кобальта и цинка // Научный диалог: вопросы медицины: материалы IX международной научной конференции. - Санкт-Петербург, 2017. - С.21-26.
7. Оганесян, Д. Х. Влияние изменённого кальциевого гомеостаза на параметры системной гемодинамики при хронической интоксикации хлоридом

кобальта // Фундаментальные и прикладные науки сегодня: материалы XIII международной научно-практической конференции. - North Charleston: CreateSpace, 2017. – С. 23-26.

8. Оганесян, Д. Х. Гипокальциемия усиливает эффекты хлорида кобальта на параметры системной гемодинамики // Молодые учёные – медицине: материалы XVII науч. конф. молодых учёных и специалистов с международным участием. - Владикавказ, 2018. - С. 211-216.

9. Оганесян, Д.Х., Брин В.Б. Влияние изменённого кальциевого гомеостаза на показатели системной гемодинамики в условиях интоксикации хлоридом цинка // Новые технологии в рекреации здоровья населения: материалы VI науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Владикавказ: Владикавказский научный центр Российской академии наук, 2018. - С. 99-103.

10. Оганесян, Д. Х. Влияние хлорида кобальта на гомеостазис кальция и системную гемодинамику в условиях экспериментальной гиперкальциемии // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2019. - №14 (1-2). - С. 223-228.

11. Экспериментальный анализ влияния цинка на гемодинамические эффекты кадмия и кобальта / Брин, В.Б., Кабисов, О.Т., Оганесян, Д.Х. [и др.] // Биосфера и человек: материалы международной научной конференции. - Майкоп: ЭЛИТ, 2019. - С. 245-248.

12. Oganesyanyan D.Kh., Brin V.B., Kabisov O.T. Zinc Properties in Weakening the Pathogenic Effects of Excess Cobalt Intake // Advances in Health Sciences Research, 2019, Volume 16, International Conference on Health and Well-Being in Modern Society (ICHW 2019), p. 200-203

13. Brin V.B., Kabisov O.N., Oganesyanyan D.Kh., Mittziev K.G., Mittziev A.K. Arterial Hypertension under Combined Effect of Metals in Experiments on Rats // Advances in Health Sciences Research, 2019, Volume 16, International Conference on Health and Well-Being in Modern Society (ICHW 2019), p.37-41.

14. Оганесян, Д. Х. Изменение параметров системной гемодинамики на фоне гиперкальциемии в условиях сочетанного и изолированного введения кобальта и

цинка / Д. Х. Оганесян, В. Б. Брин, О. Т. Кабисов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2020. - №3 (64). - С. 80-86.

15. Оганесян, Д. Х. Изменение параметров системной гемодинамики на фоне гиперкальциемии в условиях сочетанного и изолированного введения кобальта и цинка // Молодые учёные – медицине»: материалы XVII науч. конф. молодых учёных и специалистов с международным участием. - Владикавказ, 2020. – С. 234-240.

16. Оганесян, Д. Х. Экспериментальная профилактика мелатонином и малыми дозами цинка нарушений гомеостаза кальция при интоксикации кобальтом / Д. Х. Оганесян, В. Б. Брин // Вестник новых медицинских технологий. - 2020. - Т. 28, - №2.- С. 84-88.

17. Оганесян, Д.Х., Брин В.Б. Кабисов О.Т. Связь механизмов развития артериальной гипертензии токсического генеза с процессами перекисного окисления липидов // Ежегодная всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше». Кардиологический вестник, спецвыпуск 2021., Т - 16., С. 40.

18. Oganesyanyan D.Kh., Brin V.B., Kabisov O.T. Low doses of zinc chloride decrease the activation of lipid peroxidation and the hemodynamic effects of toxic doses of cobalt small doses of zinc attenuate the effects of cobalt in rats // Natural volatiles and essential oils. 2021, Volume 8(4), P. 7069-7076.

19. Оганесян, Д. Х. Влияние мелаксена в условиях искусственной гипокальциемии на гемодинамические проявления кобальтовой и цинковой интоксикации в эксперименте / Д. Х. Оганесян, В. Б. Брин, О. Т. Кабисов // Вестник новых медицинских технологий. 2022.- Т. 29, №1.- С.89-92.

ГЛАВА 1. РОЛЬ КОБАЛЬТА И ЦИНКА В ПРОЦЕССАХ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ. ВЗАИМОСВЯЗЬ С ОБМЕНОМ КАЛЬЦИЯ

(Обзор литературы)

Как известно, экополлютанты оказывают существенное негативное влияние на здоровье индивида. Они вызывают нарушения гомеостаза и увеличивают риск формирования хронических заболеваний, приводя к инвалидности и ранней гибели организма [32].

К таким веществам, в частности, относятся соли цинка и кобальта, которые являются распространенными экополлютантами в промышленных регионах. Они обладают высокой кумулятивной активностью и способны длительное время задерживаться в организме. Их избыток приводит к дефициту эссенциальных макроэлементов, таких как кальций, вытесняя их в металлопротеинах, чему способствуют ионообменные свойства цветных металлов [71, 161]

Их соединения не разрушаются в почве, воде, растениях и организме животных, они могут длительное время сохраняться в объектах окружающей среды [36] и накапливаться в тканях животных, что приводит к ухудшению санитарного качества продуктов питания и воды. Эти вещества при определенных условиях способны передаваться или накапливаться в звеньях пищевой цепи [77] и именно к таким веществам относятся тяжёлые металлы – кобальт и цинк.

Известно, что тяжёлые металлы применяют при производстве лакокрасочных материалов [24]. Токсичность краскам придают вводимые в их состав соединения металлов, в том числе кобальта и цинка. Это может произойти при покраске обширных поверхностей без надлежащего проветривания помещения и мер специальной защиты. Вместе с воздухом через дыхательные пути в легкие человека попадают пары растворителей и аэрозоль, содержащий как твердые частички, так и жидкий компонент краски. При этом вредные соединения металлов, попавшие в организм через дыхательные пути, оказывают более быстрый эффект, поступая в кровь.

Кроме того, надо отметить, что несмотря на серьёзное развитие стоматологии, и поиска новых безвредных для организма материалов имплантации и протезирования, все же в некоторых случаях применяют кобальт-хромовые сплавы, в которых доля кобальта составляет более 60 процентов. У данного способа есть отрицательная сторона, долгое ношение зубных коронок или бюгельных протезов, вызывает развитие гальванического синдрома и окрашивание дёсен в синий цвет [69].

Существует множество научных трудов, где обсуждается физиологическая и биологическая роль этих металлов в различных системах, органах и тканях человеческого организма, однако благоприятное влияние данных элементов возможно только при условии, что не превышен допустимый порог их содержания в организме [6, 58, 73, 76, 79].

Кобальт - один из важных для организма химических соединений. При этом, избыток данного элемента токсичен для организма и может привести к летальному исходу [112].

Несмотря на то, что цинк - распространённый промышленный загрязнитель, он также является важным биоэлементом. Но его высокие дозы также токсичны для человека [94]. Известно, что антропогенное поступление цинка в окружающую среду превышает природное более чем в 5 раз.

1.1. Биологическая роль кобальта

Интерес к биохимии кобальта возник в 30-х годах прошлого столетия. Это было связано с ростом заболеваемости крупного рогатого скота в разных уголках земного шара. Животные теряли в весе, проявлялись симптомы анемии, гиподинамия, затем животные погибали. Изменения в крови говорили о дефиците железа. Впоследствии было доказано, что причина не в железе, а в выраженном дефиците Co^{++} , добавление к корму которого купировало все токсические эффекты [160].

Концентрация кобальта в крови, органах и тканях человека обозначена во многих исследованиях. В среднем содержание металла - 0,040 мг/л [1, 59], а именно, в эритроцитах –0,061-0,17, печёночной ткани - 0,081 – 0,211 мг/кг, затем по убыванию почки, поджелудочная железа, селезёнка, сердце [23]. Выведение кобальта из организма осуществляется почками. Суточная потребность в кобальте не должна превышать 1000 мкг/день [40, 118]. Роль кобальта как биоэлемента многогранна: влияет на углеводный и липидный обмен [19, 80].

Кобальт уменьшает концентрацию липопротеидов очень низкой плотности в крови и способствует выведению холестерина из сосудов, тем самым осуществляя антиатеросклеротический эффект [63]. Доказано, что недостаточное поступление кобальта в организм людей и животных выступает фактором развития зубной болезни [33].

До настоящего времени остаётся открытым вопрос о связи этого микроэлемента с канцерогенезом. Кобальт обладает канцерогенным эффектом [120, 130], он внесён в перечень канцерогенных агентов IARC 1991 [86], (Агентства по исследованию рака Международной Организации Здравоохранения), но при этом, ряд его соединений обладают антиканцерогенным действием. Введение 0,01 мг/кг кобальта затормаживает развитие лимфосаркомы Плисса и асцитной карциномы Эрлиха у мышей [26, 111, 134].

1.1.1. Действие кобальта на сердце и сосуды.

Впервые негативные эффекты кобальта выявлены в Бельгии и США (50-е гг. 20-го века), когда использовали хлорида кобальта как добавку к пиву (1,4–1,7 мг/л) для улучшения вкусовых качеств напитка, что приводило к кобальтовой («пивной») кардиомиопатии, сопровождающейся тяжёлыми нарушениями в работе сердца, полицитемии, гиперплазии щитовидной железы и летальному исходу.

Интоксикация кобальтом значительно повреждает сердечную ткань [129, 89], действуя непосредственно на миокард [27]. Скорее всего это связано со

способностью кобальта накапливаться в сердечной мышце и приводить к развитию инфаркта миокарда и микроангиопатий. Токсические дозы кобальта значительно воздействуют на системную гемодинамику, о чем свидетельствует ряд экспериментальных научных трудов. [28, 61, 136, 137]. Установлен гипертензивный эффект кобальта у крыс в работе В.Б. Брига с соавт.[10].

Ключевым цитотоксическим механизмом действия кобальта является дисбаланс кальциевого гомеостаза [144]. В экспериментах на крысах было доказано, что использование высококонцентрированного раствора кобальта вызывает кардиодепрессивное действие [118]. Отрицательный инотропный эффект авторы связывают с влиянием кобальта на каналы кальция кардиомиоцитов, так как при введении блокатора кальциевых каналов верапамила цитотоксичность металла снижается [87]. Некоторые авторы отмечают гипотензивный эффект, опосредованный вазодилатирующим эффектом ионов кобальта на микроциркуляцию [51, 64]. Описанная противоречивость данных о влиянии кобальта на системное кровообращение требует дальнейшего исследования.

1.1.2. Влияние кобальта на другие системы организма

Доказано, что значимый эффект кобальта - влияние на гемопоэз [62]. Если говорить обобщённо о влиянии кобальта на процесс кроветворения, то нужно сказать, что физиологические концентрации стимулируют гемопоэз и синтез гемоглобина и вызывают полицитемию [92, 105, 122], токсические дозы - угнетение эритропоэза, недостаток - анемию и гипокобальтоз [30]

В состав альбуминов и глобулинов, фибрина, аминокислот цистеина и гистидина входит кобальт, более 39% кобальта связано с белковыми фракциями в печени [90, 138], которые образуют сложные комплексные биологически активные соединения [110].

Соли кобальта влияют на пищеварение: у детей с хроническими заболеваниями органов пищеварения выявлено нарушение баланса кобальта

[153]. Это связано с использованием его в процессах жизнедеятельности микрофлорой желудочно-кишечного тракта, в котором происходит синтез ряда витаминов группы В, фолиевой кислоты, поэтому целесообразно использовать соединения кобальта с биотином в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Но избыток кобальта (до 10 мг на животное) снижает его усвоение до 16%, при дальнейшем повышении концентрации дальнейшего снижения всасывания не происходит, что говорит об ограниченной способности организма животных регулировать процесс поступления кобальта из пищеварительного тракта. Данный процесс существенно усугубляется при портальной циррозе и гемохроматозе. После всасывания кобальт концентрируется в печени и в меньшей степени в щитовидной железе, надпочечниках, почках, лимфатических узлах и поджелудочной железе [89].

Кобальт является структурным компонентом молекулы витамина В₁₂, массовая доля его составляет 4,5% (кобаламин). Он также регулирует биосинтез гема из протопорфирина, способствуя включению иона железа в гемоглобин, стимулирует синтез эритроэтинов, образование молодых форм эритроцитов (ретикулоцитов). Кобальт ускоряет процесс дифференцировки эритроцитов [20].

Учитывая тесную связь кобальта и витамина В₁₂ нужно отметить, что витамин, являясь фактором роста, участвует в образовании лабильных метильных групп и в синтезе холина, метионина, креатина, нуклеиновых кислот, способствует накоплению в эритроцитах сульфгидрильных соединений. Витамин В₁₂ активирует гемостатическую систему крови. Витамин В₁₂ эффективен при злокачественной (пернициозной) анемии у людей.

Являясь биологически активным элементом, кобальт способен влиять на обмен веществ [17], регулирует синтез инсулина, оказывает влияние на обмен простых и сложных белков и лучшее усвоение витаминов А, Е, С, участвует в синтезе белков, жиров и углеводов [34].

В изученной литературе не было получено конкретного ответа на вопрос: оказывает ли кобальт какие-либо эффекты на почки? Доказана нефротоксичность

кобальта, однако, встречаются данные, отрицающие негативное влияние и даже профилактическое влияние кобальта на ренальные структуры [147].

Вследствие обширного кровоснабжения, особенностей функционирования канальцевого аппарата и большой площади соприкосновения тубулярного аппарата с тяжёлыми металлами, способствующих рециркуляции и отложению в почках токсинов, они становятся основным органом-мишенью действия токсикантов, а так же есть данные о том, что при хронической интоксикации родителей, у потомства крыс наблюдаться изменения в почках [4, 18, 117].

Повреждающее действие кобальта на почки обусловлено связью с сульфгидрильными группами белков переносчиков, формирующих активное соединение «металл-белок», который фильтруясь гломерулами, реабсорбируется клетками проксимального канальца, подвергаясь в дальнейшем расщеплению в лизосомах нефротелия [66, 95, 99, 142].

Свободные ионы металлов связываются с металлотионеинами, глутатионом, либо лигандами мембранных протеинов апикальной поверхности эпителия канальцевого аппарата почек [101]. Однако, происходит связывание металла с нуклеофильными группировками клеток при перенасыщении буфера концентрацией металлов, превышающей пороговую [98, 118].

Суточная потребность человека в кобальте - 0,007-0,015 мг. На каждый килограмм массы тела человека приходится в среднем 0,2 мг кобальта [118, 154]. Акобальтоз развивается при его нехватке.

Содержание кобальта уменьшается в цельной крови за счёт уменьшения в сыворотке крови и эритроцитах при нарушениях его обмена. Увеличивается экскреция кобальта с мочой, снижается с калом. На терминальной стадии почечной недостаточности концентрация кобальта в печени, почках, сердце, лёгких, селезёнке, поджелудочной железе, скелетных мышцах уменьшается, в костной ткани – увеличивается [31]. Избыток кобальта в организме гено-, ферменто- и мембранотоксичен [16, 49, 53].

В основе его токсического эффекта, как и других многих тяжелых металлов, лежит окислительный стресс [157], разрушающий мембрану клетки и

вызывающий структурно – функциональные и морфологические изменения. В формировании данных изменений значимую роль играет блок функционально активных структурных белков и функционирующих ферментов [46, 54].

С некоторыми металлами, в частности со свинцом, кобальт образует синергетические связи, увеличивая их патологические эффекты [84]. Продолжительное воздействие химических факторов на лиц, работающих во вредных производствах, приводит к напряжению механизмов адаптации, происходит активация анаэробного метаболизма [14]. Токсическое воздействие кобальта изучалось многократно, однако, механизмы его повреждающего действия на организм остаются малоизученными.

1.2. Биологическая роль цинка.

Биологическая роль металла доказана примерно 120 лет назад, когда J. Raulin (1869) [141] обнаружил, что цинк необходим для развития *Aspergillus niger*, данный факт впоследствии был подтвержден как для растений, так и животных. Более точное понимание биологической роли цинка в животном организме было получено благодаря открытию D. Keilin (1941 г.) [113], в котором доказано, что цинк -составная часть карбонат-дегидратазы.

1.2.1 Влияние цинка на организм.

Цинк является важным микроэлементом для всех живых организмов. Человеческий организм содержит 2-3 г цинка и почти 90% его встречается в мышцах и костях [124]. Другие органы, содержащие большое количество цинка, включают простату, печень, желудочно-кишечный тракт, почки, кожу, лёгкие, мозг, сердце и поджелудочную железу [3, 91, 104, 108].

Известно, что содержащие цинк ферменты делятся на 2 группы в зависимости от связи между металлом и белком: металлоферменты, где цинк прочно связан с белком (более 300 видов), и металлоферментные комплексы

(более 100 видов), выполняющие структурную, каталитическую и регуляторную функции.

Цинк - единственный металл, встречающийся в каждом классе ферментов, но его нельзя заменить другим металлом. Цинк контролирует экспрессию генов в процессе репликации и дифференцировки клеток, при его дефиците повреждается ДНК [12, 103, 162].

При недостаточном поступлении цинка в организм невозможен нормальный белковый обмен, деление клеток, рост, нарушаются процессы апоптоза, регенерации, репродукции [52, 121, 97]. Цинк участвует в синтезе медиаторов воспаления, например, С-реактивного белка. Оказывает влияние на иммунную систему, воздействуя на синтез Т-лимфоцитов, фагоцитоз нейтрофилов, поэтому при недостаточности цинка отмечают вторичный иммунодефицит (снижение гамма-глобулинов крови, лимфаденопатия) [29, 156].

Кроме того, цинк выступает компонентом активных ферментов, обеспечивающих секрецию и реабсорбцию ряда веществ в почечных канальцах. [72]. Концентрация цинка в сыворотке крови положительно коррелирует с величиной клубочковой фильтрации [37] и концентрацией альбуминов при хроническом гломерулонефрите. По данным литературы, у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, наблюдается дефицит сывороточного цинка [21, 114, 155, 159]. Помимо этого, цинк - кофактор процессов регенерации и репарации тканей [119]. Также он стабилизирует процессы проницаемости цитоплазматических мембран клеток, повреждённых при свободнорадикальном окислении [85].

Некоторые авторы отмечают, что мембраностабилизирующее действие цинка предотвращает высвобождение гидролитических ферментов, таких как катепсин D и коллагеназа, контролирующих распад повреждённых тканей [65, 126]. Поэтому, при обострении воспалительного процесса увеличивается потребность в цинке, и он мобилизуется из крови.

1.2.2. Гемодинамические эффекты цинка.

Показано, что дефицит поступления цинка ведёт к изменениям артериального давления в виде его снижения. В работе R.L. Wilson и др. (2017) показано, что при недостатке цинка в рационе беременных мышей наблюдается снижение показателей артериального давления, которое ведёт к нарушению плацентарного кровообращения [158]. По мнению авторов, это связано с тем, что цинк способствует синтезу ряда ферментов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в почках, которая катализирует продукцию вазоконстрикторов, тем самым повышая артериальное давление.

В другой работе доказано [106], что умеренное ограничение поступления цинка во время внутриутробного развития плода и постнатального роста вызывает изменения в липидном обмене, а также в сосудистой и почечной системе, при изменении концентрации оксида азота, что может впоследствии способствовать развитию сердечно-сосудистой и почечной патологии во взрослой жизни. Интересен тот факт, что после развития изменений вследствие дефицита поступления цинка во внутриутробном периоде, эти нарушения не восстанавливаются при постнатальном соблюдении диеты, богатой цинком.

В целом, исследований гемодинамических эффектов разных дозировок цинка крайне мало, что диктует необходимость такого изучения.

Учёными из Китая был проведён метаанализ между содержанием цинка в сыворотке крови и таким состоянием беременных, как преэклампсия, которое характеризуется высоким уровнем артериального давления, наличием белка в моче и отёками на ногах и руках [123]. Механизмы, лежащие в основе связи между уровнем цинка в сыворотке и преэклампсией, до сих пор не полностью поняты. Одним из основополагающих объяснений является то, что цинк может облегчить окислительный стресс путём увеличения антиоксидантов или служить в качестве компонента субстратов или кофакторов для адекватной активации антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза [103, 132, 143].

Цинк является кофактором вышеуказанного антиоксидантного фермента, поэтому его дефицит может привести к уменьшению активности супероксиддисмутазы, что обуславливает нарушение клеточной антиоксидантной способности и баланса окислителя и антиоксидантов [109, 128, 131].

1.3. Особенности транспорта и метаболизма кальция в организме.

Биологическая роль кальция.

Кальций – эссенциальный макроэлемент, который требуется организму в достаточно больших количествах. У здорового человека в организме содержится около 1,5–2 кг кальция, большая часть которого преимущественно локализуется в костной ткани [100]. Он в организме находится в трёх формах: связанный с белком, главным образом с альбумином; входит в комплекс с бикарбонатом, лактатом, фосфатом и цитратом; и около 50% кальция в крови находится в ионизированном виде Ca^{++} . В организм кальций поступает с пищей. Являясь макроскопическим структурным элементом костной и хрящевой ткани, обеспечивает рост и развитие костей и скелета в целом, участвует в процессах сокращения и расслабления мышц, в том числе в сокращении миокарда [8, 13, 60]. Ионы кальция могут выступать как молекулярный триггер для внутриклеточной и синаптической передачи сигнала, участвуют в регуляции проницаемости клеточных мембран [41, 48, 55].

Кальций является важнейшим фактором системы гемостаза (IV фактор) [70]. Известно, что повышение концентрации внеклеточного кальция приводит к повышению сосудистого тонуса. Многочисленность выполняемых функций объясняет наличие жёстких механизмов регуляции постоянства кальция в организме [96].

В поддержании гомеостаза кальция принимают участие три основных кальций регулирующих гормона: паратгормон (ПТГ), кальцитонин и кальцитриол. Гормоны регулируют всасывание кальция из кишечника, экскрецию

и реабсорбцию кальция почками, высвобождение из кости, и поступление кальция в клетку [93, 83].

Физиологические эффекты паратгормона направлены на сохранение кальция в организме и увеличение его концентрации в плазме крови. Эти эффекты обусловлены стимуляцией резорбции кальция из костей, увеличением реабсорбции кальция в почках и ускорения образования кальцитриола в почках [43].

Гиперкальциемический эффект витамина D₃ обусловлен его способностью увеличивать всасывание кальция в кишечнике и повышать его реабсорбцию в канальцевом аппарате почек [39, 56, 67, 84].

Кальцитонин по своему эффекту является антагонистом ПТГ и витамина D₃. В костной ткани он усиливает поглощение кальция, в почках повышает экскрецию кальция и фосфатов, в кишечнике тормозит всасывание этих ионов [5, 22].

Он также способен оказывать как гиперкальциурическое, так и гипокальциурическое действие. Высокие дозы кальцитонина повышают экскрецию кальция, а физиологические – снижают его экскрецию. У человека кальцитонин снижает фракционную экскрецию кальция и снижает гиперкальциемию в дозозависимой степени.

Обладая выраженными ионообменными свойствами, кальций относится к конкурентным биометаллам по отношению к большинству тяжёлых металлов и в условиях повышенных концентраций способен снижать их токсические эффекты [93].

1.4. Взаимосвязи обмена кальция, кобальта и цинка.

Отмечено, что степень прочности химических соединений белков и других биологически активных компонентов крови с ионами металлов достаточна для того, чтобы большую часть времени своего нахождения в организме металл существовал в виде комплекса с белками, аминокислотами [115]. Поэтому при

попадании в организм избытка металлов они могут вызвать нарушение или изменение его функций, отравление или даже гибель. Уровень такого воздействия зависит не только от избытка концентрации металла, но и от его природы, прежде всего его комплексообразующей способности. Так, если эта способность металл-токсиканта большая, то он может вытеснить биогенный металл-катализатор из активных центров в результате конкуренции или же связать с собой подавляющую часть биологически активных соединений, используемых для синтеза того или иного жизненно важного фермента [11].

Известно, что двухвалентные положительно заряженные металлы обладают ионообменной способностью по отношению к кальцию, и могут вытеснять его в некоторых физиологических процессах, а также использовать его специфические транспортные системы для проникновения в клетку, что получило название мимикрии [107, 35]

Свинец, кадмий, цинк, молибден и другие металлы вступают в конкурентное взаимодействие с кальцием за общие места связывания с кишечными гликопротеинами, которые необходимы в процессе всасывания. При чрезмерном поступлении тяжёлых металлов в организм, что возможно при хронической интоксикации, они используют трансцеллюлярный путь транспорта кальция, перегружая его транспортные системы и ограничивая тем самым потребление элемента.

На стадии исследований находится механизм взаимодействия кальция и повышенных концентраций Co^{++} и Zn^{++} . Доказано, что двухвалентные металлы (медь, кобальт, цинк, кадмий, ртуть) способны связываться с сульфгидрильными группами неспецифических и специфических белков-транспортёров. Нефротоксичность Co^{++} и Zn^{++} может быть обусловлена транспортными белками при их избыточном поступлении в организм, формируется комплекс металл-протеин - транспортная форма металла, которая способствует его фильтрации и повышенной абсорбции в почках.

Экспериментально обосновано, что повышенное поступление Co^{++} приводит к активности кальций-зависимых протеиназ (кальпаинов) в тканях крыс. Наряду с

этим, способствует его депонированию в лизосомах. Существуют данные о том, что кальций и магний необходимы для нормальной деятельности клеток сердца. При нарушении процессов метаболизма жирных кислот и пирувата в цикле Кребса, одновременного замещения ионов Ca^{++} в мышечных клетках, кобальт снижает количество энергетических фосфатов с формированием необратимой ишемии в ткани сердца, и впоследствии, развитием инфаркта миокарда [7, 25, 144].

Исходя из вышеизложенного можно отметить, что сведения литературы недостаточно освещают проблему взаимодействия кальция и тяжёлых металлов, в частности, кобальта и цинка, что и послужило основанием для настоящей работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты были поставлены на 450 крысах-самцах линии Вистар, весом 250 ± 30 г. При проведении экспериментальных исследований руководствовались 11-й статьёй 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). Животные в течение эксперимента находились на стандартном пищевом рационе и имели свободный доступ к воде и пище. Были выполнены следующие серии экспериментов.

№ серии	Дизайн эксперимента	N=крыс
1.	Контрольные группы исследований. Определение основных показателей системной гемодинамики у интактных животных.	30
2.	Изучение влияния ежедневного внутрижелудочного или подкожного введения хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг в течение 30 дней	30
3	Изучение влияния ежедневного внутрижелудочного или подкожного введения хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг в течение 30 дней.	30
4	Изучение влияния экспериментальной гиперкальциемии на эффекты подкожного и интрагастрального введения хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг	30
5	Изучение влияния гиперкальциемии на эффекты подкожного и интрагастрального введения хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг	30
6	Изучение влияния гипокальциемии на эффекты подкожного и интрагастрального введения хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг.	30
7	Изучение влияния гипокальциемии на эффекты подкожного и интрагастрального введения хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг	30
8	Изучение влияния ежедневного внутрижелудочного и подкожного введения хлорида цинка в дозе 20 мг/кг в течение 30 дней:	30
9	Изучение влияния гиперкальциемии на эффекты подкожного	30

	и интрагастрального введения хлорида цинка в дозе 20 мг/кг	
10	Изучение влияния гипокальциемии на эффекты подкожного и интрагастрального введения хлорида цинка в дозе 20 мг/кг	30
11	Изучение протекторного влияния хлорида цинка в дозе 1 мг/кг на фоне интоксикации хлоридом кобальта на показатели перекисного окисления липидов	30
12	Изучение влияния гиперкальциемии на эффекты подкожного и интрагастрального введения хлорида цинка в дозе 1 мг/кг	30
13	Изучение влияния гипокальциемии на эффекты подкожного и интрагастрального введения хлорида цинка в дозе 1 мг/кг	30
14	Изучение влияния сочетанного введения хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг и цинка в дозе 1 мг/кг на показатели системной гемодинамики в условиях изменённого кальциевого гомеостаза.	30
15	Изучение влияния сочетанного введения хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг и цинка в дозе 20 мг/кг на показатели системной гемодинамики в условиях изменённого кальциевого гомеостаза.	30

В сериях выполняли следующие исследования.

1. Оценивали функциональный статус сердечно-сосудистой системы (ССС): удельное периферическое сосудистое сопротивление, сердечный индекс, ударный индекс, частота сердечных сокращений, среднее артериальное давление.
2. Оценивали содержание ионизированного и общего кальция в плазме крови и в цельной крови.
3. Исследовали содержание кальция в костях и степень накопления в них тяжёлого металла кобальта и цинка.
4. Исследование перекисного окисления липидов.

2.1. Создание моделей искусственных (экспериментальных) гипер- и гипокальциемий

Модель гипокальциемии создавалась двумя путями. Первый - ежедневное подкожное введение препарата «Миакальцик» (регулятор кальциево-фосфорного обмена) - в дозе 0,6 МЕ/100 г. Второй - хирургическое удаление паразитовидной

железы у крыс. Через 1,5 месяца после паратиреоидэктомии определяли уровень общего кальция в плазме крови и отбирали животных с наиболее выраженной гипокальциемией для дальнейших экспериментов. Так, в опытах с введением «Миакальцика» содержание общего кальция составляло 0,783 ммоль/л при норме 2,6 ммоль/л, а в опытах с паратиреоидэктомией - 0,623 ммоль/л.

Модели гиперкальциемий создавались путём ежедневного интрагастрального введения 10% кальция хлорида в дозе 0,3 мл на 100 г массы или внутрижелудочного введения препарата «Аквдетрим» (аналог витамина Д₃, регулятор кальциево-фосфорного обмена) в дозировке 3000 МЕ (0,2 мл)/100 г массы животного. В опыт отбирались крысы с отчётливой гиперкальциемией (3,51/3,78 ммоль/л) (контроль=2,35/2,67) – содержание кальция в крови/в плазме.

2.2. Создание моделей интоксикации металлами.

Для создания моделей избыточного поступления металлов в организм, готовили растворы солей тяжёлых металлов. Для получения раствора хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг, готовили раствор на дистиллированной воде таким образом, что в 0,1 мл, приходилось 0,2 мг кобальта (в пересчёте на металл). Раствор кобальта в дозе 4 мг/кг готовили аналогичным образом, только на единицу раствора приходилось 0,4 мл кобальта.

На каждые 100 г веса животного вводили 0,2 мл токсического раствора, что не являлось водной нагрузкой на организм крыс. Растворы хлорида кобальта вводили ежедневно животным внутрижелудочно (интрагастрально) и подкожно в дозе 2 мг/кг и 4 мг/кг, соответственно, в течение одного месяца

Для получения раствора хлорида цинка в дозе 20 мг/кг, его предварительно растворяли в дистиллированной воде таким образом, что на единицу раствора, равную 0,1 мл, приходилось 20 мг цинка (в пересчёте на металл). Раствор хлорида цинка в дозе 1 мг/кг получали аналогичным образом.

Выбранные дозы металлов были ранее установлены в лаборатории кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО СОГМА и являются оптимальными для

получения экспериментальных моделей хронической интоксикации тяжёлыми металлами [74]. Полученный раствор вводили в течение 30 дней.

2.3. Проведение гемодинамических исследований

Определение гемодинамических показателей проводилось в остром эксперименте. Исследования выполняли под золетиловым наркозом. Наркоз вводили внутримышечно в дозе 0,2 мг на 100 гр. Определялись следующие показатели: артериальное давление – прямым (кровоавым) способом путём введения катетера в бедренную артерию, с наружным диаметром 1 мм. Катетер предварительно заполнялся 10 % раствором низкомолекулярного гепарина («Гемапаксан» Италия), который разводили в физиологическом растворе и подключался к электроманометру «ДДА». Для измерения минутного объёма крови через левую общую сонную артерию в дугу аорты вводился термистор МТ-54М [47]. Физиологический раствор фиксируемой температуры объёмом 0,2 мл вводился в правое предсердие через катетер в правой яремной вене. Кривые терморазведения регистрировались на самописце ЭПП-5 (Россия). Показания артериального давления фиксировались с помощью монитора МХ-04(Россия). Рассчитывалось среднее артериальное давление (САД) по формуле $САД = ДД + 1/3 ПД$, где ДД – диастолическое давление; частота сердечных сокращений (ЧСС) определялась с помощью монитора МХ-04; по формулам рассчитывались [9] сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ) и удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС).

2.4. Определение концентрации кальция и металлов.

Концентрацию ионизированного кальция определяли с помощью анализатора электролитов АЭК-01(Россия). Для определения содержания ионизированного кальция в цельной крови, брался заранее приготовленный гепаринизированный шприц и производился трансдермальный забор крови

непосредственно из сердца. После отбора материал сразу в течение десяти секунд помещался в анализатор, где производилась регистрация уровня кальция. Для определения уровня ионизированного кальция в плазме образцы цельной крови (с гепарином) помещались в герметично закрытой пробирке в центрифугу на 8 минут при 3000 оборотах для осаждения форменных элементов. В полученной плазме немедленно определяли концентрацию ионизированного кальция. Содержание общего кальция измеряли спектрофотометрически (PV1251C) (Минск) с помощью наборов «Кальций Арсеназо-Агат», (Россия).

Для определения содержания кальция и металлов в костной ткани проводили минерализацию проб ткани по ГОСТу №26929-94 (введён 01.01.1996), приготовление испытуемого раствора – по ГОСТу №30178–96 (введён 01.01.1998). После предварительного разведения в полученном растворе кальций определяли с помощью спектрофотометра PV 1251C (Минск), кобальт и цинк – на атомно-абсорбционном спектрофотометре «Квант – АФА» (Россия).

Для проведения морфологических исследований кусочки миокарда левого желудочка фиксировали в 10% растворе формалина, после чего заливали в парафин с дальнейшим приготовлением гистологических срезов, которые окрашивали гематоксилином и эозином. (препараты консультированы профессором Т.П. Сатаевой). С помощью микроскопа Микмед-1 (Россия) проводилось гистологическое изучение срезов под увеличением 200 и 400.

2.5. Определение концентрации продуктов свободнорадикального окисления.

Для оценки процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли концентрацию в крови гидроперекисей (ГП) по методу [15] В.Б. Гаврилова и малонового диальдегида (МДА) по методу, основанному на его взаимодействии с тиобарбитуровой кислотой. Также было исследовано состояние антиоксидантной системы (АОС), для чего была определена активность каталазы по методу E. Beutler [82] и супероксиддисмутазы (СОД) Принцип метода основан на

способности аутоокисления адреналина с ранее появляющимися продуктами свободнорадикального окисления (СРО).

2.6. Статистический анализ результатов.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы STATISTICA 10, Microsoft (Excel) 2019. Для количественной оценки данных рассчитывали описательные статистические показатели: среднюю арифметическую и ошибку средней ($M \pm m$). Проверка нормальности распределения признаков производилась по критерию Шапиро-Уилка. Учитывая тот факт, что изученные признаки не соответствовали нормальному распределению, для анализа полученных данным применялись непараметрические критерии. Для оценки достоверности отличий, ввиду небольшого количества животных в сравниваемых группах, вычисляли непараметрический U-критерий Манна-Уитни. О наличии значимых различий и факторных влияний судили при критическом уровне достоверности (p) меньшем 0,05. Коэффициент корреляции (Spearman rank correlation coefficient (r -Spearman's)) вычисляли, применяя пакет программ Microsoft (Excel) 2019.

Учитывались величины коэффициента Спирмена больше 0,5. Значения близкие к 0,1 или 0,2 не брались в расчёт как отражающие отсутствие связи, 0,3-0,4 - слабо выраженная связь.

ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ИНТОКСИКАЦИИ ХЛОРИДОМ КОБАЛЬТА НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЁННОГО ГОМЕОСТАЗИСА КАЛЬЦИЯ

3.1. Влияние интоксикации хлоридом кобальта на показатели системной гемодинамики в условиях экспериментальной гиперкальциемии.

3.1.1. Показатели системной гемодинамики при подкожном введении хлорида кобальта в дозе 2 мг и 4 мг.

Измерение величин системной гемодинамики при введении под кожу хлорида кобальта в двух дозировках показало, что выбранные дозы вызывают достоверное увеличение среднего артериального давления, по сравнению с контрольной группой животных (рис. 3.1.1. табл. 1.), что было обусловлено значимым увеличением удельного периферического сосудистого сопротивления. Более выраженный эффект наблюдался при введении металла в дозе 4 мг.

В условиях подкожных инъекций металла происходило изменение насосной функции сердца, что характеризовалось снижением сердечного индекса вследствие достоверного уменьшения ударного индекса относительно значений интактного контроля.

Отмечено увеличение частоты сердечных сокращений у экспериментальных животных, получавших хлорид кобальта в дозе 2 и 4 мг относительно контрольных значений. Эти изменения позволяют считать их связанными с повреждающим действием тяжёлого металла на миокард и его способностью замещать кальций в некоторых биохимических процессах (ионообменное свойство тяжёлых металлов).

При анализе результатов исследований в группе с интрагастральным введением хлорида кобальта были отмечены близкие вышеописанным изменения гемодинамики: достоверное увеличение САД, по отношению к контрольным

значениям, за счёт выраженного прироста сосудистого сопротивления (Рис. 3.1.2. табл. 2)

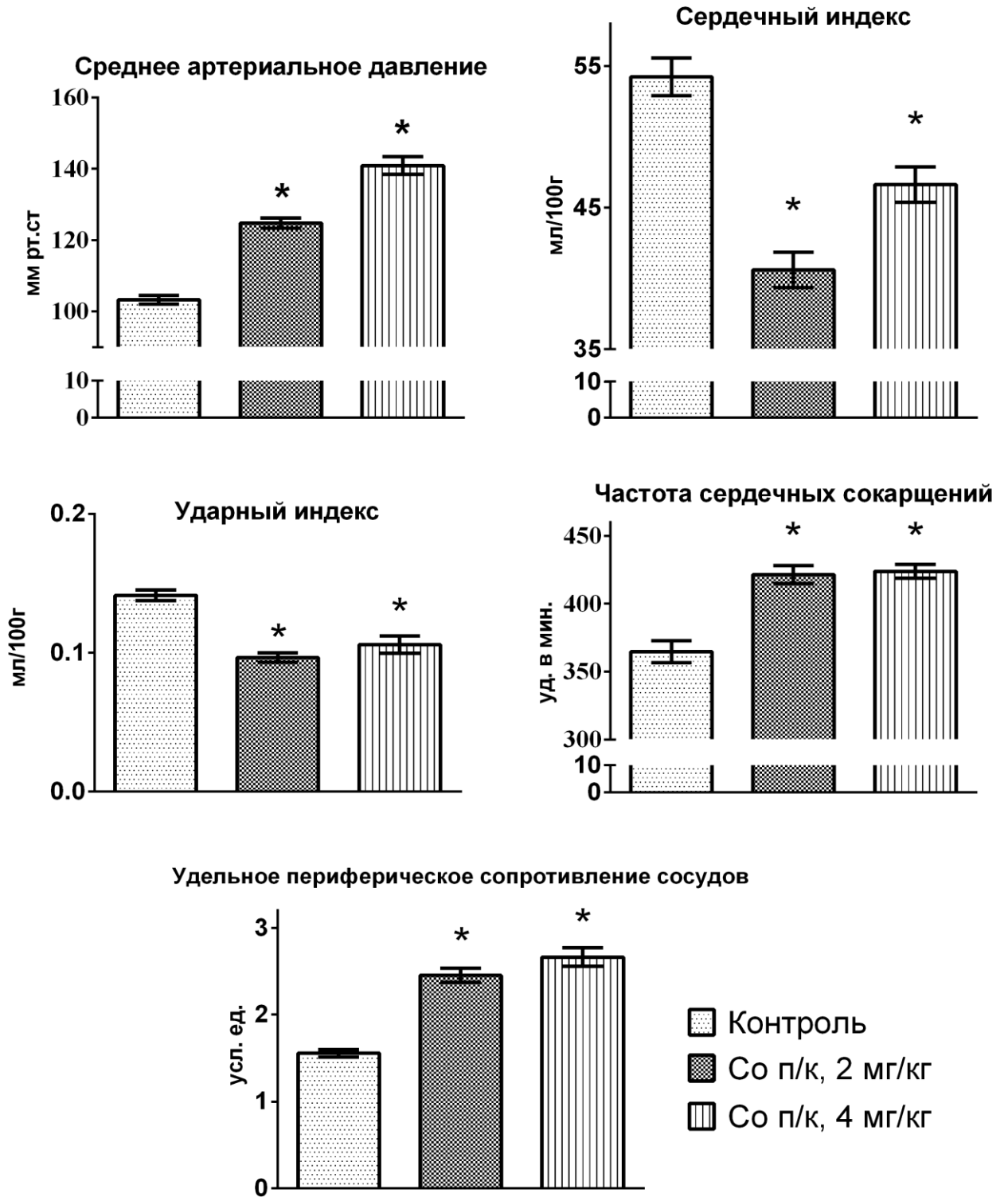


Рис 3.1.1. Показатели системной гемодинамики при подкожном введении хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг и 4 мг/кг. * - здесь и в последующих рисунках - достоверные изменения при сравнении с контролем.

3.1.2. Показатели системной гемодинамики при интрагастральном введении хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг и 4 мг/кг

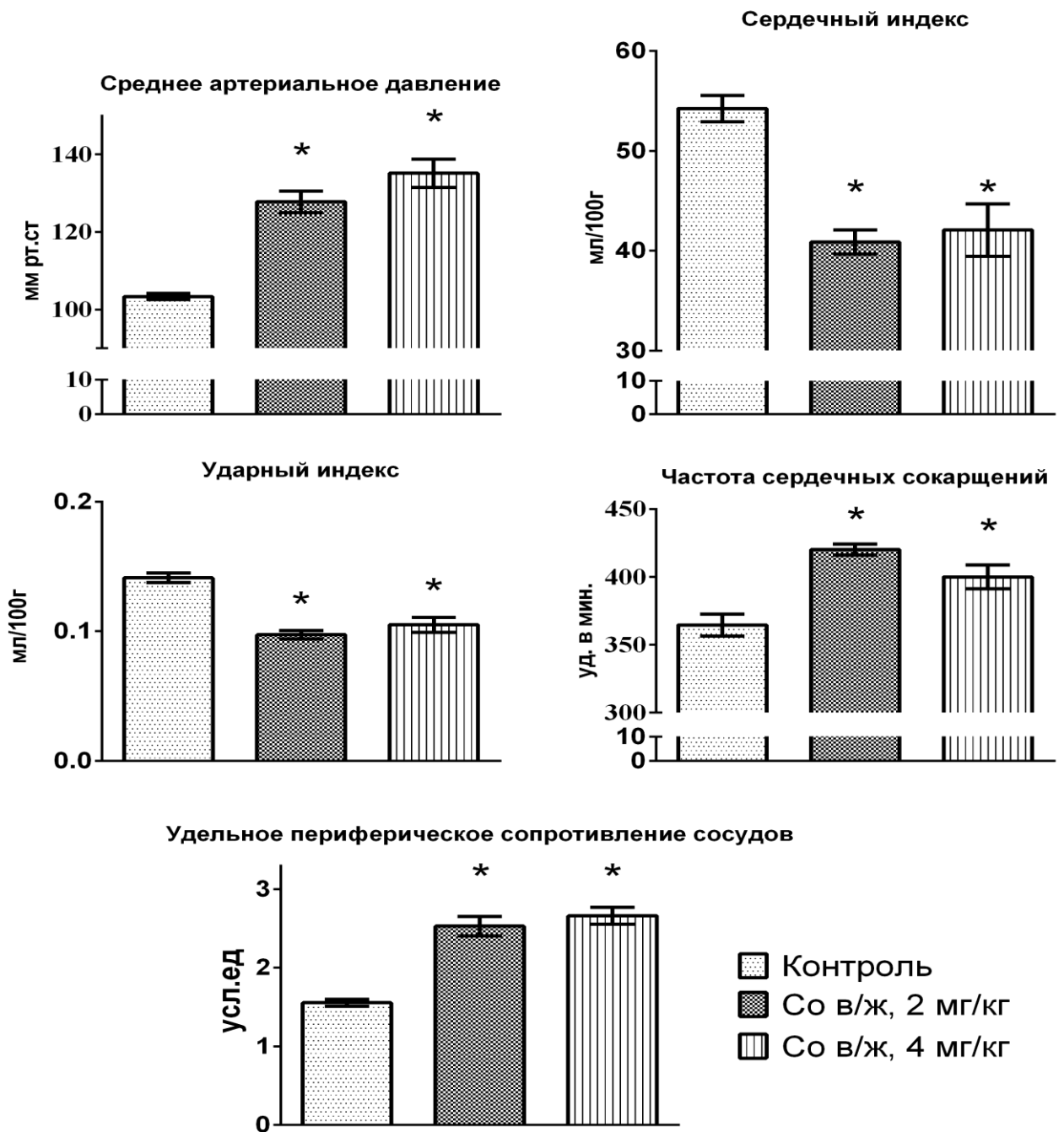


Рис. 3.1.2. Показатели системной гемодинамики при интрагастральном введении хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг и 4 мг/кг

Отмечено, что при введении хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг наблюдается достоверное повышение частоты сердечных сокращений, по отношению контрольной группе животных и тенденция к повышению этого же показателя в группе с внутрижелудочным введением кобальта в дозе 4 мг/кг.

При изменении параметров давления и частоты сердечных сокращений была изменена и насосная функция сердца. Сравнивая гипертензивную реакцию организма в группах с разной дозой (2 мг/кг и 4 мг/кг) выявлено, что чем выше концентрация поступающего металла, тем сильнее выражен эффект и установлено, что внутрижелудочное введение ксенобиотика незначительно отличается от подкожного.

3.1.3. Гистологические изменения миокарда при внутрижелудочном и подкожном введении хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг и 4 мг/кг.

При подкожном и внутрижелудочном введении кобальта в дозе 4 мг/кг гистологическая картина миокарда характеризовалась наличием выраженных дистрофических и некротических изменений сократительных кардиомиоцитов, выраженного интерстициального отёка в сочетании с лимфогистиоцитарной инфильтрацией (рис. 3.1.3.а).

В составе мышечных волокон преобладали кардиомиоциты со слабо окрашенной саркоплазмой и явлениями дистрофии. Ослабление окраски саркоплазмы, вероятно, было обусловлено преимущественно деструкцией миофибрилл, что проявляется разрежением продольной и размытостью поперечной исчерченности, прослеживался глыбчатый распад и лизис (аутолиз) миофибрилл (рис. 3.1.3.а).

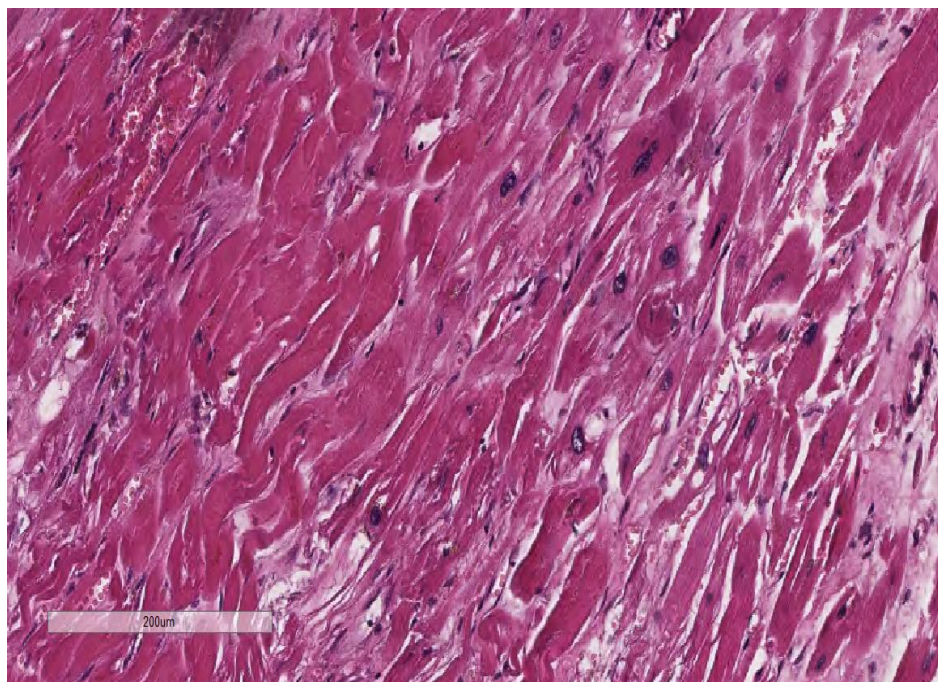


Рис. 3.1.3.а. Фрагмент сократительного миокарда с выраженными контрактурно-литическими изменениями кардиомиоцитов. Капилляры полнокровны, стенки их разрушаются. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 400.

Обращало на себя внимание наличие многочисленных полиморфных очагов некроза, в зоне которых выявлялась полиморфноклеточная инфильтрация. Регистрировались участки мышечных контрактур, вставочные диски в этих волокнах были утолщены, слабо окрашены, местами наблюдалось их разрушение (Рис. 3.1.3.б.)

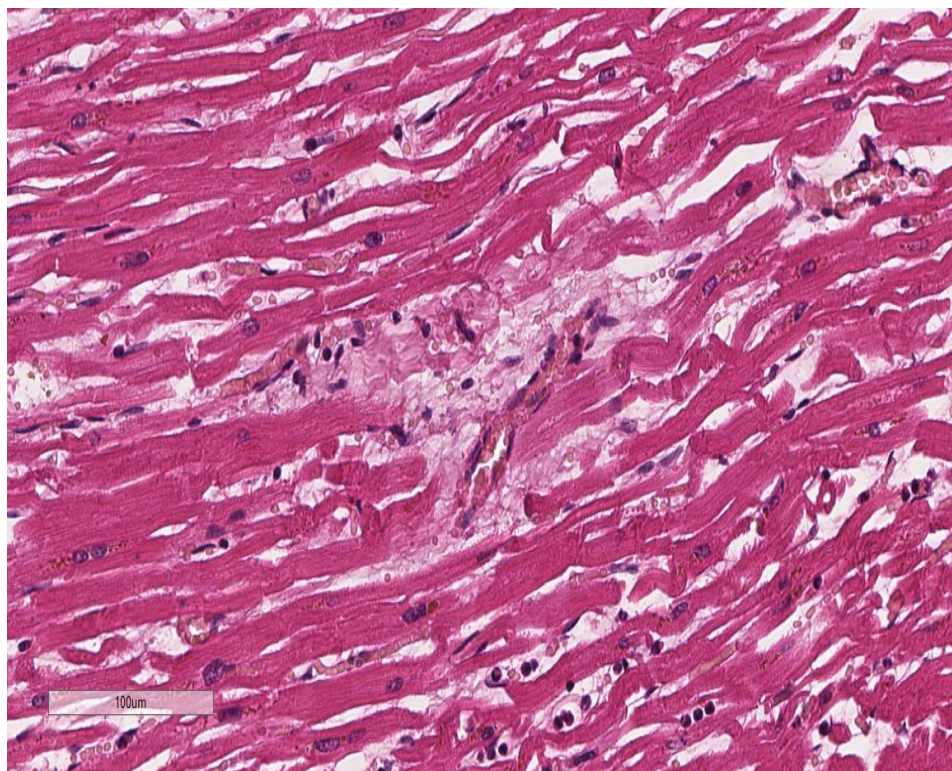


Рис. 3.1.3.б. В поврежденных участках в большинстве мышечных волокон выявляется ослабление продольной и поперечной исчерченности, выраженные явления дистрофии, распад миофибрилл на фрагменты. В гипохромных КМЦ продольная исчерченность практически не определяется, отчетливо виден лизис миофибрилл. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 400.

Микрогемоциркуляторное русло характеризовалось неравномерностью элементов сосудистого рисунка. Отмечались признаки деструкции части кровеносных капилляров и выраженное расширение паравазальных пространств, плазменное пропитывание стенок сосудов с нарушением целостности эндотелия, наличие интерстициального отека, что приводило к разобщенности кардиомиоцитов. Обращало внимание наличие участков разрастания соединительной ткани на месте погибших клеток. (рис. 3.1.3.в.)

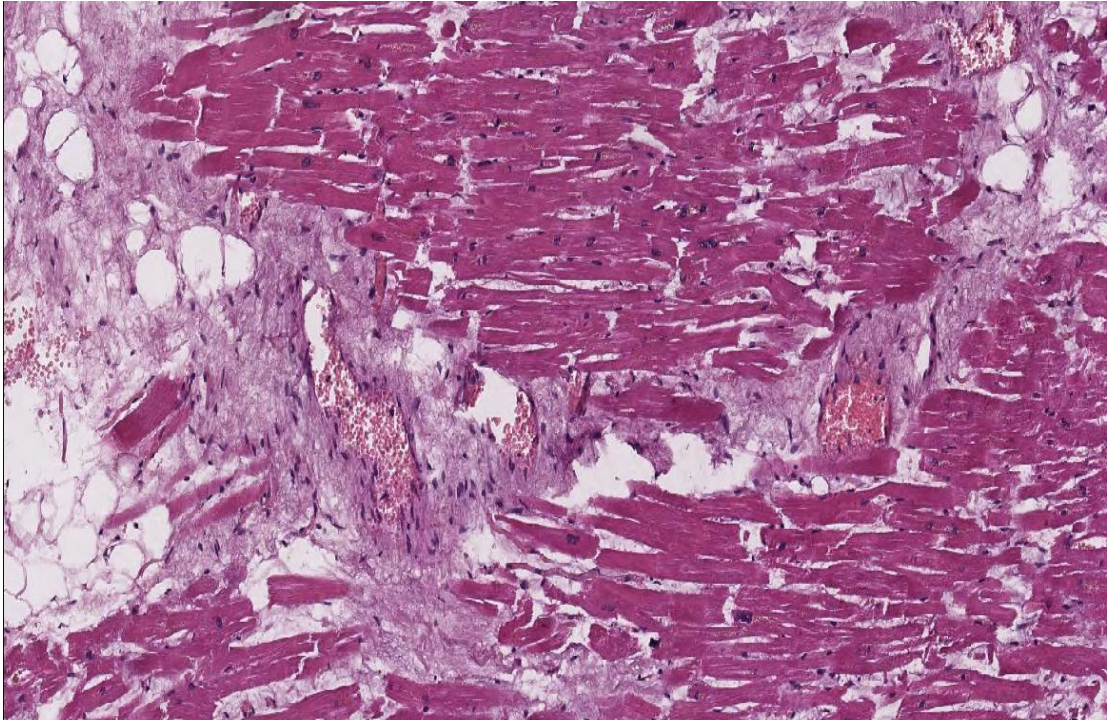


Рис. 3.1.3.в. Сосуды расширены, полнокровны, вокруг них картина паравазального отека. На месте очагов некроза и вокруг сосудов выявляется новообразованная соединительная ткань. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 400.

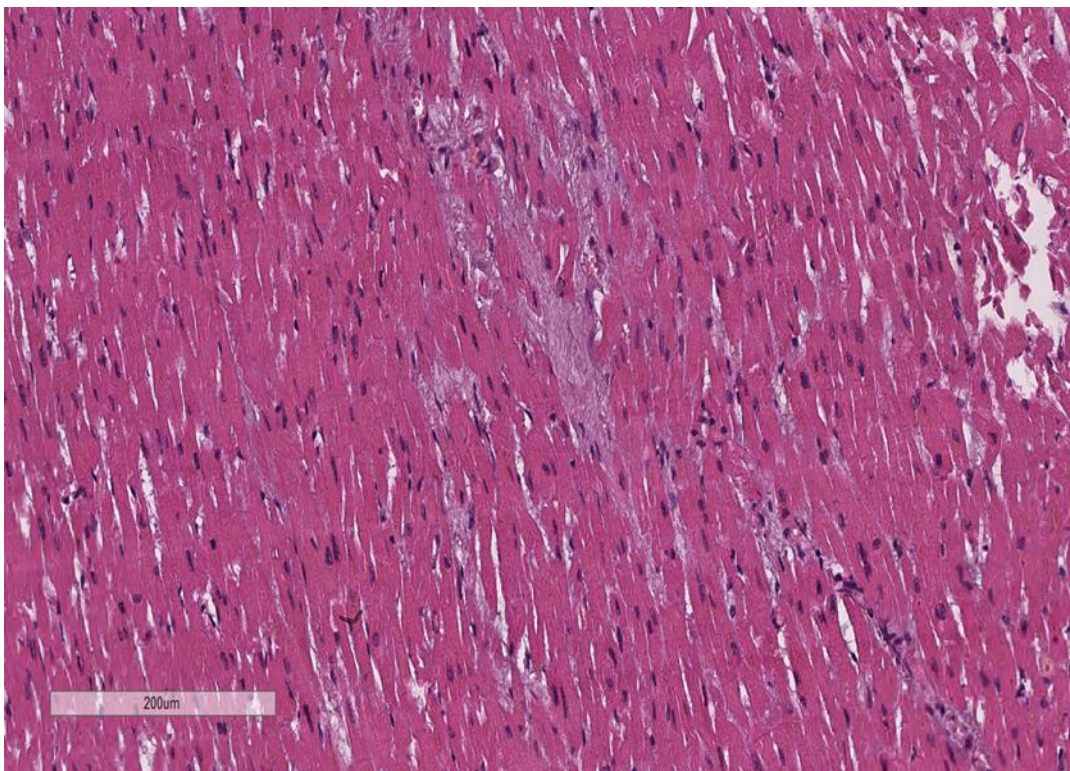


Рис. 3.1.3.г. Описание в тексте. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 400.

Аналогичная картина поражений, но с менее обширными участками повреждений наблюдалась и в группе, где хлорид кобальта вводился внутривенно и подкожно в дозе 2 мг/кг (рис. 3.1.3.г.)

3.1.4. Интоксикация хлоридом кобальта в дозе 2 мг/кг и показатели системной гемодинамики в условиях гиперкальциемии, вызванной введением витамина Д₃

Как в условиях подкожного, так и интрагастрального введения хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг происходило изменение насосной функции сердца, что выражалось в снижении сердечного индекса, вследствие уменьшения ударного индекса относительно величин контроля, несмотря на отсутствие достоверных изменений ЧСС. (Рис. 3.1.4. табл. 3). В группах с сочетанным введением металла и витамина Д₃ наблюдались незначительные отличия изменения этих параметров от действия одного металла.

Кобальт в условиях интоксикации оказывал влияние на величину САД, приводя к гипертензивной реакции ССС, посредством увеличения УПСС, относительно контрольных значений.

При сочетании экспериментальной гиперкальциемии и введения хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг не наблюдалось существенного изменения параметров по сравнению с изолированным введением металла. Однако следует отметить, что изолированное введение витамина Д₃ крысам контрольной группы так же вызывает некоторые изменения параметров, что возможно связано с гипертонусом сосудов. Так же нужно отметить отсутствие достоверных различий в группах с подкожным и интрагастральным введением металла на фоне гиперкальциемии.

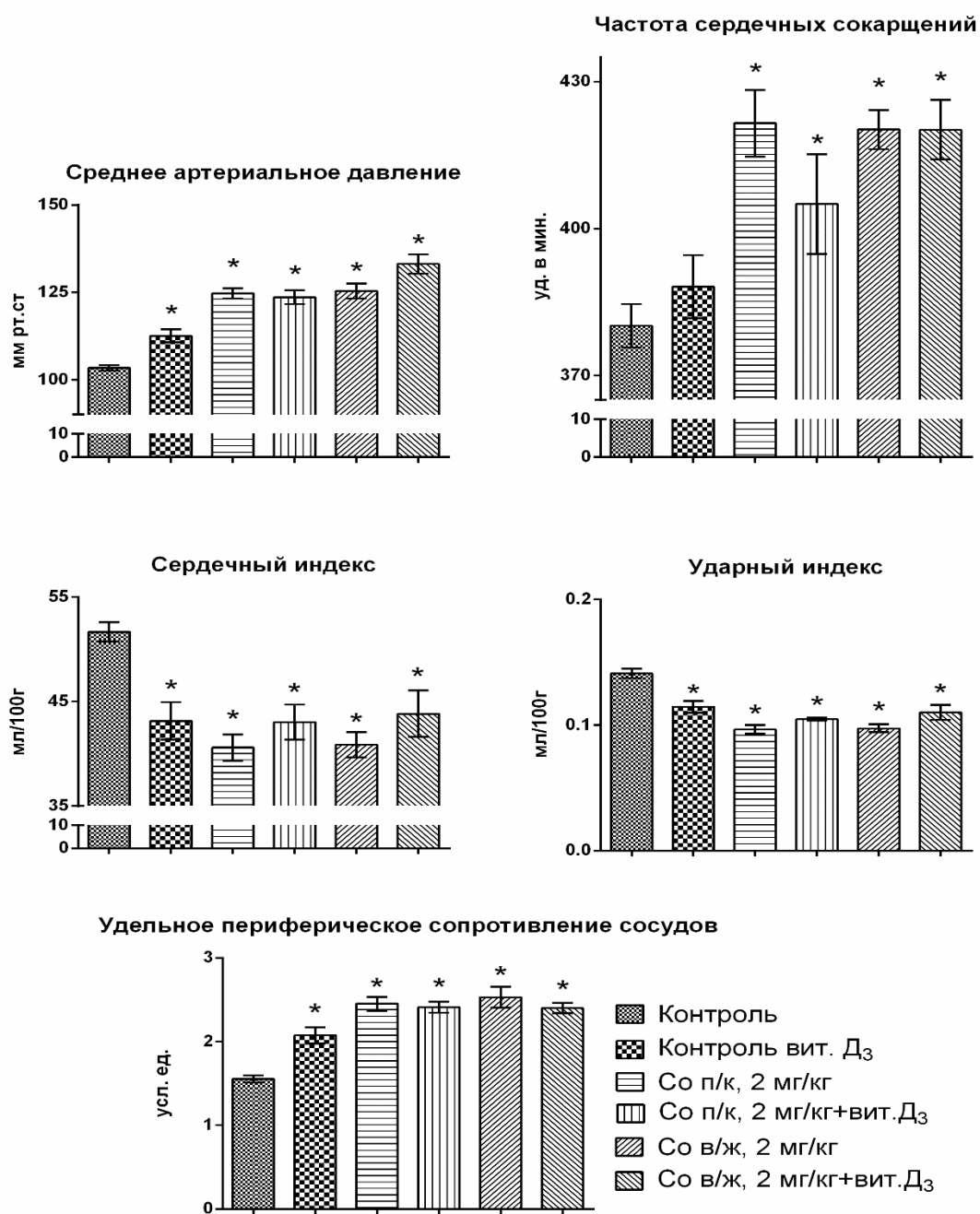


Рис. 3.1.4. Показатели системной гемодинамики при введении хлорида кобальта в дозе 2 мг в условиях гиперкальциемии, вызванной введением витамина Д₃

3.1.5. Влияние интоксикации хлоридом кобальта в дозе 4 мг/кг на показатели системной гемодинамики в условиях гиперкальциемии, вызванной введением витамина Д₃

Определение показателей системной гемодинамики у экспериментальных животных, получавших хлорид кобальта в условиях гиперкальциемии так же интрагастрально и подкожно, но уже в дозировке 4 мг/кг позволило установить, что повышенная концентрация кальция в крови в условиях внутрижелудочного и подкожного введения кобальта способствует меньшему подъёму САД (Рис. 3.1.5.а, табл. 4) по сравнению с группой животных, изолированно получавших хлорид кобальта в этой дозе, что было обусловлено наличием менее выраженных изменений УПСС. При сравнительном анализе способов введения кобальта в организм было установлено отсутствие отчётливых различий между энтеральным и подкожным путями.

Вероятнее всего ослабление гемодинамических эффектов интоксикации кобальтом при гиперкальциемии связано с тем, что кобальт и кальций, являясь двухвалентными металлами, вступают в конкурентную борьбу за встраивание в цепи биохимических реакций. Одновременно с этим происходило частичное восстановление сердечного и ударного индексов относительно значений группы животных, получавших изолированное подкожное и интрагастральное введение хлорида кобальта, что позволяет судить об улучшении насосной функции сердца за счёт протекторного воздействия гиперкальциемии в отношении эффектов кобальта на ССС.

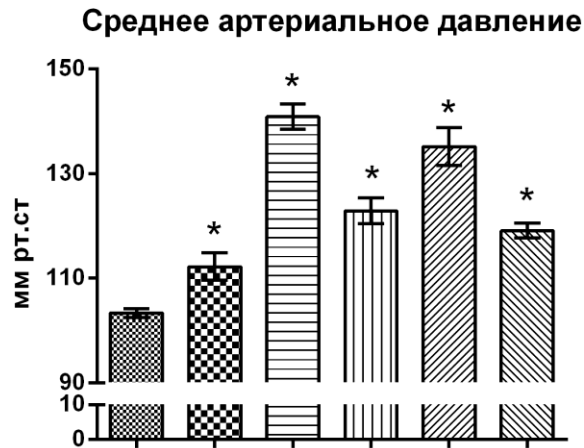
Для более детального изучения степени влияния экспериментальной гиперкальциемии на сердечно-сосудистую систему в условиях интоксикации хлоридом кобальта были определены концентрации общего и ионизированного кальция в плазме и в цельной крови и установлены корреляционные взаимосвязи между параметрами системной гемодинамики и содержанием общего и

ионизированного

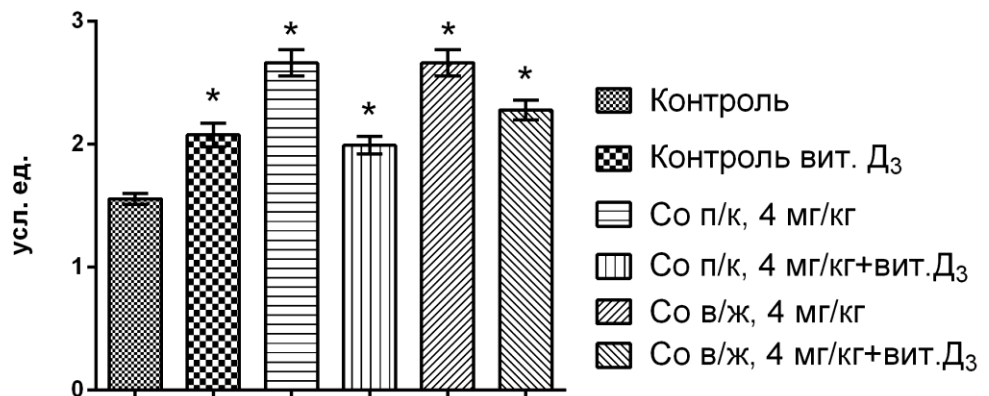
кальция

в

крови.



Удельное периферическое сопротивление сосудов



- Контроль
- ▣ Контроль вит. Д₃
- ▤ Со п/к, 4 мг/кг
- ▥ Со п/к, 4 мг/кг+вит.Д₃
- ▧ Со в/ж, 4 мг/кг
- ▨ Со в/ж, 4 мг/кг+вит.Д₃

Рис. 3.1.5.а. Показатели системной гемодинамики при введении хлорида кобальта в дозе 4 мг в условиях гиперкальциемии, вызванной введением витамина Д₃

Анализируя параметры в группе животных, получавших изолированно хлорид кобальта, было отмечено повышение уровня как общего, так и ионизированного кальция по отношению к контрольным значениям (*Рис. 3.1.5б. Табл 5*) Данный эффект вероятнее всего достигался за счёт конкурентных взаимодействий кальция и кобальта и кумулятивных способностей данного металла в тканях.

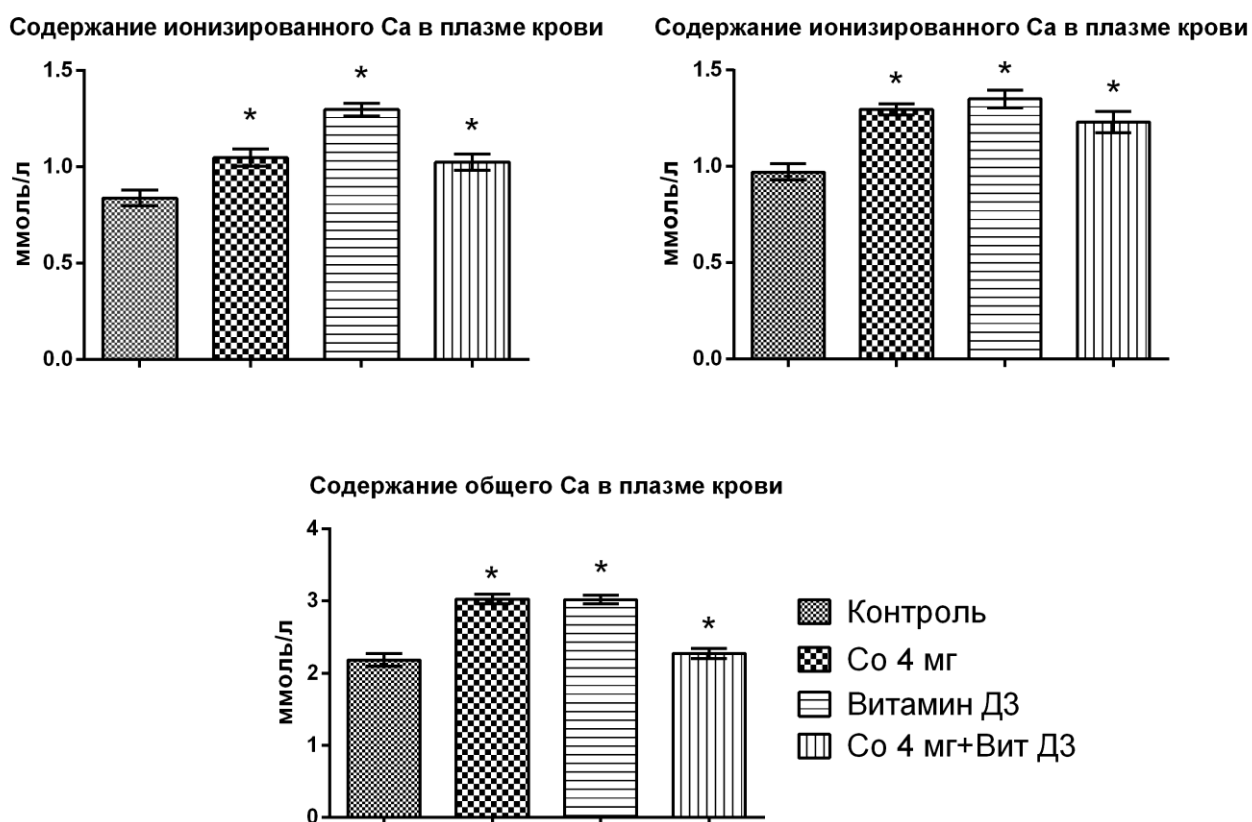


Рисунок 3.1.5б. Содержание кальция в крови при введении кобальта и витамина Д₃.

В группах с изолированным введением витамина Д₃, было отмечено достоверное увеличение уровня общего ($p < 0,05$) и ионизированного ($p < 0,05$) кальция по отношению к контрольным значениям.

При обработке результатов исследований, где сочетали введение хлорида кобальта и витамина Д₃, было установлено, что при одновременном введении металла и витамина эффекты металла были менее выражены. Об этом свидетельствуют величины содержания и общего, и ионизированного кальция.

При анализе коэффициента Спирмена (Рис. 3.1.5.в. табл. 6) в контрольной группе животных была замечена умеренная обратная взаимосвязь между показателем уровня общего кальция и сопротивлением сосудов. В этой же группе была установлена выраженная положительная связь между содержанием ионизированного кальция и частотой сокращений сердца, и отрицательная нарастающая связь между сердечным, ударным индексами и ионизированным кальцием.

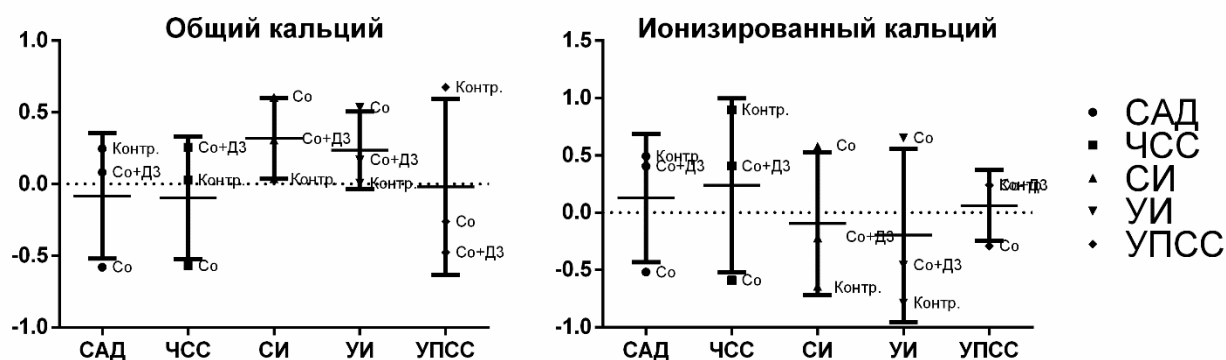


Рис 3.1.5.в. Линейная корреляция между параметрами системной гемодинамики и содержанием кальция в плазме крови крыс контрольной и опытной групп. (доза вводимого металла 4 мг/кг)

Примечание: учитывается величина коэффициента Спирмена больше 0,5.

В группе с изолированным введением кобальта было выявлено наличие умеренно отрицательной связи между показателем давления и общего кальция. Аналогичную связь так же наблюдали с частотой сокращений сердца и величиной общего кальция. Между содержанием общего кальция в крови и двумя показателями сердечной деятельности (ударный и сердечный индексы) была выявлена прямая положительная связь. Похожие изменения значений корреляции наблюдались и с ионизированным кальцием крови.

В группе, где создавалась модель гиперкальциемии и одновременно вводился хлорид кобальт корреляционные связи между параметрами гемодинамики и общим кальцием практически везде, были слабо выражены, а в некоторых вариантах вообще отсутствовали. Единственная близкая к 0,5 отрицательная взаимосвязь наблюдалась между величиной сопротивления сосудов и общим кальцием крови. Что же касается ионизированного кальция крови и параметров, то тут заметна положительная тенденция к достижению среднего значения корреляции только параметра артериального давления и частоты сокращений сердца и отрицательная связь ударного индекса.

3.1.6. Влияние интоксикации хлоридом кобальта в дозе 2 мг/кг на показатели системной гемодинамики в условиях гиперкальциемии, вызванной введением хлорида кальция

Анализ изменения показателей системной гемодинамики при двух путях поступления кобальт в дозе 2 мг/кг при изменённом гомеостазе кальция позволил установить, что комбинированное введение металла и хлорида кальция способствуют достоверному повышению УПСС относительного контроля, при отсутствии достоверных изменений со стороны УИ и СИ (рис. 3.1.6, табл. 7). Вместе с повышением сопротивления сосудов наблюдались изменения со стороны среднего артериального давления, что проявлялось реализацией артериальной гипертензии гипокинетического типа. Что же касается частоты сердечных сокращений в этих же группах, то тут замечена тенденция к снижению, но без достижения контрольных значений.

Примечателен тот факт, что изолированное введение кобальта и кальция хлорида, так же способствует повышению давления, а при комбинированном введении действие усиливается. Суммирование эффекта возможно, т.к. известно, что кальций угнетает синтез оксида азота в эндотелиальных клетках сосудов под влиянием различных факторов (тяжёлые металлы и др. токсиканты), вследствие чего происходит нарушение вазорелаксации мышечной стенки [44].

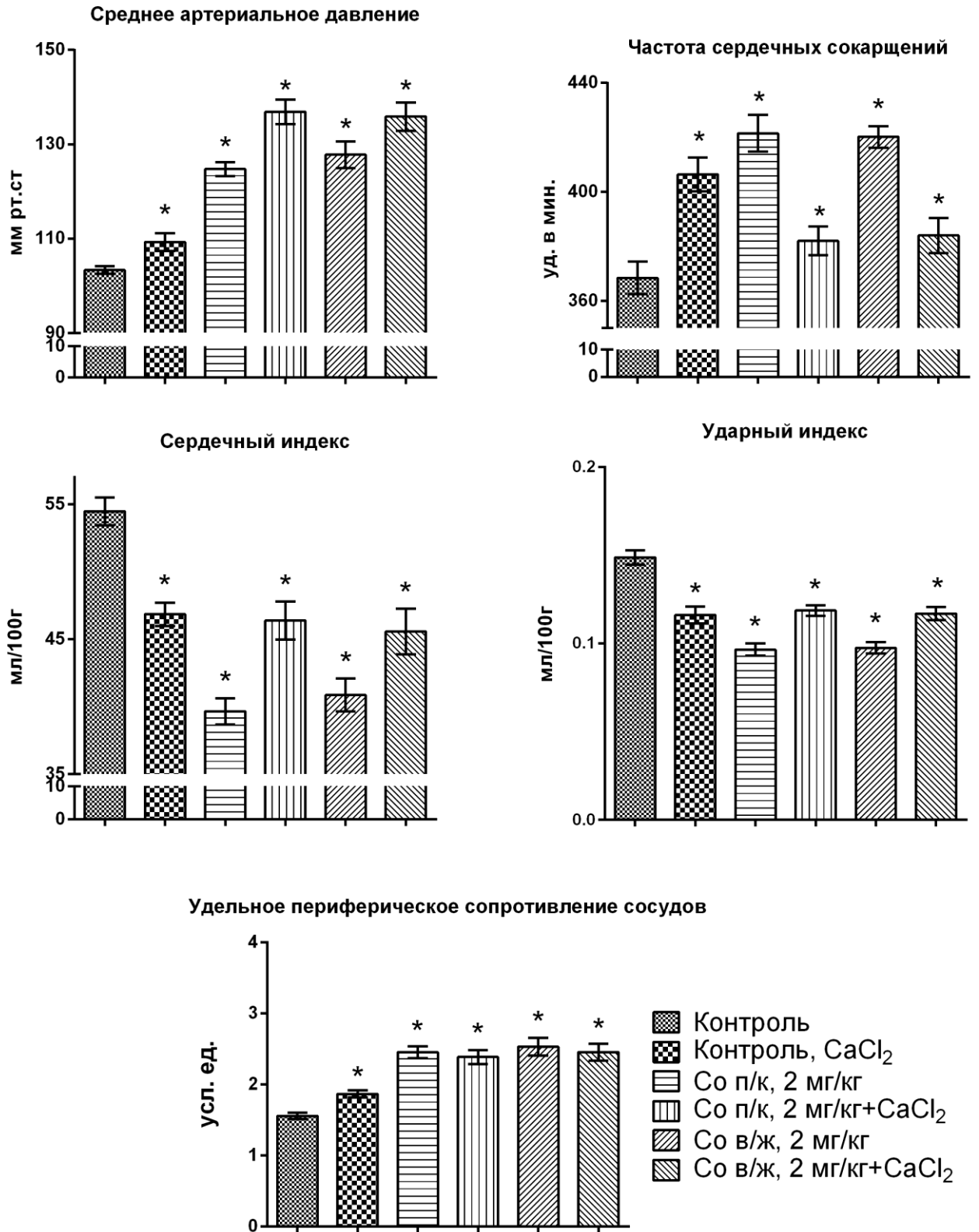


Рис. 3.1.6. Показатели системной гемодинамики при введении хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг в условиях гиперкальциемии, вызванной введением хлорида кальция

3.1.7 Интоксикация хлоридом кобальта в дозе 4 мг/кг и показатели системной гемодинамики в условиях гиперкальциемии, вызванной введением хлорида кальция

При анализе результатов в группе с введением кобальта в дозе 4 мг/кг на фоне экспериментальной гиперкальциемии было отмечено достоверное повышение САД на фоне заметно нарастающего УПСС по отношению к контрольным значениям (рис 3.1.7. табл. 8). В группах, где сочетали введение токсических доз кобальта с введением кальция хлорида, наблюдалось незначительное снижение уровня САД, однако параметр не доходил до контрольных значений, но был ниже, чем при изолированном поступлении металла. Выраженное уменьшение прироста УПСС имело место при сочетанном введении кобальта и хлорида кальция. При изучении параметров, характеризующих насосную деятельность сердца, было отмечено, что практически во всех группах имело место достоверное падение УИ и СИ, однако при сочетании гиперкальциемии с введением кобальта эти изменения были выражены слабее. Примечателен тот факт, что изолированное введение кальция хлорида тоже вызывает некоторое ослабление насосной функции сердца.

При сравнении степени влияния способа доставки металла было отмечено что подкожные инъекции хлорида кобальта вызывают более выраженные эффекты на возрастание артериального давления и повышение ЧСС.

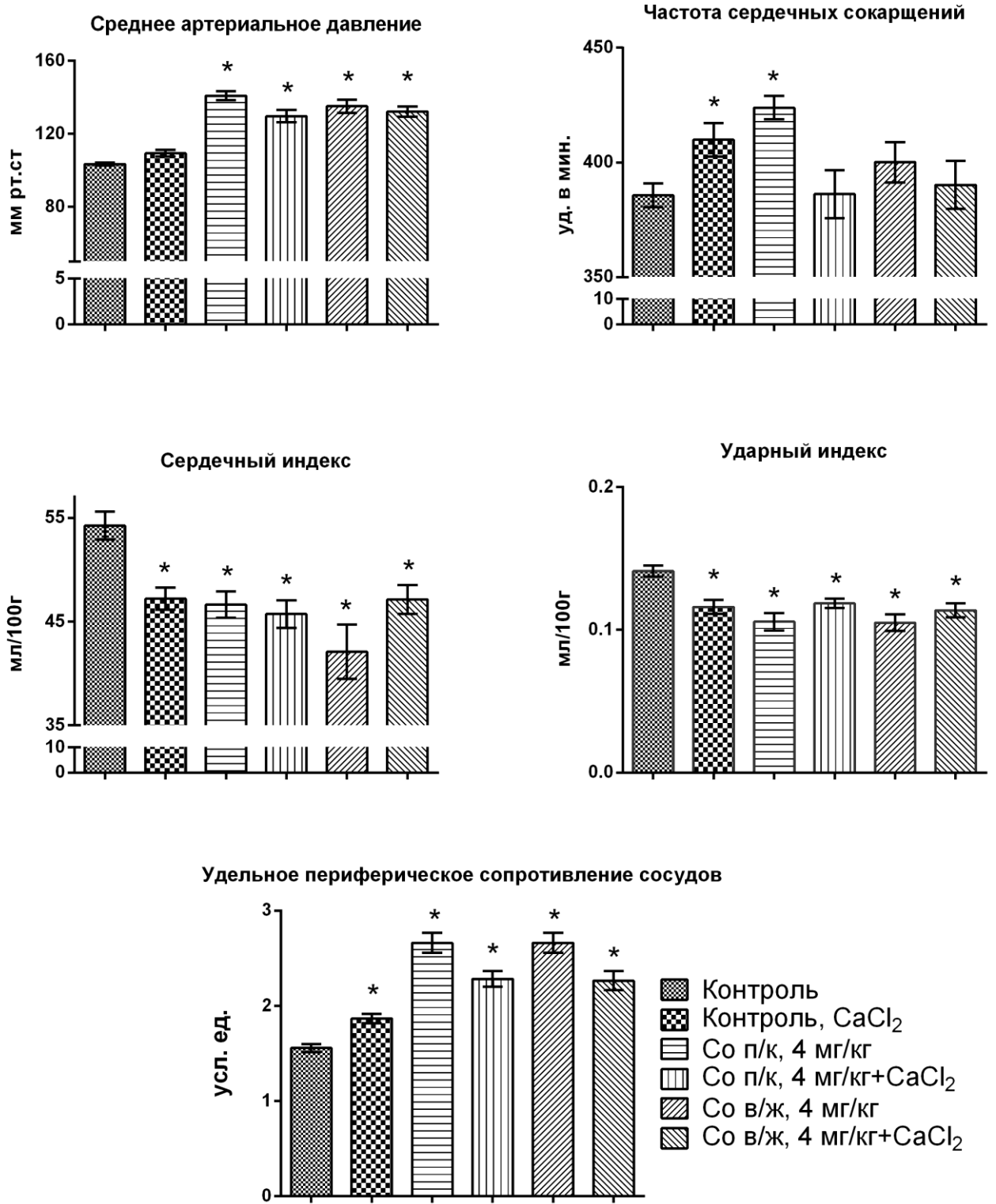


Рис 3.1.7. Величины системной гемодинамики при введении хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг в условиях гиперкальциемии, вызванной введением хлорида кальция

3.1.8. ВЫВОДЫ.

По результатам исследования можно сделать следующие выводы:

1. Тридцатидневное введение лабораторным животным хлорида кобальта приводит к изменениям параметров системной гемодинамики, которые проявляются артериальной гипертензией гипокинетического типа, обусловленной ростом сосудистого сопротивления при снижении насосной функции сердца.
2. Выраженность изменений параметров гемодинамики зависит от дозы вводимого металла, и мало зависит от пути его введения.
3. На фоне экспериментальной гиперкальциемии, вызванной введением витамина Д₃, выраженность изменений параметров гемодинамики при интоксикации высокой дозой хлорида кобальта меньше.
4. Экспериментальная гиперкальциемия, вызванная введением хлорида кальция, приводит к менее выраженным гемодинамическим проявлениям интоксикации высокой дозой кобальта.

3.2. Влияние интоксикации хлоридом кобальта на показатели системной гемодинамики в условиях экспериментальной гипокальциемии.

3.2.1. Влияние интоксикации хлоридом кобальта в дозе 2 мг/кг на показатели системной гемодинамики, в условиях гипокальциемии, вызванной введением «Миакальцик».

В условиях гипокальциемии при создании интоксикации хлоридом кобальта, было отмечено нарастание САД по сравнению с группой, изолированно получавших кобальт, и достоверное повышение этого же показателя по сравнению с контрольной группой (Рис 3.2.1. Таб. 9). Повышение давления сопровождалось незначительным увеличением ЧСС по сравнению с группой контроля и достоверной сосудистой реакцией, которая проявилась нарастанием УПСС. Наряду с изменением сопротивления сосудов было отмечено достоверное падение УИ относительно контрольных значений в группе с изолированным

введение кобальта. Величина УИ, при сочетанном введении кобальта и синтетического кальцитонина была выше, чем у животных, получавших кобальт изолированно, однако цифры оставались ниже контрольных значений (Рис 3.2.1. Таб. 9). Значения СИ менялись аналогичным образом, но выраженность изменений была меньше. Так же нужно отметить отсутствие достоверных отличий между способами доставки кобальта в организм, так как и парентеральный, и интрагастральный пути введения вызывали сходные изменения параметров системной гемодинамики.

При анализе результатов в группе с изолированным введением кальцитонина было замечено, что сам гормон способен менять параметры гемодинамики, это проявлялось незначительным повышением давления и частоты сердечных сокращений на фоне возрастания сопротивления сосудов, и достоверным падением ударного и незначительным снижением сердечного индексов.

Вероятнее всего данные изменения параметров системной гемодинамики связаны с тем, что избыток кальцитонина способствует снижению содержания кальция и фосфора в крови, за счёт повышенной экскреции почками. В свою очередь сниженная концентрация кальция в крови на фоне избыточного поступления металла способствует накоплению кобальта в органах и тканях, как будет показано далее.

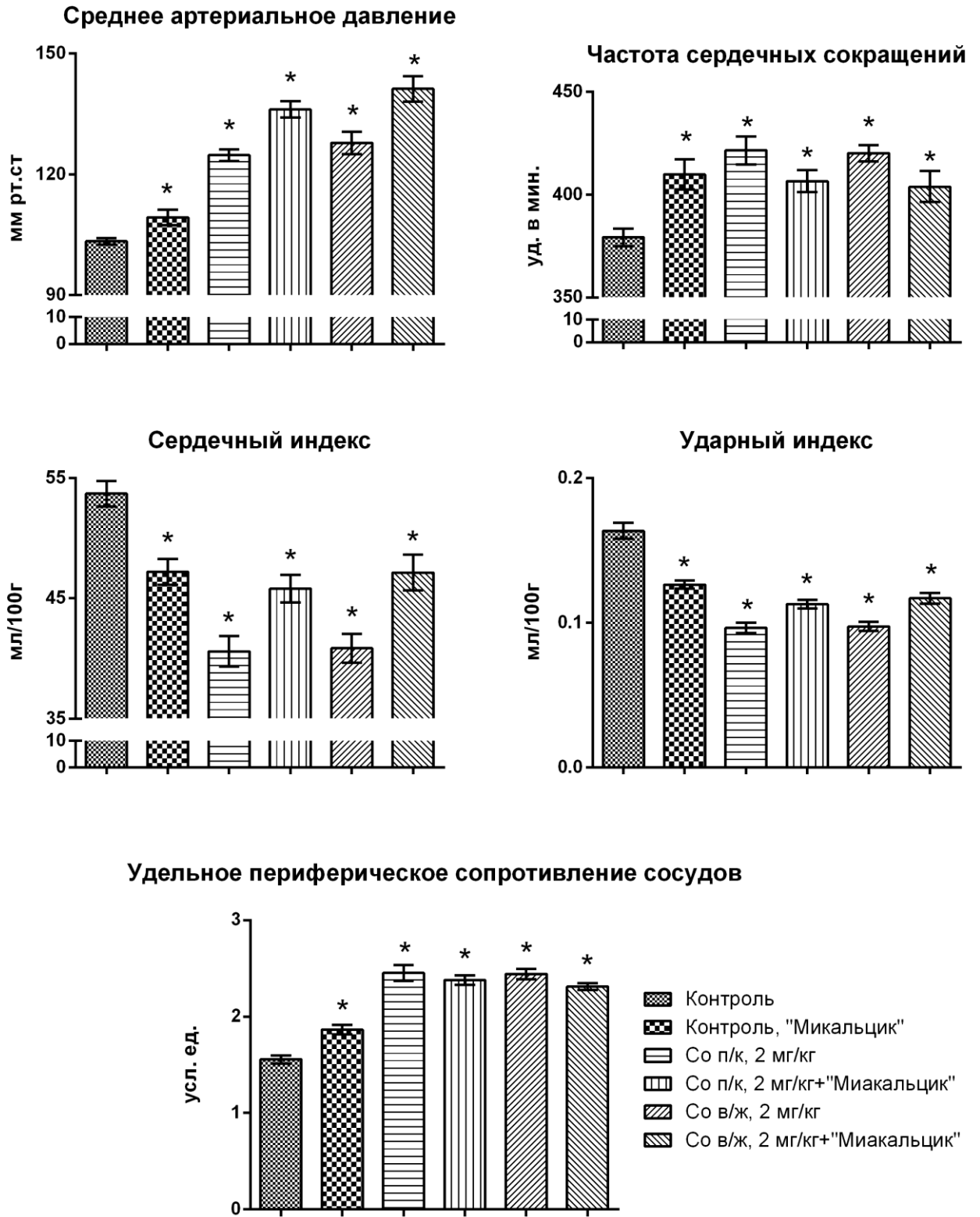


Рис 3.2.1. Показатели системной гемодинамики на фоне введения хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг в условиях гипокальциемии, вызванной введением «Микальцика»

3.2.2. Влияние интоксикации хлоридом кобальта в дозе 4 мг/кг на показатели системной гемодинамики, в условиях гипокальциемии, вызванной введением препарата «Миакальцик»

В условиях гипокальциемии, введение хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг вызвало существенные изменения параметров системной гемодинамики. (Рис. 3.2.2. Таб. 10). Они проявлялись подъёмом среднего артериального давления по сравнению с контрольной группой животных. Изменению давления способствовало нарастание величин удельного периферического сосудистого сопротивления. При сравнении результатов исследования в группах с изолированным введением кобальта и сочетанием введения кобальта и гипокальциемии было отмечено, что экспериментальная гипокальциемия смягчает выраженность изменений параметров давления, сосудистого сопротивления, однако, цифры не доходили до контрольных значений. О том, что кобальт повреждающе действует на миокард, свидетельствует падение УИ и СИ и уменьшение ЧСС, однако, различий между группами не наблюдалось.

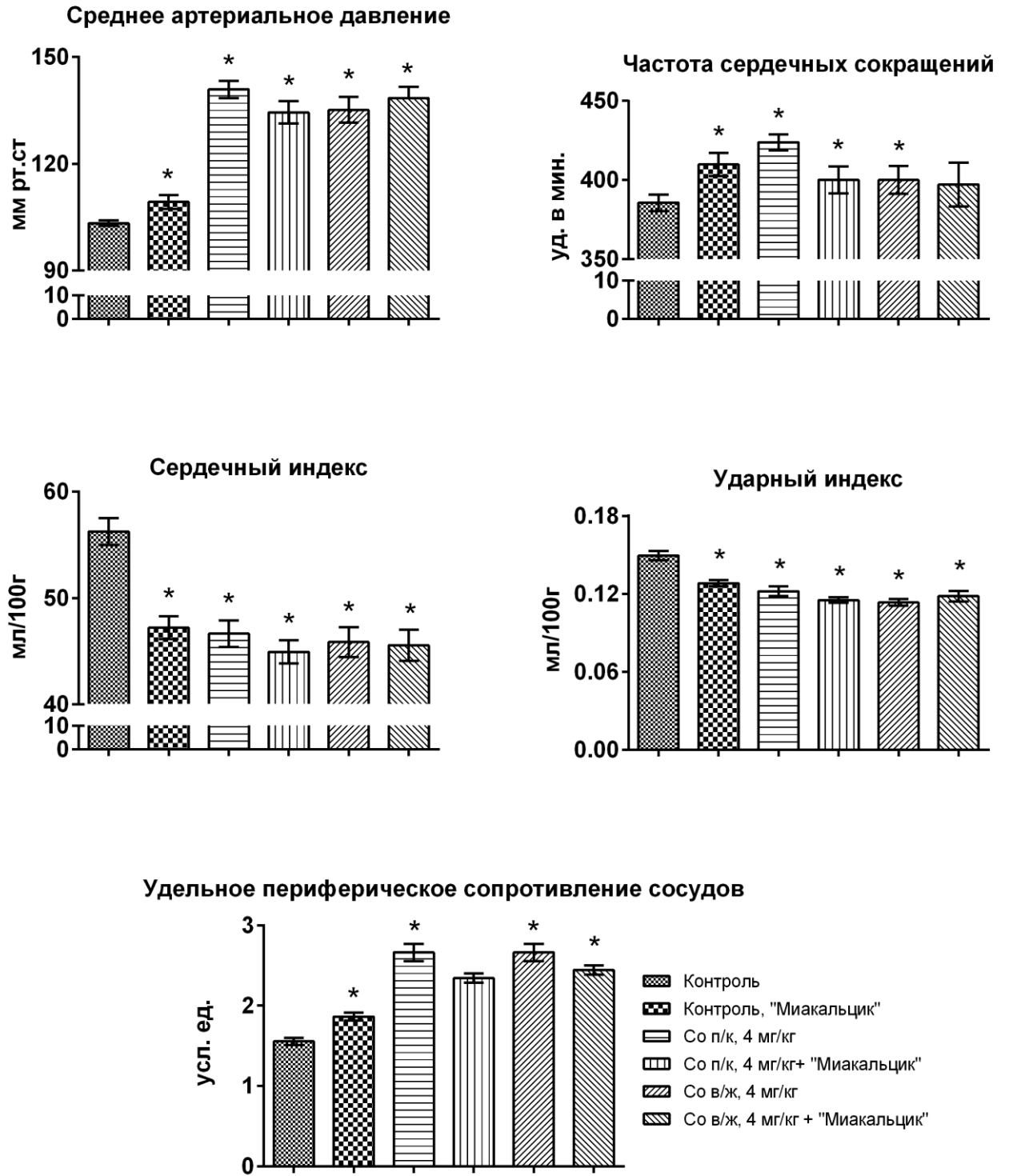


Рис. 3.2.2. Показатели системной гемодинамики на фоне введения хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг в условиях гипокальциемии, вызванной введением препарата «Миакальцик»

3.2.3. Влияние интоксикации хлоридом кобальта в дозе 2 мг/кг на показатели системной гемодинамики, в условиях гипокальциемии, вызванной удалением парашитовидных желёз.

Анализируя данные исследования, было определено, что сочетание гипокальциемии и подкожного введения кобальта способствует меньшему приросту САД по сравнению с изолированным введением кобальта. Различия в степени повышения давления были обусловлены меньшим увеличением УПСС при сочетанном влиянии (Рис. 3.2.3. Таб. 11) Так же был замечен меньший прирост ЧСС. Насосная деятельность сердца менялась, однако уменьшение УИ при наличии гипокальциемии и введения кобальта было выражено меньше, чем при изолированном действии кобальта. Сдвиги СИ при этом были одинаковы.

В группе животных с экспериментальной гипокальциемией было отмечено отсутствие различий степени гипертензивного ответа на интрагастральное поступление хлорида кобальта по сравнению с изолированным введением металла. Повышению давления способствовало нарастание УПСС. В группе, где сочетали гипокальциемию и введение кобальта реакция частоты сердечбиений была менее выражена и практически не отличалась от контроля. УИ имел тенденцию к нарастанию при сравнении с изолированным эффектом металла, а СИ заметно нарастал до значений паратиреоэктомированных крыс.

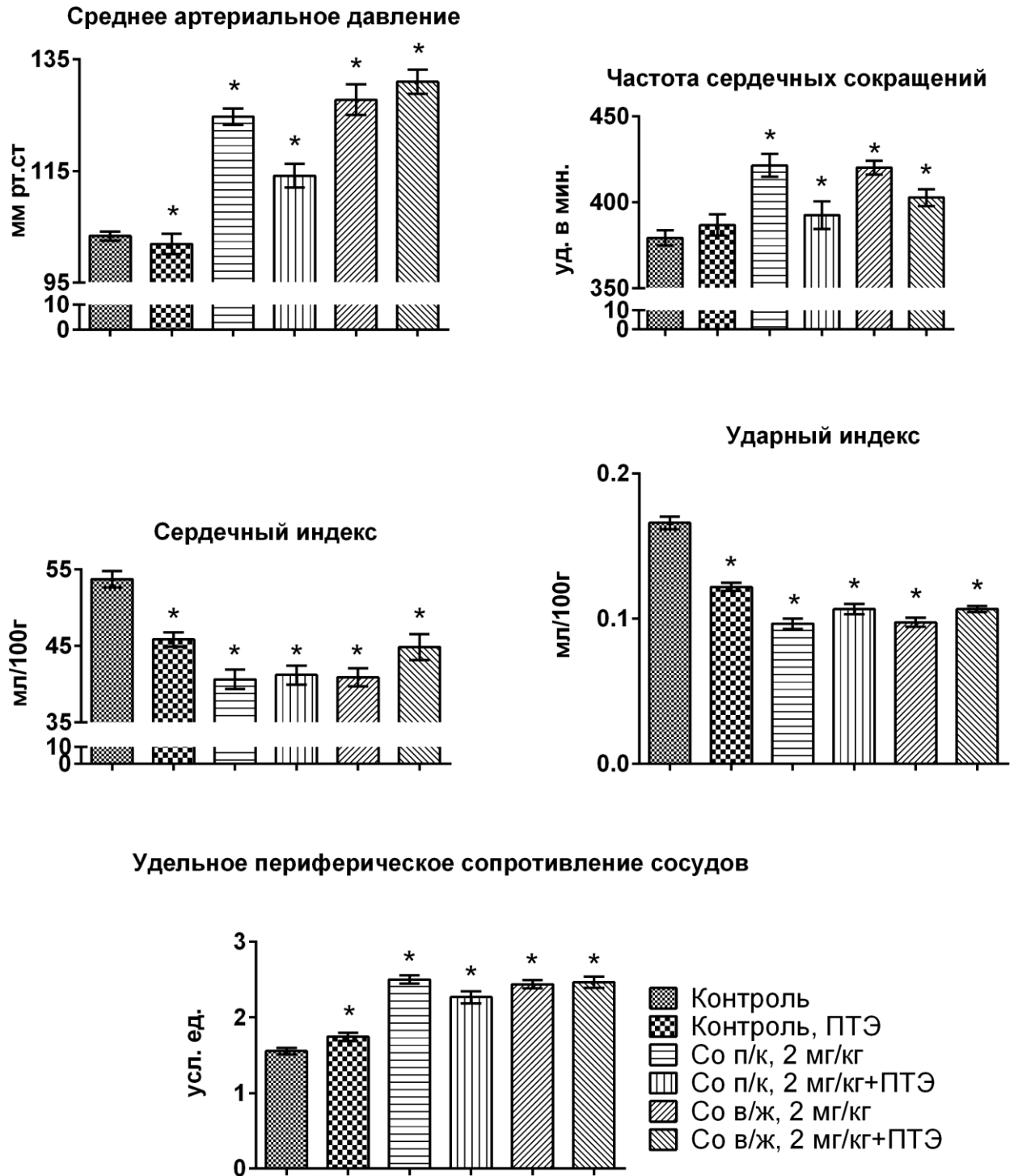


Рис. 3.2.3. Параметры системной гемодинамики на фоне введения хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг в условиях гипокальциемии, вызванной удалением паращитовидных желёз.

3.2.4. Влияние интоксикации хлоридом кобальта в дозе 4 мг/кг на показатели системной гемодинамики, в условиях гипокальциемии, вызванной удалением парашитовидных желёз.

Результаты проведённых исследований показали, что введение хлорида кобальта животным на фоне гипокальциемии, вызванной удалением парашитовидных желёз, способствует достоверному повышению САД практически во всех группах животных за исключением группы контроля, где производили удаление желёз, но металла не вводили. (Рис 3.2.4. Таб. 12) Повышению давления способствовало нарастание УПСС. Наряду с повышением среднего артериального давления было замечено, что страдает насосная деятельность сердца, что проявилось достоверным падением ударного индекса по сравнению с контрольными значениями при незначительном изменении сердечного индекса. Скорее всего данный феномен связан с повреждающим действием кобальта непосредственно на миокард, вызывающим описанную в литературе кобальтовую кардиомиопатию.

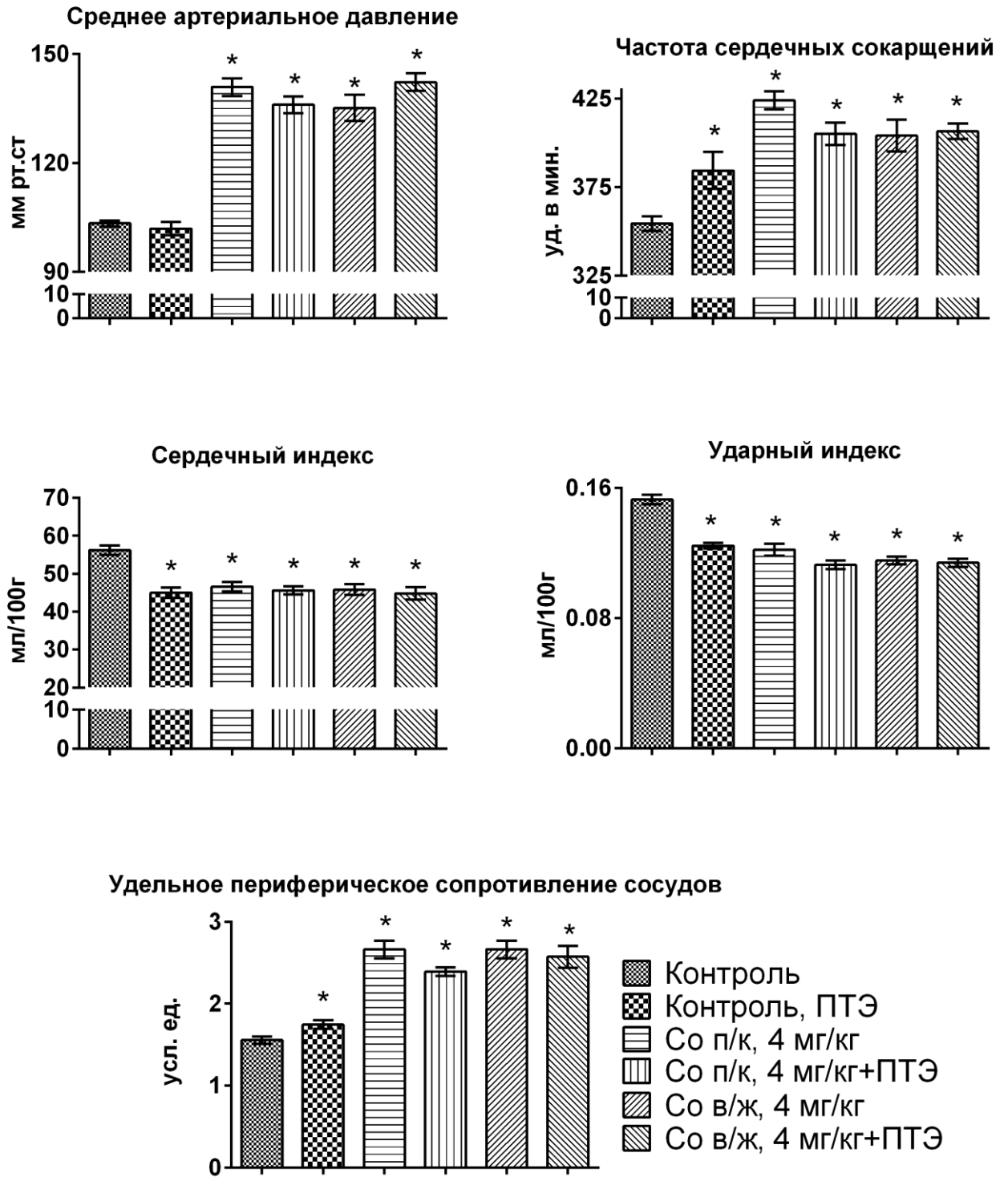


Рис 3.2.4 Параметры системной гемодинамики на фоне введения хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг в условиях гипокальциемии, вызванной удалением парацитовидных желёз.

При сравнении группы животных, изолированно получавших токсические дозы хлорида кобальта с группой, где кобальт вводили на фоне гипокальциемии,

было отмечено отсутствие достоверных различий в изменении большинства параметров системной гемодинамики. Единственным достоверным изменением оказалось меньшее повышение сосудистого сопротивления при подкожном введении металла.

При анализе результатов исследований мы установили, что внутрижелудочное и подкожное введение хлорида кобальта в дозах 2 и 4 мг/кг вызывает заметные изменения параметров системной гемодинамики, однако при более высоких концентрациях вводимого металла в растворе эффект его более выражен. Таким образом можно полагать, что доза в 4 мг/кг является оптимальной для создания модели кобальтовой кардиопатии.

3.2.5 Содержание кобальта и кальция в бедренных костях крысы.

Определение минерального состава костной ткани интактных животных позволило установить значения содержания кальция и кобальта (табл. 13. Рис. 3.2.5.), с которыми далее сравнивались все полученные результаты.

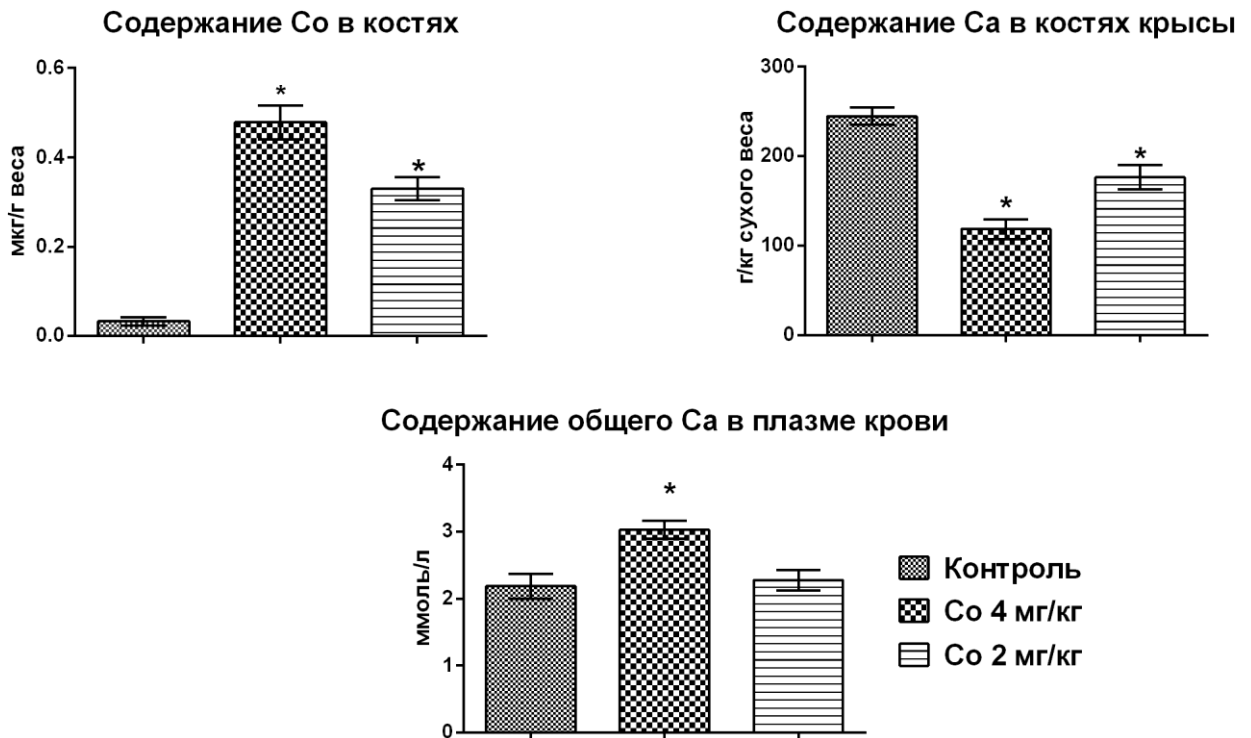


Рисунок 3.2.5. Содержание кобальта и кальция в костях крыс.

Изменения гомеостаза кальция в большей степени повлияли на содержание кальция в костной ткани. Концентрация ксенобиотика в бедренных костях крыс в условиях изолированного введения металла превысила значение контрольной группы в 14 раз ($p < 0,05$). Можно предположить, что ионы кобальта вытеснили кальций за счёт конкурентной взаимосвязи. Было отмечено, что повышенное содержание кобальта в костях способствует декальцинации и деструкции костной ткани с накоплением в ней кобальта и, как следствие, вытеснение основного субстрата минерализации костей – кальция.

3.2.6 Исследования перекисного окисления липидов при изолированном введении кобальта.

В условиях изолированного интрагастрального введения хлорида кобальта (4 мг/кг) усиление активности процессов СРО (*Рис. 3.2.6 табл. 14.*) статистически подтверждалось повышением содержания МДА в эритроцитах и роста уровня ГП в плазме крови лабораторных животных, по сравнению со всеми экспериментальными группами. На фоне выраженной активации окислительного стресса наблюдалось повышение активности ферментов каталазы и СОД в эритроцитах экспериментальных животных, что расценивалось как ответная защитная реакция организма вследствие развившегося оксидативного стресса на фоне интрагастрального введения больших доз тяжёлого металла кобальта. При изолированном введении солей тяжёлого металла в дозировке 2 мг/кг практически не наблюдалось достоверных изменений уровня СРО, за исключением активности каталазы, которая была выше, чем при введении кобальта в дозе 2 мг/кг. Вероятно, это связано с тем, что тяжёлый металл в малых дозах способен стимулировать ферментные системы в малых дозах.

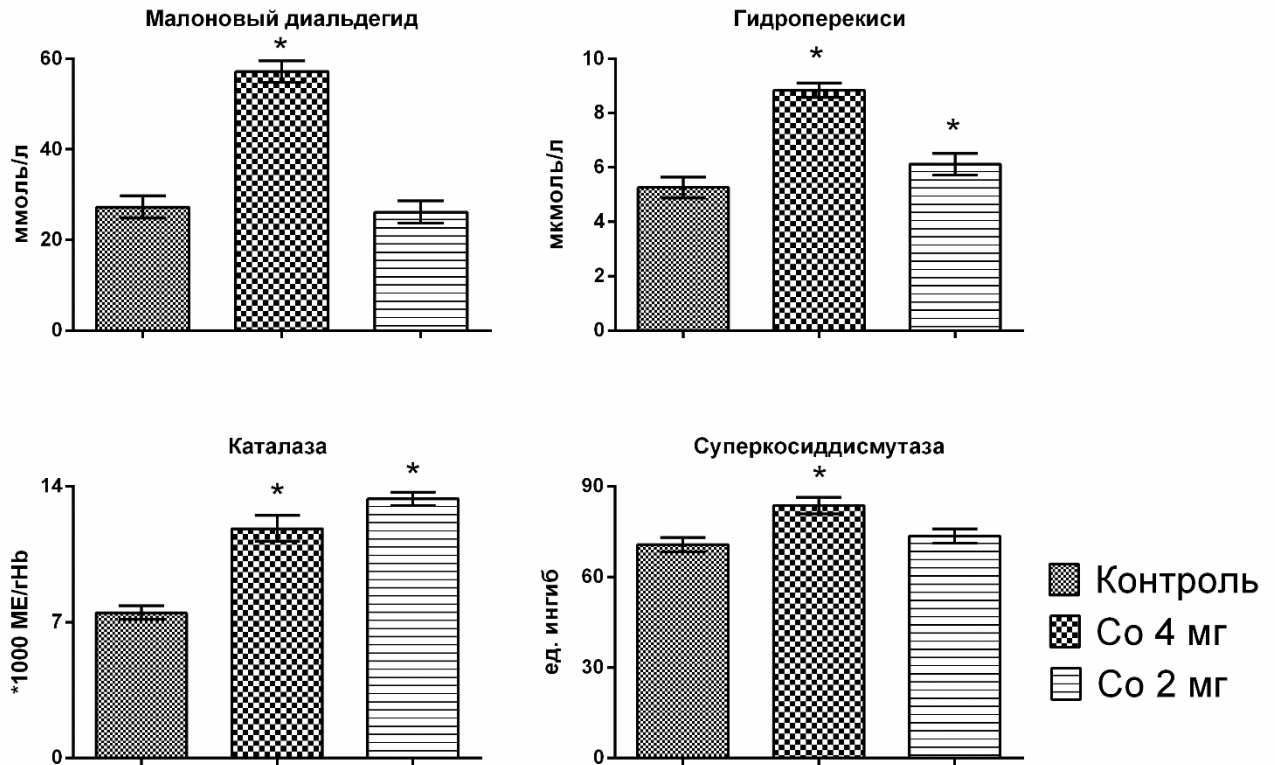


Рисунок 3.2.6. Результаты исследования перекисного окисления липидов при введении хлорида кобальта.

3.2.7. ВЫВОДЫ.

По результатам исследования можно сделать следующие выводы:

- 1- На фоне экспериментальной гипокальциемии, вызванной введением препарата «Миакальцик» (синтетический аналог гормона кальцитонина), степень изменений параметров гемодинамики при интоксикации хлоридом кобальта в дозе 2 мг/кг выражена больше, а при дозе металла 4 мг/кг выражена слабее.
- 2- Экспериментальная гипокальциемия, вызванная удалением паращитовидных желёз, мало сказывается на выраженности гемодинамически проявлений интоксикации кобальтом в дозах 2 и 4 мг/кг.
- 3- Повышенное поступление кобальта в организм приводит к его кумуляции в костной ткани и к её деструкции.

- 4- Экспериментальное внутрижелудочное введение высоких доз хлорида кобальта активирует перекисное окисление липидов.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ИНТРАГАСТРАЛЬНОГО И ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ ХЛОРИДА ЦИНКА НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЁННОГО ГОМЕОСТАЗИСА КАЛЬЦИЯ

4.1. Изменение показателей системной гемодинамики при подкожном введении хлорида цинка в дозе 20 мг/кг и 1 мг/кг

Гемодинамические эффекты хлорида цинка в условиях его каждодневного подкожного введения экспериментальным животным в дозировке 20 мг/кг характеризовались формированием стойкой гипертензивной реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, что проявилось в виде увеличения величины среднего артериального давления по отношению к группе контроля. Основным механизмом повышения артериального давления в условиях подкожных инъекций ксенобиотика, явился достоверный рост УПСС (Рис. 4.1. Таб. 15).

Наряду с изменениями артериального давления было отмечено, что тридцатидневная интоксикация хлоридом цинка вызывает нарушения величин сердечного выброса. Изменения были выражены в виде резкого падения ударного индекса, и, как следствие, достоверного снижения сердечного индекса по отношению к группе контрольных животных.

Уменьшение величины СИ на фоне высоких цифр САД и существенно возросшего УПСС свидетельствует о сформировавшемся гипокинетическом типе кровообращения в условиях подкожного введения хлорида цинка.

Изучение параметров в группе животных, где подкожно изолированно вводили хлорид цинка в дозе 1 мг/кг, показало, что статистически значимых результатов не наблюдалось при сравнении с группой контроля, лишь имело место незначительное изменение САД и СИ, которое вероятнее всего выражается как защитная реакция на введение не токсических доз солей тяжёлого металла цинка.

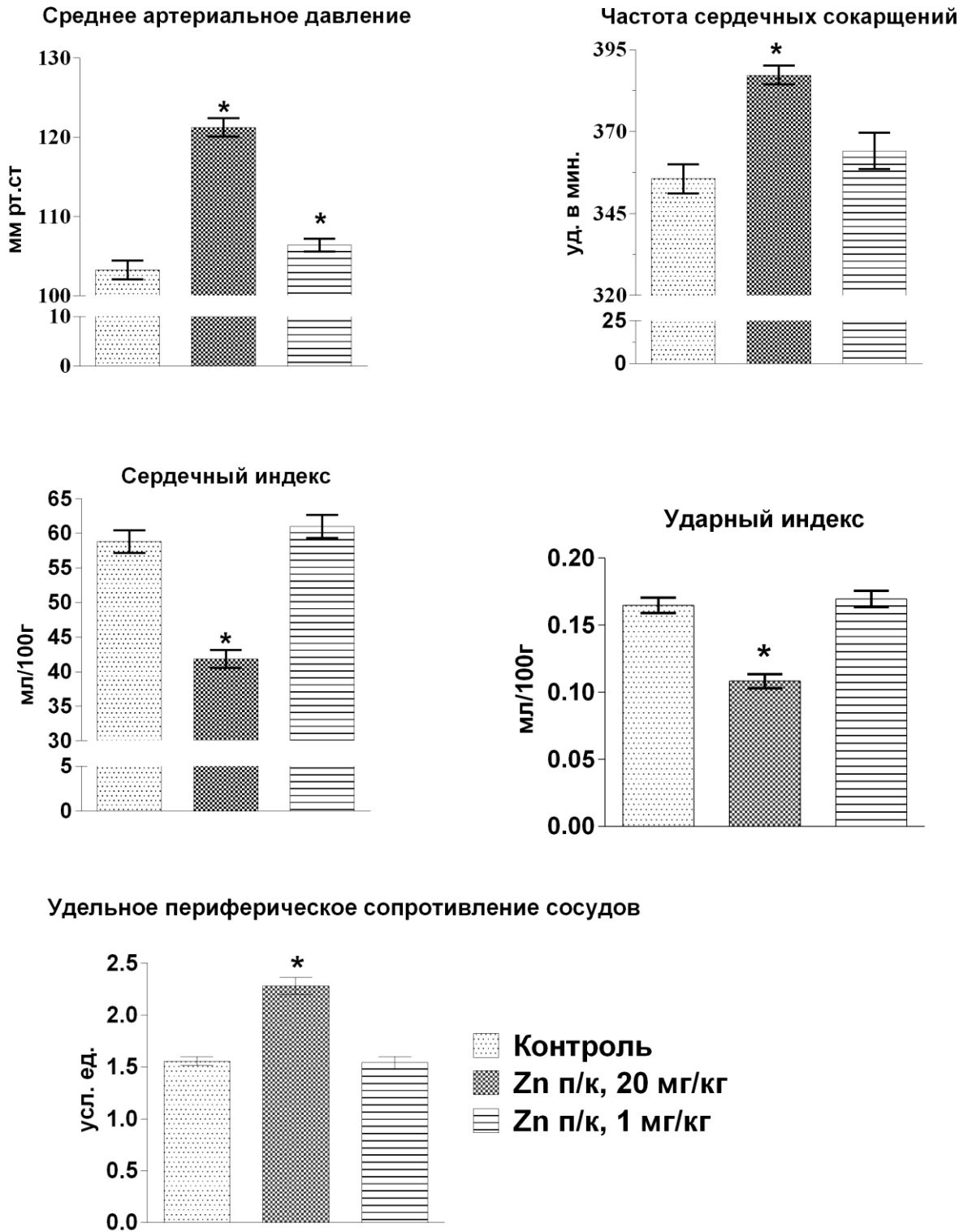


Рис. 4.1. Влияние подкожных инъекций солей цинка в дозе 20 мг/кг и 1 мг/кг на показатели системной гемодинамики.

4.2. Показатели системной гемодинамики при интрагастральном введении хлорида цинка в дозе 20 мг/кг и 1 мг/кг.

Кардиотоксическое влияние хлорида цинка в дозе 20 мг/кг при его внутрижелудочном поступлении была аналогична изменениям, возникшим при подкожном поступлении тяжёлого металла. Анализ полученных данных при исследовании гемодинамики крыс позволил установить достоверное снижение УИ в условиях внутрижелудочного введения хлорида цинка, что, приводило к уменьшению СИ, по сравнению с показателями интактной группы животных. (Рис. 4.2. Таб. 16).

Длительное введение хлорида цинка вызывало гипертензивный ответ со стороны сердца и сосудов, что было обусловлено увеличением УПСС, относительно контроля. Хлорид цинка оказывал так же положительный хронотропный эффект на миокард, который выразился в достоверном повышении ЧСС по отношению к контрольной группе животных (Рис. 4.2. Таб. 16.) В доступной литературе есть сведения о том, что повышенная концентрация цинка вызывает усиленную гибель многочисленных типов клеток [125], в том числе и гибель кардиомиоцитов [151, 152]. Данное влияние скорее всего и приводит к изменениям функции сердца, которые были описаны выше. В группе животных, где перорально изолированно вводили хлорид цинка в дозе 1 мг/кг не наблюдались изменения показателей системной гемодинамики при сравнении с группой контроля.

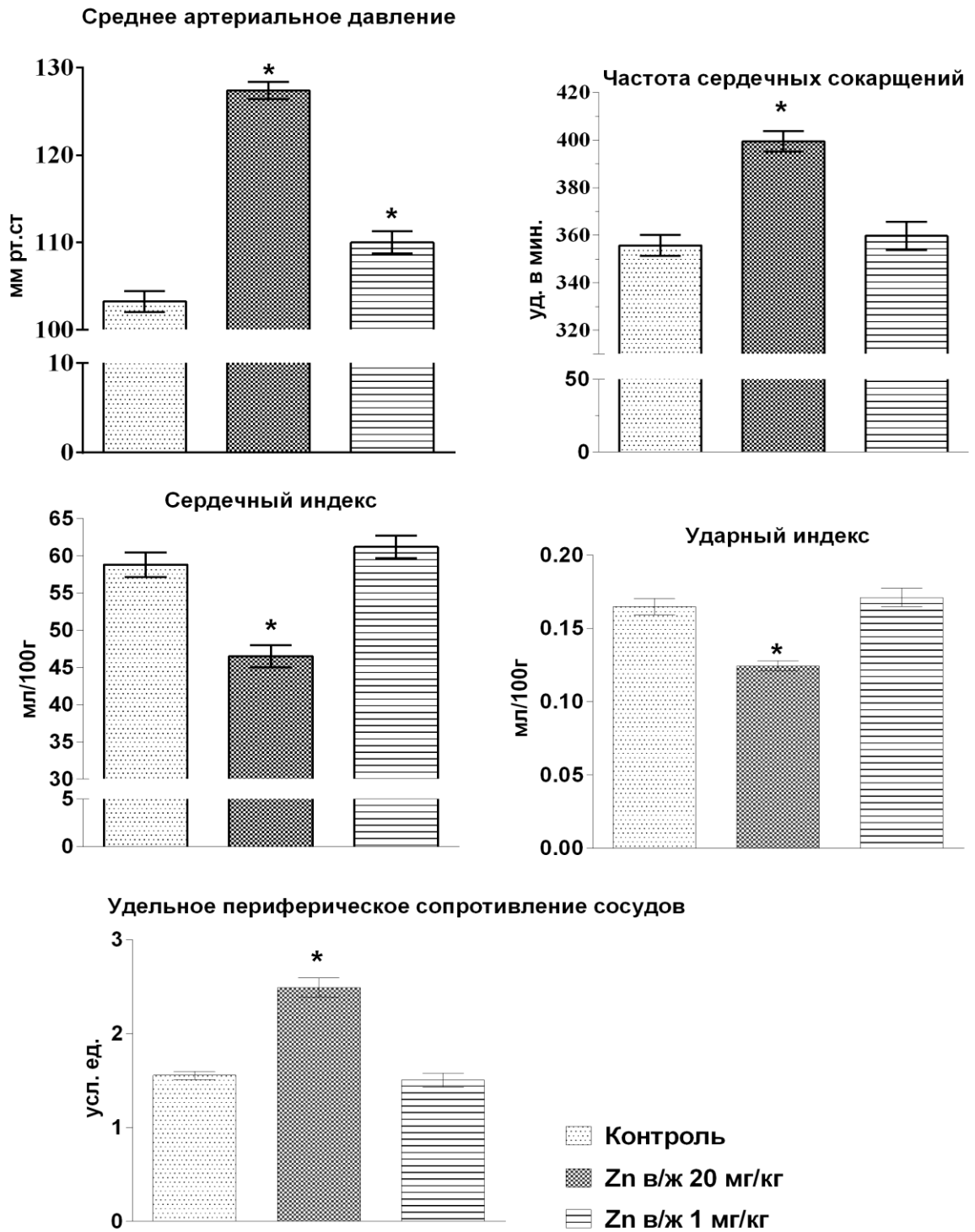


Рис. 4.2. Параметры системной гемодинамики при интрагастральном поступлении хлорида цинка в дозе 20 и 1 мг/кг.

4.3 Морфологические изменения тканей сердца под влиянием внутрижелудочного и подкожного введения хлорида цинка в дозе 1 мг/кг. и 20 мг/кг.

При исследовании ткани сердца экспериментальных крыс, в течение 30-ти суток получавших внутрижелудочно хлорид цинка (20 мг/кг), выявлялись признаки дистрофии сократительных кардиомиоцитов в виде их набухания, истончения и гомогенизации их саркоплазмы, на фоне которой отмечались участки глыбчатого распада миофибрилл. Ядра были уменьшены в размерах, отличались неровными контурами. Наряду с относительно неизменными участками миокарда нередко наблюдались необратимые изменения, представленные очагами некроза/миоцитолитического некроза кардиомиоцитов и эндотелиоцитов, которые сопровождалось развитием межмышечного отека, увеличением объёма соединительной ткани, а также лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрацией периваскулярных тканей и по периметру зон некроза кардиомиоцитов. Стенки полнокровных сосудов нередко были разрыхлены, отечны, паравазальные пространства выглядели расширенными, с признаками диапедеза. В паренхиме выявлялись мелкие очаги кровоизлияния (рис. 4.3 а.)

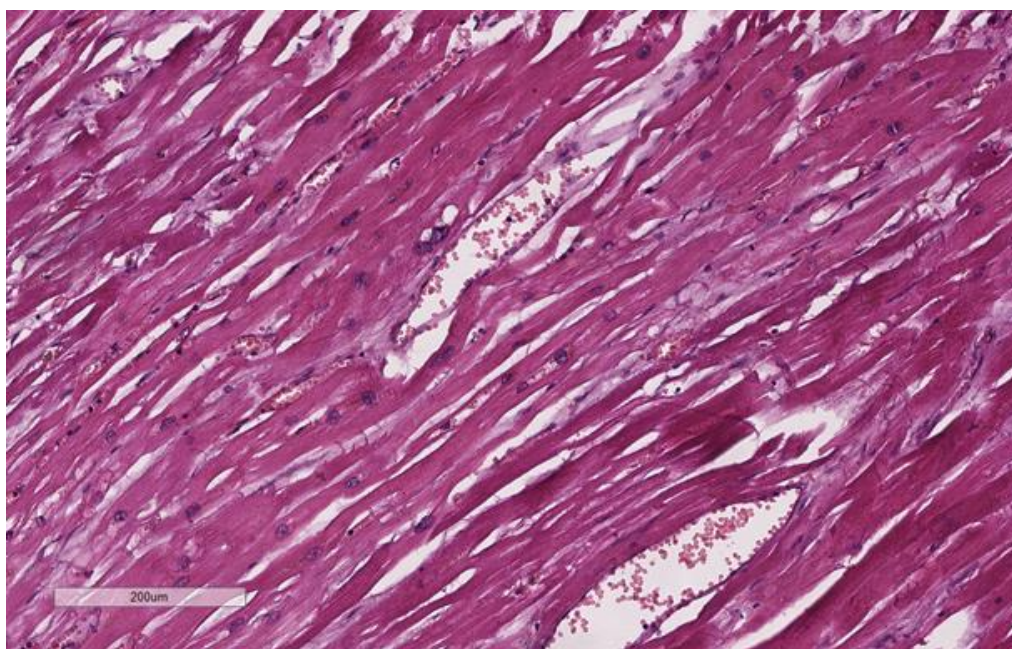


Рис. 4.3.а Накопление липофусцина в отдельных кардиомиоцитах. Утрата ядер. Резкая эозинофилия гибнущих кардиомиоцитов. Венозное полнокровие. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 200.

Аналогичная картина поражений сердца, но с менее выраженными участками повреждений наблюдалась и в группе, где хлорид цинка вводился в той же дозировке, но подкожно (рис. 4.3. б)

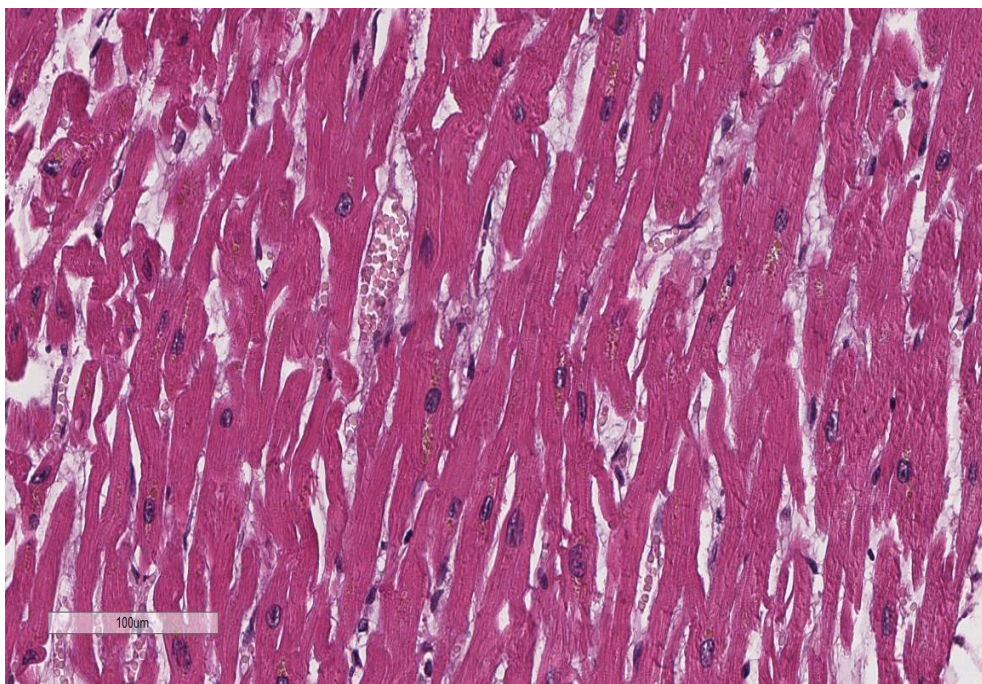


Рис. 4.3.б Некоторые КМЦ имели гипертрофированные ядра со светлым хроматином и хорошо различимыми ядрышками. Умеренный отек стромы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 400.

Морфологическая картина сердца, где хлорид цинка вводился в профилактических дозах (1 мг/кг) характеризовалась отсутствием видимых изменений тканей сердца.

4.4. Влияние подкожного введения хлорида цинка в дозе 20 мг/кг на показатели системной гемодинамики в условиях гиперкальциемии, вызванной введением витамина Д₃.

Проведённые исследования показали, что сочетанное введение хлорида цинка и витамина Д₃ способствует смягчению действия тяжёлого металла на

параметры системной гемодинамики крыс. Гиперкальциемия способствует меньшему приросту САД по отношению к изолированному введению металла, но цифры остаются достоверно выше контрольных значений. При изменённом среднем давлении выявлено отсутствие достоверных отличий УПСС в группе с сочетанным подкожным введением металла и витамина Д₃ по сравнению с изолированным введением металла, замечено только некоторое снижение величин по отношению к изолированному поступлению металла, но цифры оставались высокими в сравнении с контролем (Рис. 4.4. Таблица 17).

Экспериментальная гиперкальциемия способствовала некоторому улучшению параметров сердечного выброса. Это выразилось в достоверном изменении величин ударного и сердечного индекса по отношению к подкожному изолированному введению хлорида цинка. На графике, который характеризует частоту сердечных сокращений заметно, что изменённый кальциевый гомеостаз на фоне введения металла способствовал некоторому ослаблению действия цинка на сердечную деятельность (Рис. 4.4. Таблица 17).

Так же примечателен тот факт, что изолированное введение витамина Д₃ тоже вызывает изменение параметров системной гемодинамики, которые выражались в некотором увеличении САД вследствие подъёма УПСС по отношению к контрольной группе. Витамин так же способствовал изменению насосной деятельности сердца, что проявилось падением СИ и УИ.

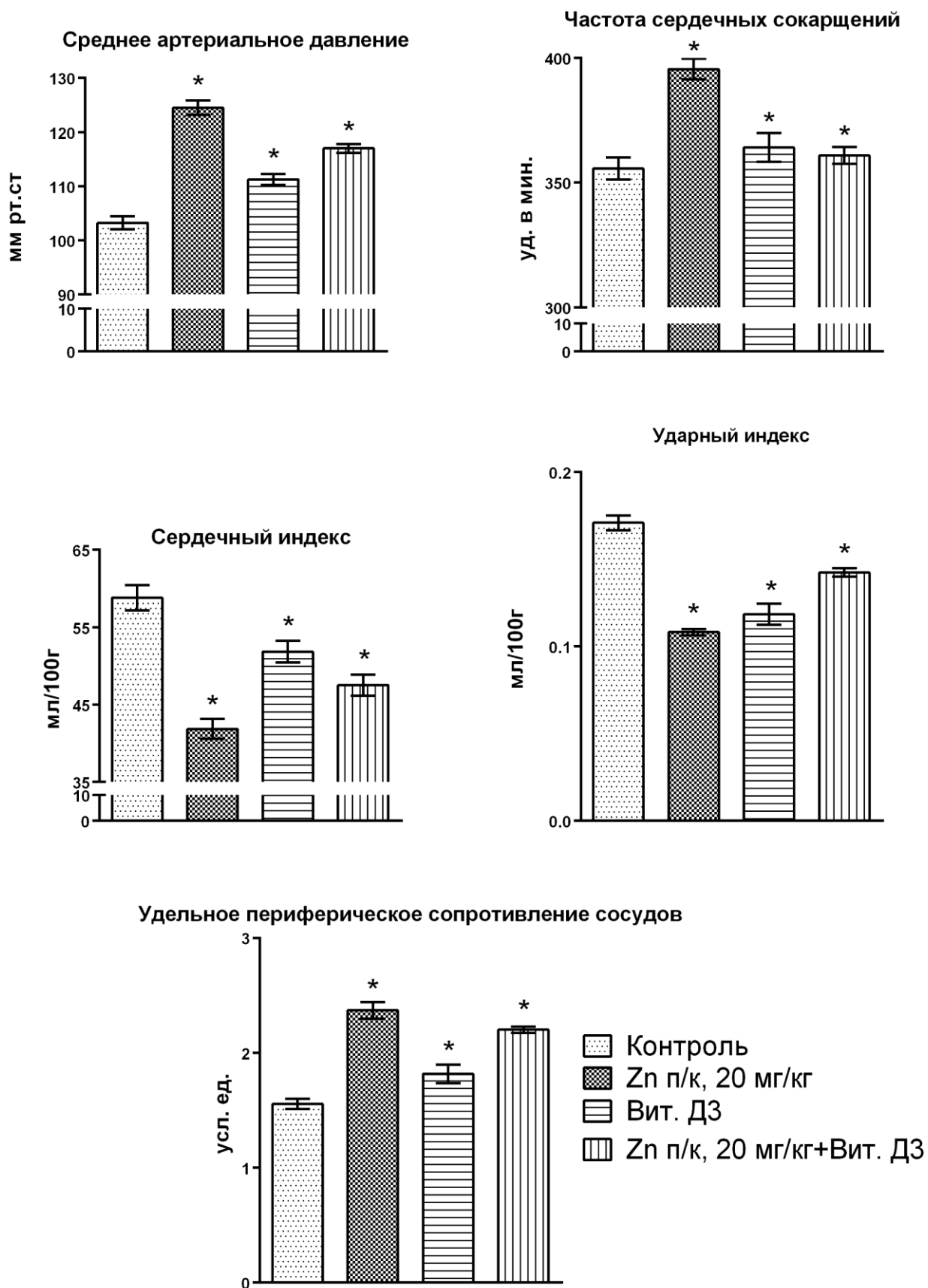


Рис. 4.4. Показатели системной гемодинамики при подкожном введении солей цинка (20 мг/кг) в условиях гиперкальциемии, вызванной введением витамина Д₃.

4.5. Интрагастральное введения хлорида цинка в дозе 20 мг/кг на показатели системной гемодинамики в условиях гиперкальциемии, вызванной введением витамина Д₃.

Исследование функционального статуса сердца и сосудов в группе крыс, получавших на фоне гиперкальциемии интрагастрально хлорид цинка, вызванной введением «Аквдетрим», позволило выявить повышение САД, относительно интактного контроля, что было обусловлено нарастанием УПСС. (Рисунок 4.5, Таблица 17).

Цинка в условиях длительного внутрижелудочного введения на фоне гиперкальциемии оказывал практически однотипное влияние на параметры системной гемодинамики, лишь тахикардия была выражена слабее, чем при изолированном введении металла (Рисунок 4.5, Таблица 17).

Вместе с тем, в литературе имеются сведения, что при повышении концентрации кальция и фосфора в крови подавляется всасывание цинка в кишечнике и может усиливаться выведение металла почками [88]. Отсутствие отличий в группах с сочетанным введением хлорида цинка и витамина Д₃ с изолированным интрагастральным введением цинка вероятно связано со способом транспорта тяжёлого металла. Существуют данные о том, что витамин Д₃ мало влияет на всасывание кальция из кишечника, подобный эффект обусловлен способностью витамина усиливать образование и секрецию кальцитриола, который и регулирует всасывания кальция [5, 8, 22].

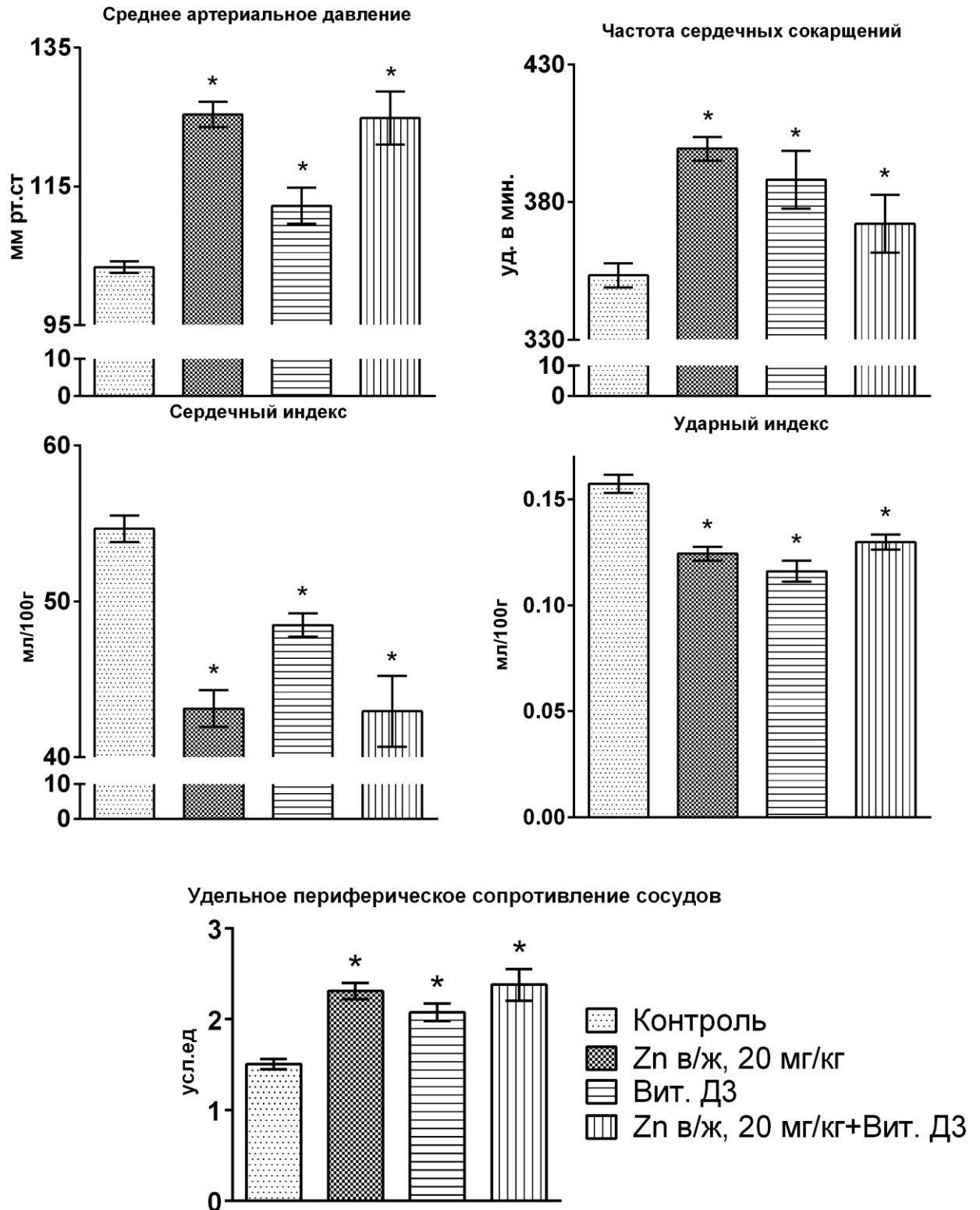


Рис. 4.5. Показатели системной гемодинамики при внутрижелудочном введении солей цинка (20 мг/кг), в условиях гиперкальциемии, вызванной введением витамина Д₃.

Из источников литературы известно, что перорально поступивший цинк всасывается на всём протяжении тонкого кишечника (около 70%), далее он

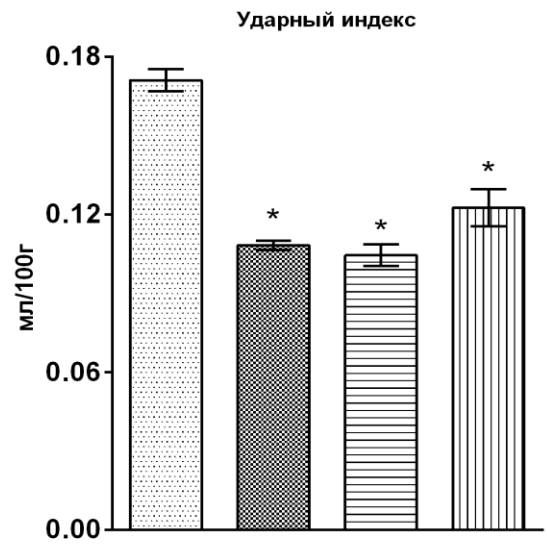
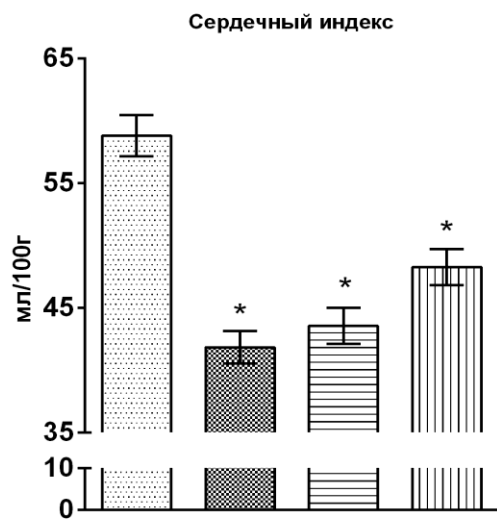
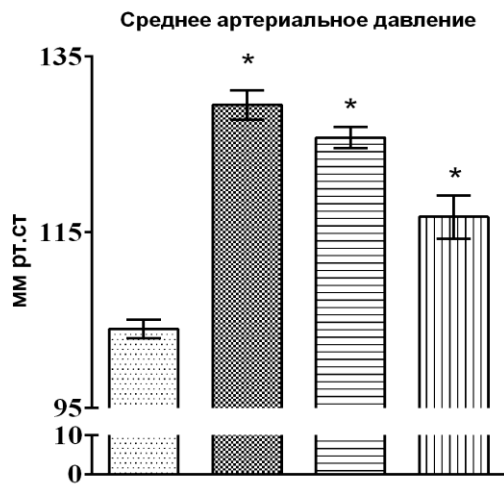
попадает в кровяное русло, где преимущественно транспортируется белками, такими как альбумин, α -микроглобулин и трансферрин [127].

Как известно кальций тоже транспортируется благодаря белкам плазмы крови, видимо, цинк и кальций при высоких концентрациях вступают в конкурентное взаимодействие. Оптимальным (физиологическим) для абсорбции является молярное соотношение цинк / кальций в диапазоне один к десяти [2].

4.6. Влияние подкожного введения хлорида цинка в дозе 20 мг/кг на показатели системной гемодинамики в условиях гиперкальциемии, вызванной введением хлорида кальция

Исследования величин, характеризующих системную гемодинамику у лабораторных животных, показали, что комбинированное введение хлорида кальция и подкожных инъекций хлорида цинка вызывает достоверно меньший прирост величин среднего артериального давления по сравнению с изолированным введением цинка, но значения все же оставались высокими по сравнению с контрольной группой животных (Рисунок 4.6, Таблица 18). Изменению давления в этой группе животных способствовало резкое нарастание удельного периферического сосудистого сопротивления. В группе с изолированным введением металла выраженность изменений сосудистого сопротивления было более значительным, чем в группе, где сочетали введение металла и хлорида кальция.

Кроме того, изменённый гомеостазис кальция в сочетании с введением металла способствовал меньшему падению величин, характеризующих сердечный выброс - ударного и сердечного индексов. Сравнивая показатели частоты сердечных сокращений в группах, где сочетали гиперкальциемию и введение металла с изолированным подкожным введением солей цинка было замечено, что гиперкальциемия достоверно снижает эффект металла, доводя значения до контрольных величин. (Рисунок 4.6, Таблица 18) Вероятнее всего протекторный эффект гиперкальциемии реализовался за счёт способа доставки хлорида цинка.



Удельное периферическое сопротивление сосудов

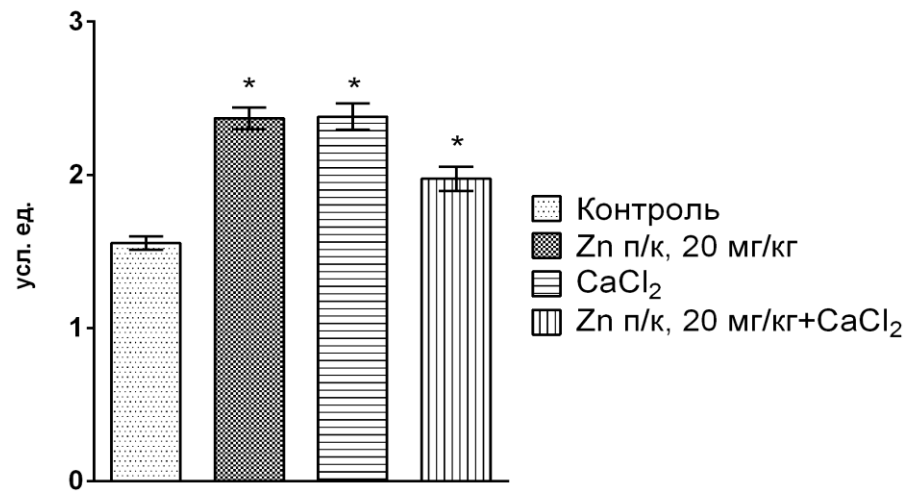


Рис. 4.6. Показатели системной гемодинамики при подкожном введении солей цинка (20 мг/кг). в условиях гиперкальциемии, вызванной введением кальция хлорида

Так же нужно обратить внимание на тот факт, что гиперкальциемия, вызванная пероральным введением хлорида кальция, так же вызывает изменения параметров системной гемодинамики, которые схожи с действием солей цинка, но данные изменения являются преходящими, в отличии от эффекта тяжёлого металла.

4.7. Интрагастральное введение хлорида цинка в дозе 20 мг/кг и показатели системной гемодинамики в условиях гиперкальциемии вызванной введением хлорида кальция

Степень выраженности изменений показателей системной гемодинамики в условиях гиперкальциемии, вызванной введением хлорида кальция, при внутрижелудочном введении хлорида цинка была меньше. Это проявлялось в достоверно меньшем приросте среднего артериального давления в группе, где сочетали гиперкальциемию и пероральное поступление цинка, по сравнению с группой крыс, получавших изолированно металл, но до контрольных значений цифры не доходили (Рисунок 4.7, Таблица 18). Так же при тенденции к уменьшению прироста давления было установлено, что начинает несколько снижаться и степень прироста УПСС в группе с сочетанием гиперкальциемии и введения тяжёлого металла по сравнению с изолированным введением цинка.

Экспериментальная гиперкальциемия практически не вызвала достоверных изменений эффектов хлорида цинка на параметры, характеризующие сердечный выброс. Величина сердечного индекса незначительно отличалась от значений у группы крыс, получавших хлорид цинка изолированно, а ударный индекс практически был равен величинам у крыс с одним введением хлорида цинка. Наряду с вышеописанными эффектами гиперкальциемии и хлорида цинка нужно

отметить, что частота сердечных сокращений практически не изменилась, величины были равны контрольным показателям.

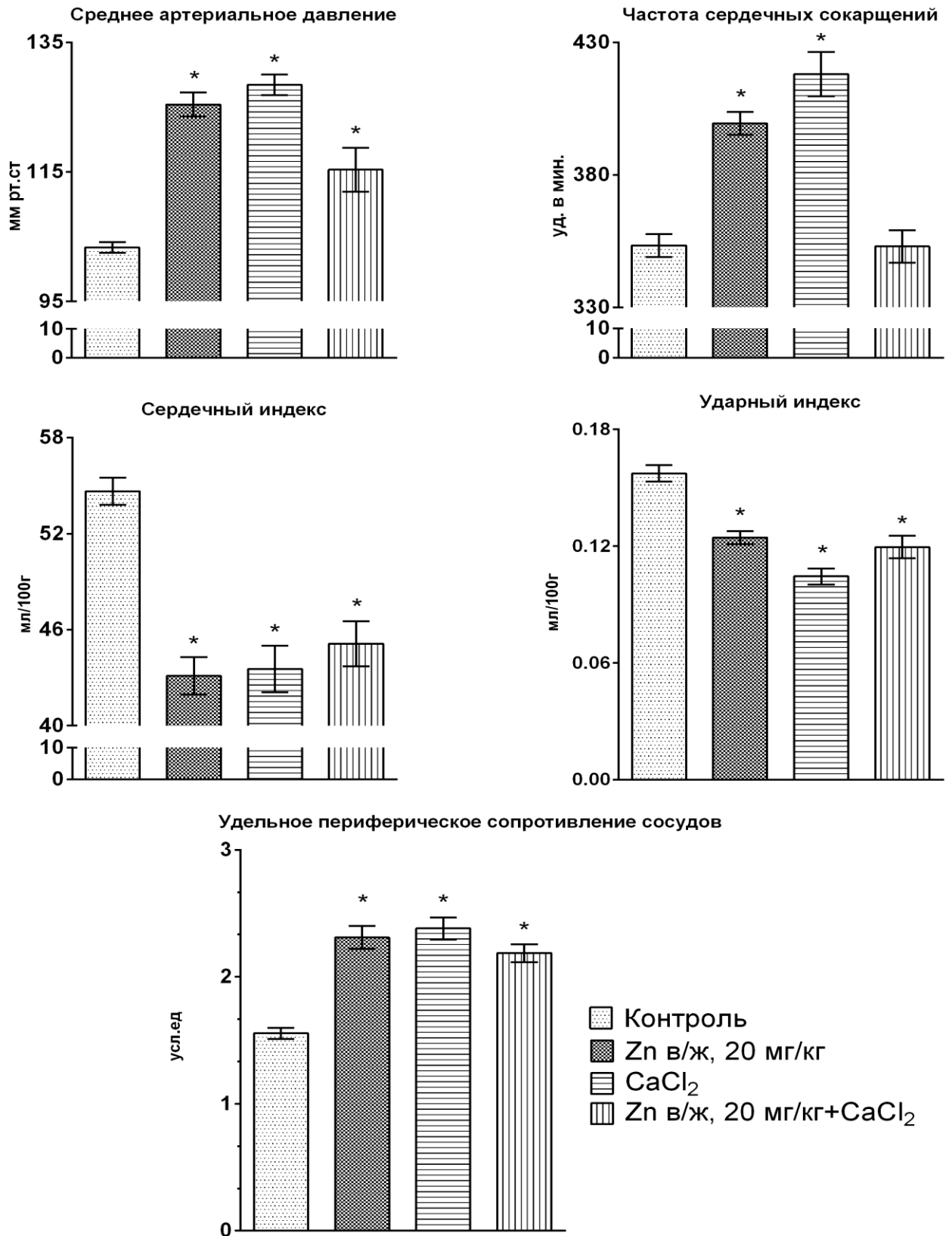


Рис. 4.7 Показатели системной гемодинамики при внутрижелудочном введении

солей цинка (20 мг/кг). в условиях гиперкальциемии, вызванной введением кальция хлорида

4.8. Степень накопления цинка в костях и концентрация кальция при введении металла в дозировке 1 мг/кг и 20 мг/кг

Внутрижелудочное введение цинка, обладающего кумулятивной активностью по отношению к костной ткани в условиях длительного поступления в организм, приводило к мощному увеличению концентрации данного токсиканта в трубчатых костях, относительно значений контроля. Накопление цинка в костях приводило к снижению концентрации кальция в костях и как следствие повышению его общей фракции в крови (Рисунок 4.8, Таблица 19.).

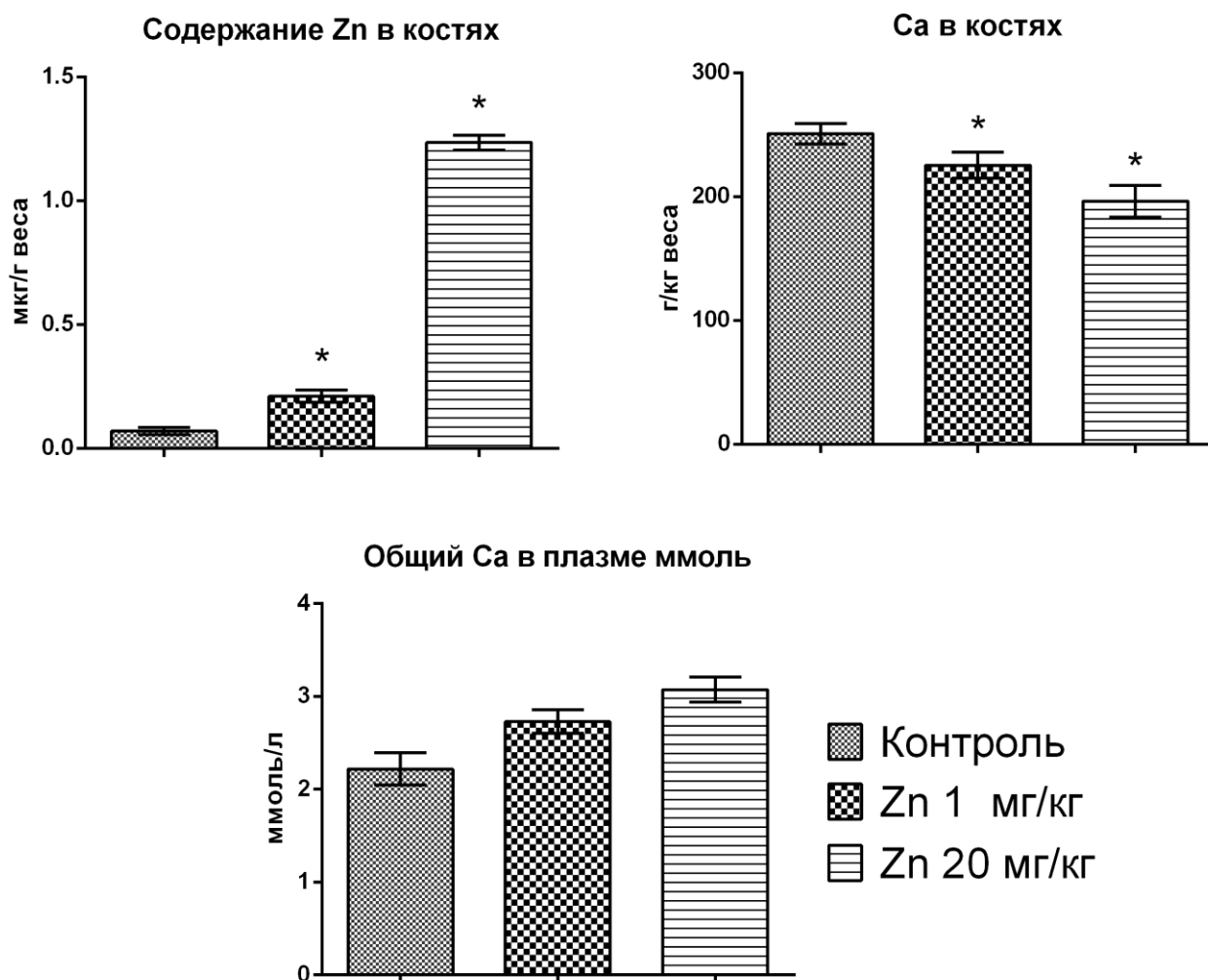


Рис. 4.8. Концентрация кальция и цинка костях при введении его в дозировке 1 мг/кг и 20 мг/кг.

Менее выраженная картина накопления наблюдалась и в группе с введением хлорида цинка в дозе 1 мг/кг. Изолированное введение цинка в дозе 20 мг/кг приводило к высокому накоплению цинка в костях, значения превышали контрольные показатели в 17 раз.

4.9. ВЫВОДЫ.

По результатам исследования можно сделать следующие выводы.

- 1 Тридцатидневное однократное введение лабораторным животным хлорида цинка в дозе 20 мг/кг приводит к стойкой гипертензивной реакции гипокинетического типа.
- 2 Тридцатидневное однократное введение лабораторным животным хлорида цинка в дозе 1 мг/кг не приводит к изменению деятельности сердечно-сосудистой системы.
- 3 Экспериментальная гиперкальциемия при введении витамина Д₃ смягчает действие хлорида цинка на параметры системной гемодинамики при его подкожном введении.
- 4 Сочетанное интрагастральное введение витамина Д₃ и хлорида цинка вызывает ослабление гипертензивного эффекта цинка, тогда как изменения сердечного выброса аналогичны вызванным изолированным введением тяжёлого металла.
- 5 Гиперкальциемия, вызванная введением хлорида кальция, значительно ослабляет гемодинамические эффекты хлорида цинка.
- 6 Изолированное введение хлорида цинка в токсических дозах способствует его кумуляции в костной ткани.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО ВВЕДЕНИЯ ХЛОРИДА КОБАЛЬТА И ЦИНКА НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЁННОГО КАЛЬЦИЕВОГО ГОМЕОСТАЗИСА.

5.1. Влияние сочетанного введения хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг и цинка 1 мг/кг на показатели системной гемодинамики в условиях изменённого кальциевого гомеостаза.

Определение основных параметров системной гемодинамики позволило установить, что изолированное пероральное введение хлорида кобальта способствует повышению среднего артериального давления, что было обусловлено нарастанием УПСС по сравнению с контрольной группой животных (Рисунок 5.1, Таблица 20). Под влиянием хлорида кобальта было отмечено изменение параметров, характеризующих насосную деятельность сердца - снижался сердечный индекс в результате уменьшения ударного индекса по сравнению с группой контроля. При этом имело место повышение частоты сердечных сокращений.

Изучение параметров в группе животных, где перорально изолированно вводили хлорид цинка в дозе 1 мг/кг наблюдались изменения показателей гемодинамики существенно отличающиеся от таковых при изолированном введении кобальта, причём статистически значимых результатов при сравнении с группой контроля не наблюдалось, имело место лишь незначительное снижение сердечного индекса.

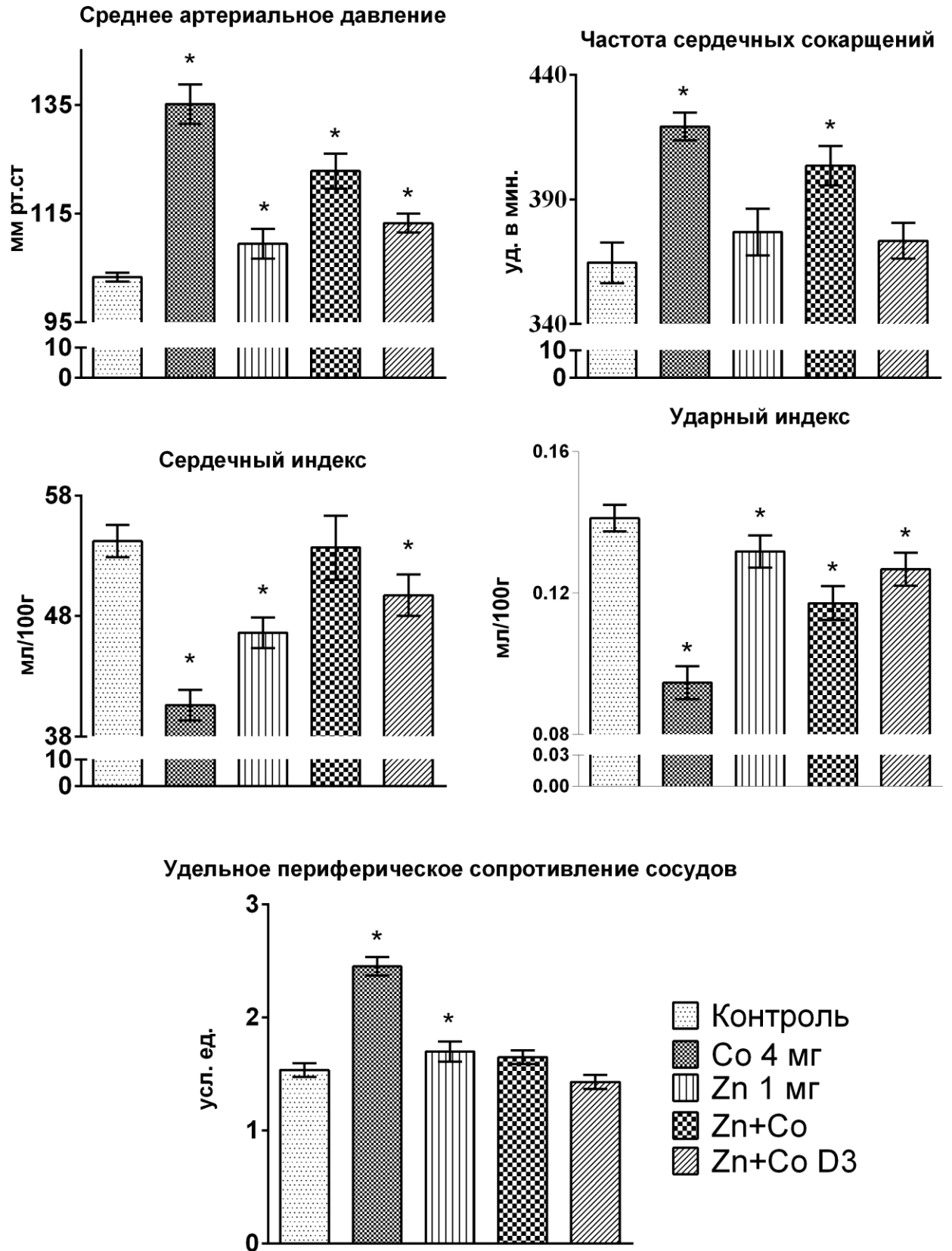


Рис. 5.1. Показатели системной гемодинамики при изолированном и сочетанном введении хлорида цинка (1 мг/кг) и кобальта 4 мг/кг) на фоне изменённого кальциевого гомеостаза.

При анализе результатов исследования в группе, где сочетали введение хлорида кобальта и хлорида цинка наблюдалось достоверно меньшее повышение среднего артериального давления по сравнению с группой, где кобальт вводился изолированно. При этом было замечено отсутствие снижения сердечного индекса и существенно более слабое ударного индекса. Аналогичная, но отчётливо более слабая динамика изменения параметров наблюдалась в группе, где сочетали введение металлов на фоне изменённого гомеостаза кальция путём пероральной доставки аналога витамина Д₃.

5.1.2 Гистологические изменения миокарда при сочетанном введении хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг и цинка 1 мг/кг в условиях изменённого кальциевого гомеостаза.

На фоне сочетанного введения хлорида кобальта и цинка у самцов крыс миокард в целом демонстрировал относительно сохранную структуру (рис. 5.1.2). Большинство кардиомиоцитов, хотя и не имели выраженной поперечной исчерченности, но также и не демонстрировали признаков дистрофии и выраженного интерстициального отека. При этом обращал на себя внимание выраженный полиморфизм деструкции сократительных волокон: в пределах одного микропрепарата очаги полного распада ткани миокарда чередовались с незначительно пораженными и неповрежденными участками, расположенными вблизи сравнительно интактных кровеносных сосудов.

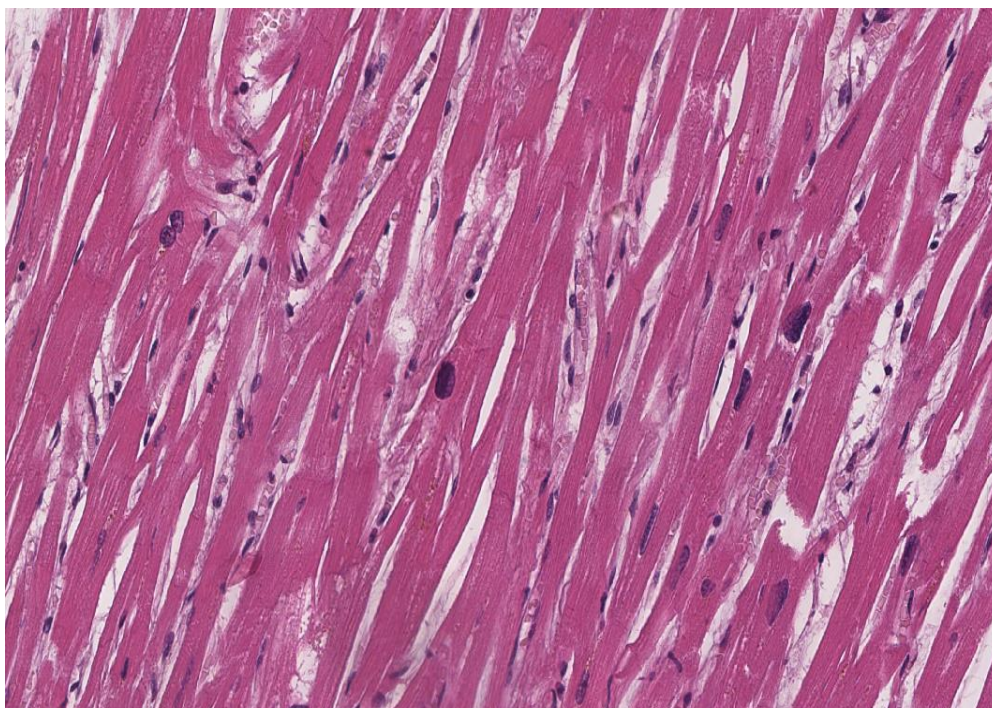


Рис.5.1.2 Отдельные группы кардиомиоцитов истончены, их саркоплазма имеет неравномерную окраску. Фрагментация мышечных волокон. Разрывы отдельных кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 400.

5.2. Влияние сочетанного введения хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг и цинка 20 мг/кг на показатели системной гемодинамики в условиях изменённого кальциевого гомеостаза.

Измерение основных параметров, характеризующих системную гемодинамику, позволило выявить, что изолированное внутрижелудочное введение как хлорида кобальта, так и цинка способствует повышению среднего артериального давления, что обусловлено нарастанием УПСС по сравнению с группой контроля (Рисунок 5.2, Таблица 21). Под влиянием изолированного введения доз хлорида кобальта и цинка было отмечено достоверное снижение сердечного индекса в результате уменьшения ударного индекса по сравнению с контрольной группой животных. При этом имело место повышение частоты сердечных сокращений (Рисунок 5.2, Таблица 21).

Изучение параметров в группе животных где перорально сочетанно вводили хлорид цинка в дозе 20 мг/кг, хлорид кобальта в дозе 4 мг/кг наблюдались изменения показателей гемодинамики по сравнению с контролем, однако при сравнении с группой, где металлы вводили изолированно и на фоне изменённого кальциевого гомеостаза существенно отличающихся результатов не наблюдалось, имела место лишь тенденция к уменьшению сдвигов исследованных гемодинамических параметров и меньший прирост САД.

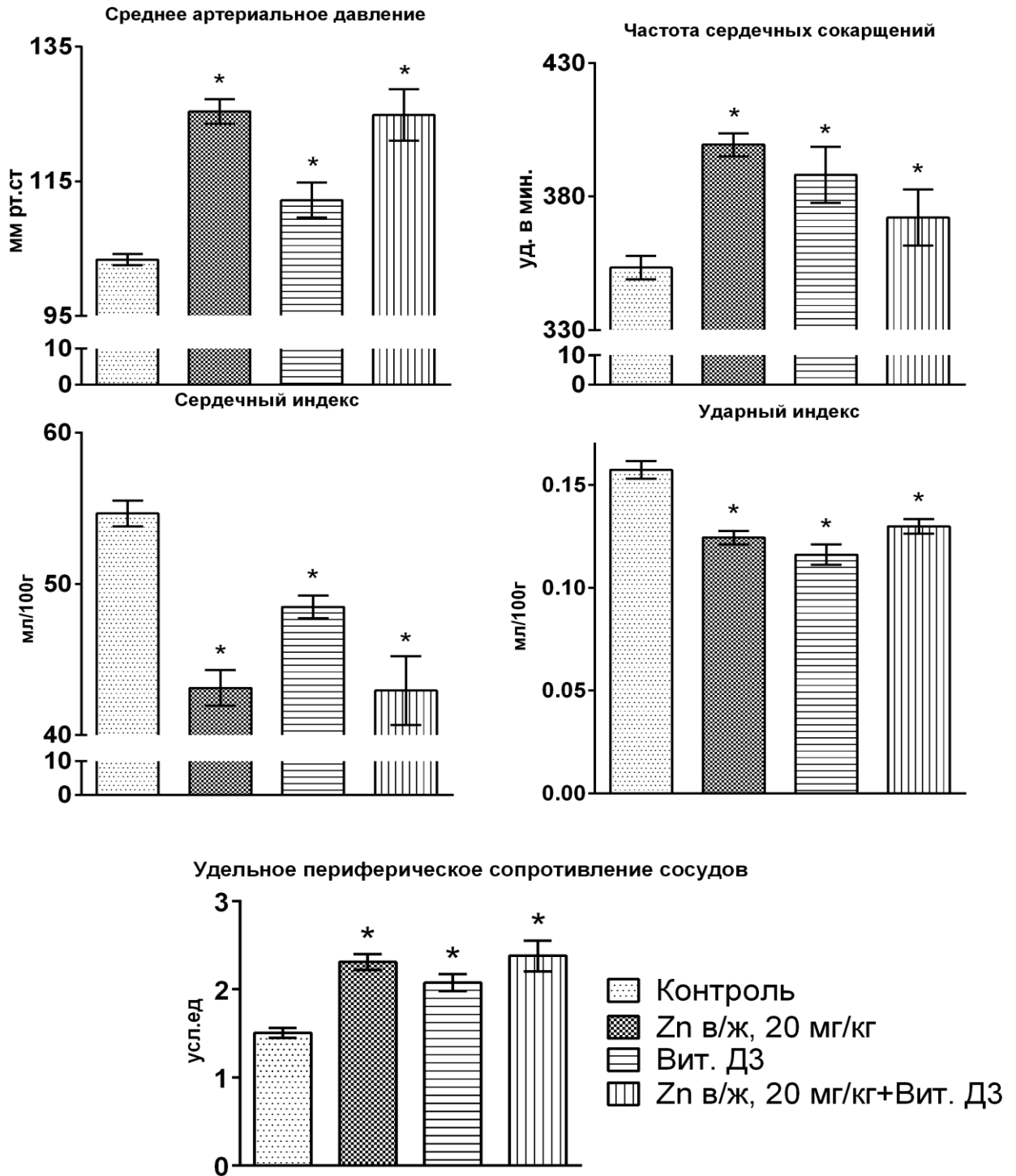


Рис.5.2. Показатели системной гемодинамики при изолированном и сочетанном введении хлорида цинка (20 мг/кг) и кобальта 4 мг/кг) на фоне изменённого кальциевого гомеостаза.

При анализе результатов исследования в группе, где сочетали введение хлорида кобальта и хлорида цинка на фоне измененного гомеостаза кальция путем пероральной доставки аналога витамина Д₃ не наблюдалось достоверных

изменений параметров системной гемодинамики по сравнению с группой, где кобальта и цинк вводился и изолировано, и сочетано, однако показатели были достоверно выше контрольных значений.

В целом можно видеть, что введение совместно с кобальтом высокой дозы цинка не оказывает усиливающего интоксикацию эффекта, а напротив способствует тенденции к ослаблению токсического действия кобальта. Такое влияние сохраняется и при изменённом состоянии кальциевого гомеостаза.

5.3. ВЫВОДЫ.

По результатам исследования можно сделать следующие выводы.

- 1 Тридцатидневное изолированное введение лабораторным животным токсических доз хлорида цинка и кобальта приводит к стойкой гипертензивной реакции гипокинетического типа.
- 2 Экспериментальное введение малых доз цинка смягчает действие хлорида кобальта на параметры системной гемодинамики при его интрагастральном введении.
- 3 Экспериментальное сочетанное введение токсических доз цинка и кобальта вызывает тенденцию к ослаблению изменения параметров системной гемодинамики.
- 4 Сочетанное интрагастральное введение витамина Д₃, не токсических доз хлорида цинка и кобальта способствует меньшему изменению параметров системной гемодинамики.

5.4. НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭФФЕКТОВ ТЯЖЁЛЫХ МЕТАЛЛОВ.

5.4.1. Исследование перекисного окисления липидов на фоне интрагастрального сочетанного и изолированного введения кобальта 4 мг/кг и цинка 1 мг/кг

В условиях изолированного введения хлорида кобальта увеличение свободнорадикального окисления статистически подтверждалось увеличением содержания МДА в эритроцитах и роста уровня ГП в плазме, по сравнению со всеми экспериментальными группами (Рисунок 5.4.1, Таблица 22).

При выраженном окислительном стрессе наблюдалось повышение активности ферментов каталазы и супероксиддисмутазы в эритроцитах, что можно расценить как ответную защитную реакцию организма, вследствие развившегося оксидативного стресса на фоне интрагастрального введения больших доз кобальта. При изолированном введении цинка практически не наблюдалось достоверных изменений уровня свободнорадикального окисления, однако, имело место существенное повышение активности каталазы.

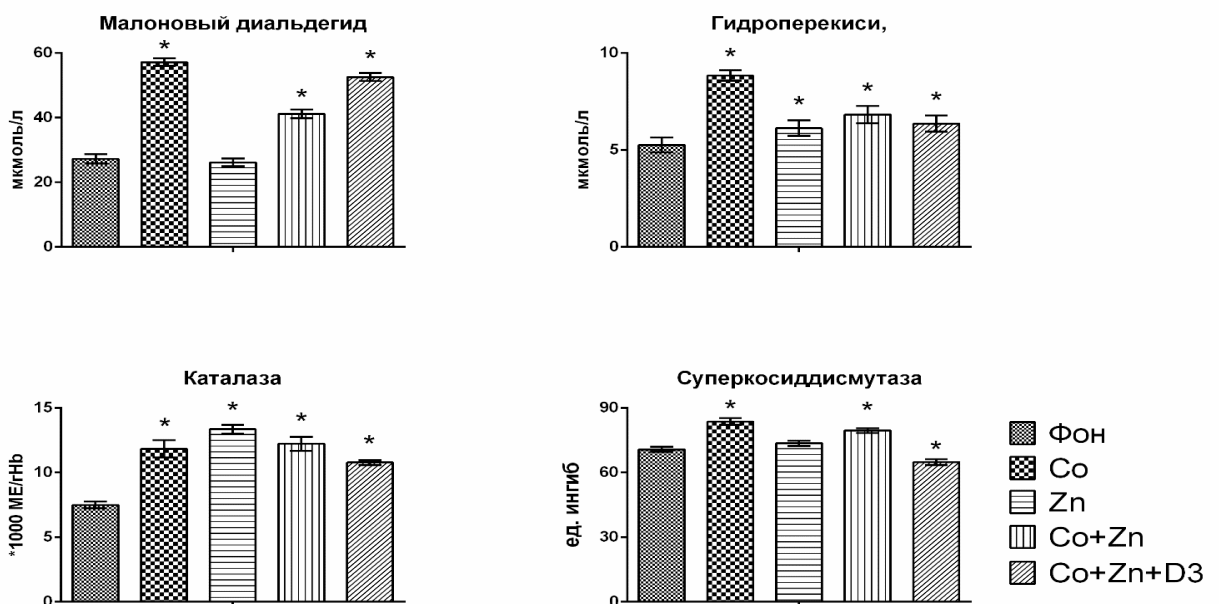


Рис. 5.4.1. Результаты перекисного окисления липидов на фоне сочетанного и изолированного введения кобальта 4 мг/кг и цинка 1 мг/кг.

При сочетанном введении хлорида кобальта и цинка отмечается снижение содержания продуктов перекисидации липидов относительно изолированного введения кобальта, при этом уровень активности ферментов антиоксидантной защиты был так же повышен. Можно предположить, что введение малых не токсических доз цинка усиливает антиоксидантную защиту, вследствие чего процессы ПОЛ ослабляются.

Изучение концентрации продуктов липоперекисидации в группе с сочетанным введением кобальта цинка и аналога витамина Д₃ показало, что уровень малонового диальдегида достоверно снижался по сравнению с изолированным введением кобальта, но показатели были выше, чем у контрольной группы и у групп с сочетанным введением цинка и кобальта и изолированным введением цинка. Активность каталазы в группе с сочетанным введением металлов и витамина Д₃ была выше контрольных значений, но ниже относительно других экспериментальных групп. Активность другого фермента антиоксидантной системы – супероксиддисмутазы – была ниже значений контрольной группы.

5.4.2. ВЫВОДЫ

- 1 Экспериментальное введение малых доз цинка смягчает действие хлорида кобальта на показатели перекисного окисления липидов при его внутрижелудочном введении.
- 2 Введение малых доз цинка как изолированно, так и в сочетании с кобальтом способствует активации ферментов антиоксидантной защиты.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По литературным данным можно сказать, что кальций относится к эссенциальным макроэлементам и требуется организму человека в достаточно больших количествах. Являясь основным макроскопическим структурным элементом костной и хрящевой ткани, он обеспечивает рост, дифференцировку и развитие скелета [8], участвует в процессах сокращения скелетных мышц и в том числе миокарда.

Главными регуляторами кальциевого гомеостаза в организме являются витамин Д₃, кальцитонин и паратирин [5]. Гиперкальциемический эффект витамина Д₃ обусловлен его способностью увеличивать всасывание кальция в кишечнике и повышать его реабсорбцию в канальцевом аппарате почек [84].

Обладая выраженными ионообменными (ионозамещающими) [93] свойствами, кальций относится к конкурентным биометаллам по отношению к большинству тяжёлых металлов и в условиях повышенных концентраций способен снижать их токсические эффекты путём вступления в конкурентное взаимодействие [145].

Кобальт так же относится к тем металлам, с которыми кальций взаимодействует в металл-активных ферментных системах [133]. Установлено, что кобальт может депонироваться в матриксе лизосом в результате образования комплекса с анионными группами и вступать в конкурентную борьбу с ионами Са²⁺ и Mg²⁺ за связывание с активными центрами протонной помпы [38]. В эксперименте показано, что добавление наночастиц кобальта в рацион способствует благоприятному влиянию на организм в виде накопления эссенциальных макроэлементов, и в том числе кальция, в организме [45].

Из литературных данных известно, что при повышенном поступлении цинка нарушается процесс минерализации и роста бедренных костей крыс, вследствие нарушения обмена кальция, фосфора и магния. Кальций затормаживает всасывание и выведение цинка, однако так же известно, что при увеличении

содержания кальция и фосфора в пище подавляется всасывание цинка в кишечнике.

Повышенное содержание ионов со сходными физическо-химическими свойствами (кадмия, двухвалентного железа, кальция, свинца) снижают всасывание цинка. Отмечается конкуренция при всасывании цинка и железа в просвете кишечника, что свидетельствует об общих механизмах всасывания.

В настоящее время установлена важная роль металлов в протекании многих биохимических процессов в организме, в частности процессов свободнорадикального окисления (СРО), а цинк обладает антиоксидантными свойствами, ингибируя эти процессы на стадии инициирования [116].

Кроме того, цинк может оказывать опосредованное влияние на интенсивность СРО, так как входит в активный центр фермента Cu, Zn-супероксиддисмутазы (СОД), контролирующего уровень СРО на стадии инициирования. Можно предположить, что введение цинка приведет к изменению активности металлосодержащих антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы и, следовательно, к воздействию на интенсивность ПОЛ [149].

Всасывание цинка является концентрационно-зависимым процессом и происходит в основном в тонкой кишке. Продукты ферментативной обработки белков с сахарами, появляющиеся при кулинарной обработке блюд, обладают выраженной способностью задерживать абсорбцию цинка.

В настоящее время металлы широко применяются в медицине. Показано, что при различных заболеваниях, таких как анемия, расстройство центральной нервной системы, артриты и др., [135] лечение металлами дает положительный эффект. Однако мало работ, посвящённых изучению патомеханизмов действия тяжёлых металлов на организм и, в частности, на системную гемодинамику, особенно на степень изменения параметров системной гемодинамики при изменённом кальциевом гомеостазисе; вопрос о механизмах влияния остаётся актуальным и требует более детального изучения. Практически отсутствуют исследования совместного влияния кобальта и цинка, в том числе и при

измененном кальциевом гомеостазисе. Сказанное и определило цель настоящего исследования: изучение механизмов возможного изменения параметров системной гемодинамики при введении солей тяжёлых металлов (кобальта и цинка) на фоне нарушенного гомеостазиса кальция (гипо – гиперкальциемия), а также изучение протекторного действия малых доз солей цинка при интоксикации хлоридом кобальта.

Эксперименты проводились на крысах-самцах линии Wistar. Эффекты кобальта изучали путём ежедневного (одного месяца) поступления хлорида кобальта (интрагастрально и подкожно) в дозе 2 мг/кг и 4 мг/кг. Модель токсического воздействия цинка получали ежедневным интрагастральным и парентеральным (подкожного) введением токсических доз хлорида цинка экспериментальным животным в объёме 20 мг/кг в течение месяца.

С целью изучения вопроса профилактики токсического действия хлорида кобальта малыми дозами цинка, крысам на протяжении 30 дней вводили сочетанно 1 мг/кг хлорида цинка на фоне отравления хлоридом кобальта в дозе 2 и 4 мг/кг.

Изменения гомеостазиса кальция (гипо и - гиперкальциемия) достигалось четырьмя путями. Экспериментальная гиперкальциемия создавалась путём ежедневного интрагастрального (через атравматический зонд в желудок) введения препарата «Аквадетрим» аналог активной формы витамина Д₃. в дозировке 3000 МЕ (0,2 мл)/100 г массы тела животного. Вторая модель включала в себя ежедневное интрагастральное введения 10% кальция хлорида в дозе 0,3 мл на 100 г массы. В опыт отбирались крысы с отчётливой гиперкальциемией (4,41/4,37 ммоль/л) (N=2,35-2,67 ммоль/л) содержание кальция в крови/в плазме). Гипокальциемия воспроизводилась с помощью синтетического аналога кальцитонина лосося препарата «Миакальцик» - вводимого в дозе 0,6 МЕ/100 г веса крысы. Второй способ заключался в удалении околощитовидных желёз у экспериментальных животных путём прижигания термокаутером. По прохождению сорока дней (среднее время, за которое наступает гипокальциемия по данным литературы) после паратиреоидэктомии определяли уровень кальция в

плазме крови и отбирали животных с наиболее чёткой гипокальциемией для дальнейших экспериментов.

По окончании срока эксперимента проводилось изучение состояния сердечно-сосудистой системы (ССС). О степени активности функционального статуса сердца и сосудов судили по результатам измерения САД, УПСС, СИ и УИ, а также ЧСС.

Для детального исследования нарушений сердечной деятельности животных забивали под этиминаловым наркозом и готовили срезы для гистологического исследования из тканей сердца, окраска гематоксилином-эозином.

Для обнаружения связи между возникающим функциональными изменениями в сердце и гомеостазисом кальция на фоне введения металлов проводили оценку содержания общего и ионизированного кальция в крови и костях.

Для выявления патологических связей с возникающими функциональными изменениями и структурных нарушений в органах с процессами активации СРО и снижения активности антиоксидантной системы (АОС) клеток проводилось исследование процессов пероксидации липидов определяли концентрацию в крови гидроперекисей (ГП) по методу [15] Гавриловой В.Б. (1987) и малонового диальдегида (МДА) по методу, основанному на его взаимодействии с тиобарбитуровой кислотой. Также было исследовано состояние АОС, для чего была определена активность каталазы по методу Е. Beutler [82] и супероксиддисмутазы (СОД) с помощью определения способности аутоокисления адреналина.

Исследования показали, что функциональные эффекты месячного внутрижелудочного и подкожного введения хлорида кобальта на сердце и сосуды в дозах 2 мг/кг и 4 мг/кг, характеризовались развитием стойкой АГ, возникающей вследствие значительного роста УПСС, тогда как величины УИ и СИ были достоверно ниже значений контроля. Определенные данные в группах животных, получавших хлорид кобальта изолированно, соответствуют данным литературы и свидетельствуют о гипертензивной активности тяжелого металла, поступающего

в организм даже в низких концентрациях [136]. Степень выраженности изменений параметров гемодинамики зависела от дозы вводимого металла, и мало зависела от пути его введения.

На фоне экспериментальной гиперкальциемии, вызванной введением витамина Д₃, степень выраженности изменений параметров гемодинамики при длительном действии хлорида кобальта была менее выражена. Известно, что кальций и кобальт являются металлами конкурентами и вступают в конкурентное взаимодействие за связывание с сульфгидрильными группами транспортных белков, образуя комплекс "металл-белок". По данным литературы так же известно, что витамин Д₃ контролирует процесс всасывания кальция в тонком кишечнике [42].

Повышенное поступление витамина Д₃ способствует повышению уровня кальция в крови за счёт усиления всасывания поступающего с пищей кальция. Вероятнее всего данный феномен и привёл к тому, что кобальт в меньшей степени оказал влияние на систему кровообращения.

Вторая модель гиперкальциемии, вызванная введением хлорида кальция, приводила к более выраженным гемодинамическим изменениям при действии кобальта. Видимо, создаваемая таким образом гиперкальциемия, повышающая уровень ионизированного кальция, способствует ионообменным свойствам кальция, в результате чего, накопившийся в тканях депонированный за 30 дней введения кобальт выводится в кровь (ионообменная конкуренция) и, соответственно, оказывает более выраженное влияние.

На фоне экспериментальной гипокальциемии, вызванной введением препарата «Миакальцик» (синтетический аналог гормона кальцитонина), степень изменений параметров гемодинамики при действии хлорида кобальта была выражена больше.

Вероятнее всего данные изменения связаны с тем, что избыток кальцитонина способствует понижению концентрации кальция и фосфора в крови, за счёт повышенной экскреции почками. В свою очередь сниженная концентрация кальция в крови на фоне избыточного поступления металла способствует

накоплению кобальта в органах и тканях, в частности, костной и мышечной, приводя к нарушению функций органов.

Цинк - один из важнейших микроэлементов нашего организма, участвует в различных биохимических процессах. Он является главной составной частью металл ферментов, таких как алкогольдегидрогеназа, карбоангидраза, карбоксипептидаза и ДНК-полимераза. При алкогольном и других видах поражения печёночной ткани введение в рацион пищевых добавок с наночастицами цинка значительно снижает тяжесть течения заболевания и риск развития осложнений [146].

При всех положительных эффектах цинка нужно отметить тот факт, что чрезмерное поступление его в организм, в количествах, превышающих суточную норму, приводит к избыточному накоплению его в костях, в органах и тканях (печень, сердце, почки) и к их структурно-функциональным изменениям [125, 152].

Исходя из вышеописанного, нам представлялось важным изучить как скажется совместное использование кобальта и малых доз цинка на системной гемодинамике и перекисном окислении липидов.

Однократное введение высоких концентраций хлорида цинка лабораторным животным на протяжении тридцати дней приводит к стойкой гипертензивной реакции гипокинетического типа. Гипертензивная реакция обусловлена нарастанием УПСС при снижении величин УИ и СИ

Исследования показали, что интоксикация двумя металлами приводит к достоверному увеличению САД по сравнению с группой контроля, но величина давления была ниже при сравнении с изолированным введением и цинка, и кобальта. Здесь же наблюдалось повышение УПСС, так же по отношению к группе контроля, а по отношению к изолированному введению металлов заметна была тенденция к восстановлению параметра. На фоне длительной интоксикации двумя металлами было также отмечено падение СИ, вследствие уменьшения УИ, относительно группы контроля, но изменения были меньшими, чем при отдельном введении металлов. В доступной литературе есть сведения о том, что

дефицит цинка в клетках эндотелия сосудов, усиливает воспалительный ответ [81] через механизмы, связанные с увеличением клеточного окислительного стресса, однако цинковые добавки в рацион защищают ССС от окислительного повреждения [44]. В группе наших животных, где сочеталось введение металлов (цинк + кобальт) длительное поступление цинка в организм вероятнее всего оказывало протекторное влияние на ССС в условиях интоксикации кобальтом. Возможно взаимодействие в организме цинка с кобальтом имеет подобие с результатами изучения взаимодействия цинка с кадмием, где показано, что цинк либо вытесняет кадмий, либо является конкурентом за места связывания кадмия при его поступлении в организм. Кроме того, известно, что кобальт ведет к активации процесса ПОЛ, а цинк обладает антиоксидантной активностью [136].

Экспериментальная гиперкальциемия смягчает действие хлорида цинка на параметры системной гемодинамики при его подкожном введении. Вероятнее всего ослабление токсического действия высоких доз цинка связано с тем, что при повышении концентрации кальция происходит противодействие транспорту металла из-за конкуренции за переносчики, а также повышается экскреция металла почками [88]. Отсутствие отличий в группах с сочетанным введением хлорида цинка и витамина Д₃ с изолированным интрагастральным введением цинка связано со способом доставки тяжёлого металла. Из источников литературы известно, что перорально поступивший цинк всасывается на всём протяжении тонкого кишечника (около 70%), далее он попадает в кровяное русло, где преимущественно транспортируется белками, такими как альбумин, α-микроглобулин и трансферрин [127].

Как известно, Са⁺⁺ тоже транспортируется благодаря белкам плазмы крови, это говорит о том, что цинк и кальций при высоких концентрациях вступают в конкурентное взаимодействие. Физиологически оптимальным для всасывания является молярное отношение цинк: кальций не менее 1:10. [2].

Малая дозировка цинка, как протекторное средство, в условиях длительного отравления солями тяжёлых металлов оказывала однонаправленный кардиопротекторный эффект, снижая цифры АД. Во всех исследуемых группах,

не токсические концентрации цинка приводили к значительному уменьшению УПСС, что и явилось основным фактором снижения САД. Помимо данного эффекта, в условиях экспериментального введения цинка происходил прирост ударного индекса, что в свою очередь способствовало росту сердечного индекса, таким образом, цинк приводил к некоторому восстановлению насосной функции сердца в условиях длительного отравления солями кобальта.

Исследование активности ферментов антиоксидантной защиты показало, что изолированное введение кобальта привело к усилению процессов СРО, что сопровождалось повышением активности каталазы и супероксиддисмутазы - компенсаторная реакция.

Профилактика кобальтовой интоксикации малыми дозами хлорида цинка снизила явления липопероксидации на фоне повышенной активности АОС. Сочетание 1 мг цинка и 4 мг хлорида кобальта давало мощный протективный эффект, что приводило к снижению токсического действия кобальта, имело место снижение содержания малонового диальдегида и гидроперекисей при усилении активности каталазы и СОД.

Изолированное введение хлорида цинка в дозе 1 мг/кг, вызывало незначительную активацию ферментов антиоксидантной защиты (каталазы и супероксиддисмутаза). Интоксикация цинком в большей дозировке (20 мг/кг) привела к значительному повышению пероксидации липидов, при этом наблюдалось подавление активации ферментов АОС. Исходя из вышеописанного можно судить о причинно-следственной связи, влияния хлорида цинка в малой дозировке на снижение уровня показателей ПОЛ, активации ферментов антиоксидантной защиты и восстановление гемодинамических нарушений, что проявляется в наибольшей степени при их сочетании в условиях действия токсических концентраций металла.

Для более детального понимания механизмов развития интоксикации тяжелыми металлами на организм и методов их коррекции было принято решение определить степень содержания данных элементов в тканях.

Внутрижелудочное введение кобальта, обладающего способностью к кумуляции в костях в условиях месячного поступления в организм, приводило к увеличению концентрации ксенобиотика в трубчатых костях, относительно значений контроля. Концентрация ксенобиотика в бедренных костях крыс в условиях изолированного введения металла превысила значение контрольной группы в 14 раз, было отмечено, что повышенное содержание кобальта в костях способствует декальцинации костной ткани с накоплением в ней кобальта. Можно предположить, что ионы кобальта вытеснили кальций за счет конкурентной взаимосвязи.

Аналогичная, но менее выраженная картина накопления металлов наблюдалась и в группе с введением хлорида цинка в дозе 1 мг/кг. Обособленное поступление цинка в дозировке 20 мг/кг приводило к сильному накоплению цинка в костях, значения превышали контрольные показатели в 17 раз. При сравнении групп с изолированным введением металлов в разных дозировках замечена однонаправленное действие в отношении минерала кальция, так практически во всех группах идет вытеснение его из костной ткани, но в группе с изолированным введением кобальта это явление выражено сильнее.

Результаты исследования в группах, где сочетали введения цинка и кобальта показали, что, низкие дозы цинка 1 мг/кг оказывают протекторное действие в отношении минерала кальция, практически восстанавливая баланс кальция в костной ткани, доводя его содержание до контрольных значений.

Изолированное поступление кобальта в токсических дозах в организм, способствовало достоверному росту концентрации ионизированного кальция в плазме и в крови, а общая фракция уменьшалась, по сравнению с показателями контрольной группы. Введение хлорида цинка в дозе 1 мг/кг, так же способствовало увеличению концентрации ионизированного кальция и соразмерному повышению концентрации общего кальция по сравнению с контрольной группой, однако цифры были достоверно ниже, чем при изолированном введении хлорида кобальта. Сочетанное введение кобальта и хлорида цинка показало, что в низких дозировках цинк способен компенсировать

токсическое действие металла (кобальта) на показатели содержания кальция в крови.

В условиях внутрижелудочного введения кобальта в дозе 4 мг/кг морфологическая картина сердца (миокарда) характеризовалась интерстициальным и внутриклеточным отёком, разрыхлением кардиомиоцитов. В цитоплазме выявлена гидропическая дистрофия. Встречались клетки с менее выраженными, а в некоторых участках и с неизменёнными сократительными клеткам сердца. На фоне альтерации миокарда выявлялись очаги с нарушенной фрагментацией и участки некроза с исчезновением нормальной гистологической картины (поперечной исчерченности). Аналогичная картина поражений, повреждений наблюдалась и в группе, где вводился хлорид цинка в дозе 20 мг/кг.

Хлорид цинка при внутрижелудочном введении в дозе 1 мг/кг способствовал уравниванию структурных изменений миокарда при интоксикации хлоридом кобальта. У животных, получавших профилактическую дозу цинка, в течении месяца на фоне интрагастрального введения кобальта в дозе 4 мг/кг, характеризовалась межклеточным отеком с очагами диффузной гипертрофии кардиомиоцитов, но отсутствием признаков дистрофических изменений миокарда.

Вышесказанное предполагает, что интоксикация тяжёлыми металлами увеличивает их концентрацию в крови, затем металлы поступают во все органы-мишени (сердце, почки, печень, кости), оказывая токсическое действие, угнетая энергозависимые процессы в клетках (*Схема 1*). В условиях энергодефицита активируются процессы СРО мембран клеток, усугубляя повреждение клеточных структур. В результате в сердце формируются морфофункциональные изменения кардиомиоцитов, что проявляется развитием токсической кардиопатии, основными проявлениями которой являются снижение насосной функции сердца при формировании артериальной гипертензии.

Экспериментальное применение малых доз хлорида цинка как антиоксиданта реализует эффективную профилактику токсического влияния кобальта, а

возможно, и других металлов, что характеризуется нормализацией морфологических и функциональных показателей органов и систем. (Схема 1)

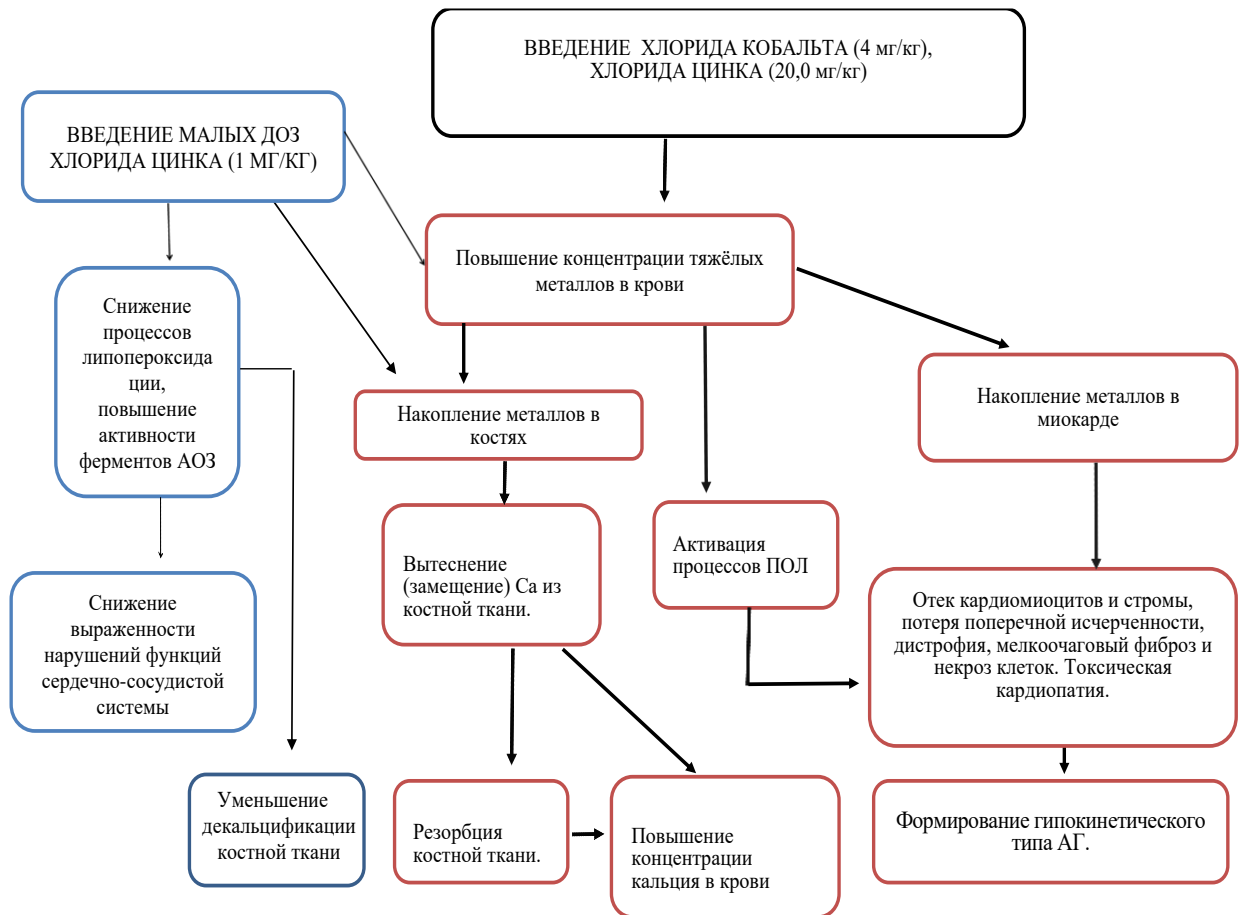


Схема № 1. Патогенетическая схема развития изменений в организме при введении хлорида кобальта 4 мг/кг и хлорида цинка 20 мг/кг и 1 мг/кг

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ.

- 1 Тридцатидневное ежедневное введение хлорида кобальта в дозе 2 и 4 мг/кг вызывает артериальную гипертензию гипокинетического типа, обусловленной ростом сосудистого сопротивления при снижении насосной функции сердца. Выраженность изменений параметров системной гемодинамики зависит от дозы вводимого кобальта и практически не зависит от пути поступления (подкожно, интрагастрально) ксенобиотика в организм.
- 2 На фоне экспериментальной гиперкальциемии, вызванной введением витамина Д₃, (3000 МЕ (0,2 мл)/100 г) изменения параметров системной гемодинамики при интоксикации хлоридом кобальта в дозе 4 мг/кг и в дозе 2 мг/кг выражены меньше. Экспериментальная гиперкальциемия, вызванная пероральным введением хлорида кальция, приводит к более выраженным гемодинамическим проявлениям интоксикации кобальтом.
- 3 В условиях экспериментальной гипокальциемии, вызванной либо введением синтетического аналога гормона кальцитонина, либо хирургическим удалением околощитовидных желёз изменения параметров гемодинамики при интоксикации хлоридом кобальта выражены больше.
- 4 Тридцатидневное однократное введение лабораторным животным хлорида цинка в дозе 20 мг/кг, хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг вызывает стойкую гипертензивную реакцию гипокинетического типа. Профилактическое введение малых дозировок цинка (1 мг/кг) оказывает протекторное влияние на развитие гемодинамических проявлений интоксикации кобальтом.
- 5 Экспериментальная гиперкальциемия смягчает действие хлорида цинка на параметры системной гемодинамики при его подкожном введении.
- 6 Активация процессов пероксидации липидов и гемодинамические нарушения при действии металлов, равно как и их ослабление при действии малых доз цинка, позволяют полагать наличие между ними причинно-следственной связи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдрахманова, Е. Р. Биосреды человека и болезни в условиях антропогенеза в Южном Зауралье Республики Башкортостан / Е. Р. Абдрахманова, А. С. Рахимкулов, Н. А. Борисова // Сборник научных трудов конференции учёных Республики Башкортостан с международным участием, посвященной Дню Республики, Году Российского кино «Научный прорыв-2016». - Уфа, 10 октября 2016 г. – С. 7-11.
2. Абдуллахужаева, Г. Х. Значение дефицита цинка при инфекционных заболеваниях / Г. Х. Абдуллахужаева, Д. А. Нажмутдинова // Международный академический вестник. – 2020. – № 1(45). – С. 18-19.
3. Регуляция иммунной системы при старении: в фокусе-эпигенетические механизмы / К. А. Айтбаев, И. Т. Муркамилов, Ж. А. Муркамилова [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2022. – Т. 12, №. 1 (63). – С. 35-44.
4. Албакова, М. Х. Нефротоксический эффект тяжелых металлов / М. Х. Албакова, Х. А. Албакова, Ф. Х. Б. Аушева // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2016. – № 42-43. – С. 50-57.
5. Ахполова, В. О. Обмен кальция и его гормональная регуляция / В. О. Ахполова, В. Б. Брин // Журнал фундаментальной медицины и биологии. - 2017. - №2. - С.38-46.
6. Баранова, О.В. Научное обоснование разработки напитков, обогащенных эссенциальными микронутриентами / О.В. Баранова, Э.М. Берлин // Пиво и напитки. - 2014. - № 3. - С. 32-34.
7. Особенности экскреции электролитов на ранних стадиях развития артериальной гипертензии у крыс линии SHR / М.Л. Благоднравов, Е.В. Медведева, Брык А.А. [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 164, №7. – С. 21–24.
8. Брин, В. Б. // Избранные лекции по современной физиологии / В. Б. Брин. - Казань, 2010. – С. 216-242.
9. Брин, В. Б. Физиология системного кровообращения. Формулы и расчёты / В. Б.

- Брин, Б. Я. Зонис. – Изд-во Ростовского университета, 1984. – 88 с.
10. Способ моделирования хронической токсической артериальной гипертонии и кардиопатии у экспериментальных животных. Патент 2462762 Российская Федерация МПК G09В 23/28(2006.01). / В.Б. Брин, А. К. Митциев, О. Т. Кабисов [и др.]. - № 2011128446/14; заявл. 08.07.2011; опубл. 27.09.2012 Бюл. № 27
 11. Будников, Г. К. Тяжёлые металлы в экологическом мониторинге водных систем / Г. К. Будников // Соросовский образовательный журнал. - 1998. - № 5. - С. 23-29.
 12. Роль факторов снижения фертильности у женщин репродуктивного возраста и их связь с микронутриентами / П. Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, А.А. Бондаренко [и др.] // Reproductive Endocrinology. – 2016. – Т.5, № 31. – С. 40-48.
 13. Кальций – важнейший регулирующий фактор жизнедеятельности организма спортсменов-пловцов / А. Д. Викулов, В.А. Маргазин, В.Л. Бойков [и др.] // Спортивная медицина: наука и практика. – 2016. – Т. 6, № 2. – С. 10-15.
 14. Воробьева, А.А. Оценка риска развития заболеваний органов дыхания, связанных с работой на предприятиях цветной металлургии / А.А. Воробьева // Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания». – Пермь, 13-15 мая 2015 г. – С. 300-305.
 15. Гаврилов, В.Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Магуль // Вопросы медицинской химии. - 1987. - Т. 33, № 1. - С. 118-122.
 16. Гиголаева, Л. В. Механизмы нарушения функции эндотелия и внутренних органов на фоне экспозиции хлоридом кобальта (экспериментальное исследование) / Л. В. Гиголаева // Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием в 2-х томах «Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания». - Пермь, 11–13 мая 2016 г. – С. 51-55.
 17. Гиголаева, Л. В. Механизмы нарушения функции эндотелия и внутренних органов на фоне экспозиции хлоридом кобальта (экспериментальное

- исследование) / Л. В. Гиголаева, А. Г. Тибиллов // Анализ риска здоровью. – 2016. – № 3 (15). – С. 61-69.
18. Гонохова, М.Н. Морфологические изменения в почках потомства крыс при хронической интоксикации родителей солями тяжелых металлов / М.Н. Гонохова // Вестник КрасГАУ. - 2017. - №5. – С. 142-148.
 19. Грибан, В.Г. Показатели белково-липидного обмена у поросят под влиянием микроэлементов и «Гумилида» / В.Г. Грибан, С.М. Пинчук // Научный вестник Львовского национального университета ветеринарной медицины и биотехнологий имени С.З. Гжицкого. - 2014. – Т.16, №3-2. – С. 80-84.
 20. Гудиева, И. Р. Физиологические свойства кобальта и его влияние на организм человека / И. Р. Гудиева // Молодой ученый. – 2019. – № 5. – С. 42-46.
 21. Даминова, М. А. Хроническая болезнь почек у детей: этиология, классификация и факторы прогрессирования / М. А. Даминова // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, №. 2. – С. 36-41.
 22. Деева, Н. С. Роль нарушений обмена кальция в индукции иммунной гиперчувствительности при сердечно-сосудистых заболеваниях / Н. С. Деева, А. В. Шабалдин, Л. В. Антонова // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 141-151.
 23. Доломатов, С. И. Современные аспекты регуляторных, патофизиологических и токсических эффектов, вызываемых ионами кобальта при оральном поступлении в организм человека / С. И. Доломатов, Т. П. Сатаева, В. А. Жуков // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 3. – С. 161-174.
 24. Дринберг, А.С. Формирование требований к квалификации и компетенциям работников в области производства наноструктурированных лаков и красок / А.С. Дринберг, А.А. Белов, Д.И. Куликова // Инновационная наука. - 2015. - №10-1. – С.65-66.
 25. Дубовая, А. В. Влияние химических элементов на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (обзор литературы) / А. В. Дубовая // Мать и дитя в Кузбассе. – 2016. – №. 4. – С. 10-14.
 26. Иммуномодулирующее действие металлосодержащих нанокомпозитов / В. И.

- Дубровина, С. А. Витязева, Ж. А. Коновалова [и др.]. – Иркутск: Мегапринт, 2017. – 77 с. – ISBN 978-5-905624-37-7.
27. Кардиопротекторный эффект отечественных антигипоксантов при экспериментальной кобальтовой кардиомиопатии / И.В. Заднипряный, О.С. Третьякова, А.В. Кубышкин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. - 2016. – Т. 15, №3. - С. 35.
 28. Заднипряный, И. В. Экспериментальное моделирование хронической токсической кардиомиопатии / И. В. Заднипряный, О. С. Третьякова, Т. П. Сатаева // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2017. – № S3. – С. 59-60.
 29. Обоснование биомаркеров экспозиции и эффекта в системе доказательства причинения вреда здоровью при выявлении неприемлемого риска, обусловленного факторами среды обитания / Н. В. Зайцева, М.А. Землянова, К.П. Лужецкий [и др.] // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. – 2016. – №. 4. – С. 374-378.
 30. Кадырова, Р.Г. Биологические свойства кобальта. Новый способ получения аскорбината кобальта / Р.Г. Кадырова, Г.Ф. Кабиров, Р.Р. Муллахметов // Учёные записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. - 2017. - №1. – С.55-58.
 31. Калиман, П.А. Влияние хлорида кобальта на активность ключевых ферментов метаболизма гема в печени крысы / П.А. Калиман, И.В. Беловецкая // Биохимия. - 1986. - Т. 51, № 8. - С.1307–1308.
 32. Капцов, В. А. Риск здоровью населения в условиях техногенного загрязнения / В. А. Капцов, Г. П. Золотникова, Э. В. Гегерь. – Брянск: Десяточка, 2016. – 160с.
 33. Кику, П. Ф. Распространение йоддефицитных заболеваний в Приморском регионе в зависимости от геохимической ситуации / П. Ф. Кику, Б. Г. Андрюков // Гигиена и санитария. - 2014. – Т.93, №5. – С. 97-104.
 34. Клебанова, Н. А. Биохимия. Структурная биохимия. Ч. 1 / Н. А. Клебанова, А. В. Клебанов, В. А. Седакова. – Могилев: МГУ имени А.А. Кулешова, 2019. – 82 с.
 35. Роль EF-hand Ca²⁺/Mg²⁺-связывающего белка тескалцина в процессах пролиферации и дифференцировки клеток / К.Г. Колобынина, В.В. Соловьева, В.З. Слепак [и др.] // Гены и клетки. – 2015. – Т.10 (1). – С. 28–34.

36. Коряков, А. Е. Влияние предприятий металлургической промышленности на окружающую среду и здоровье человека / А. Е. Коряков, А. А. Шишкина, П. А. Шишкина // Известия Тульского государственного университета. Технические науки. – 2019. – № 7. – С. 275-278.
37. Крикунова, А. С. Клинико-лабораторное исследование электролитного состава у уронефрологических больных при проведении гемодиализа / А. С. Крикунова // Материалы 77-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». - Волгоград, 24–27 апреля 2019 г. – С. 483.
38. Кузубова, Л.И. Элементы-экоотоксиканты в пищевых продуктах. Гигиенические характеристики, нормативы содержания в пищевых продуктах, методы определения / Л.И. Кузубова, О.В. Шуваева, Г.Н. Аношин // Экология. Серия аналитических обзоров мировой литературы. - 2000. - №58. - С.1-67.
39. Куликова, А. Г. О профилактике дефицита витамина d у взрослого населения / А. Г. Куликова // Интернаука. – 2018. – № 30(64). – С. 10-13.
40. Лодыгин, А. В. Влияние кобальта на развитие растений / А. В. Лодыгин, М. А. Куликова // Материалы Международной студенческой научной конференции «Горинские чтения. Инновационные решения для АПК». – Майский, 24-25 февраля 2021 г. – С. 113.
41. Особенности обмена кальция в кишечнике и костной ткани крыс при глюкокортикоид-индуцированном окислительном стрессе / С. Н. Луканина, А. В. Сахаров, А. Е. Просенко [и др.] // Вестник КрасГАУ. - 2012. - №7. - С.104-108.
42. Любина, Е. Н. Роль минеральных элементов в регуляции процессов свободнорадикального окисления на фоне применения препаратов витамина а и бета-каротина / Е. Н. Любина // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2015. – №. 3 (31). – С. 64-68.
43. Мальцева, Л. И. Витамин D и риск метаболического синдрома у больных с нарушением репродуктивной функции / Л. И. Мальцева, Е. А. Гафарова // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 4. – С. 120-125.

44. Меньшикова, Е.Б. Современные подходы при анализе окислительного стресса, или как измерить неизмеримое / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 1, № 3. – С. 180.
45. Обмен химических элементов в организме карпа при использовании наночастиц кобальта и железа в корме / Е. П. Мирошникова, А. Е. Аринжанов, Н. Н. Глущенко [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2012. – Т.6, №142. – С.170-175.
46. Митциев, А. К. Роль активации процессов липопероксидации в механизмах развития патологии сердечно-сосудистой системы при действии тяжелых металлов в эксперименте / А. К. Митциев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2015. – Т. 59, №. 1. – С. 64–68.
47. Сердечно-сосудистые эффекты сульфата меди в условиях гормональной гипокальциемии / К.Г. Митциев, В.Б. Брин, А.К. Митциев [и др.] // Вестник новых мед. технологий. - 2016. - Т 23, №2. - С. 96-100.
48. Мокрышева, Н. Г. Околощитовидные железы. Первичный гиперпаратиреоз / Н. Г. Мокрышева. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2019. – 448 с.
49. Монгуш, Б. Н. Изучение устойчивости сульфатредуцирующих бактерий рода *Desulfosporosinus* к тяжелым металлам / Б. Н. Монгуш. – Томск, 2017.
50. Новиков, В. С. Функциональное питание человека при экстремальных воздействиях / В. С. Новиков, В. Н. Каркищенко, Е. Б. Шустов. - СПб.: Политехника-принт, 2017. – 346 с.
51. Функциональные ингредиенты плодов дикорастущих растений / А. С. Овчаренко, Е.А. Расулова, О.Э. Кондакова [и др.] // Пищевая промышленность. – 2017. – № 12. – С. 53-57.
52. Олина, А. А. Значение дефицита цинка в формировании нарушений репродуктивного здоровья (обзор литературы) / А. А. Олина, Г. К. Садыкова // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т. 32, № 5. – С. 138-143.
53. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия на фоне экспозиции хлоридом

- кобальта в эксперименте у крыс / М. А. Отиев, С. Г. Дзугкоев, И. В. Можаяева [и др.] // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 67-71.
54. Очилов, К. Ультроструктурные изменения печени крыс при сочетанном введении солей тяжёлых металлов / К. Очилов, А. Ильясов // Журнал проблемы биологии и медицины. – 2018. – № 2.1 (101). – С. 160-163.
55. Пигарова, Е. А. Роль кальция в профилактике и лечении остеопороза / Е. А. Пигарова // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – №. 46. – С. 34-39.
56. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е. А. Пигарова, Л. Я. Рожинская, Ж. Е. Белая [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 60-84.
57. Гомеостаз кроликов при сочетанном металлотоксикозе / С. Н. Потапова, Д. Р. Сагдеев, И. Р. Кадиков [и др.] // Ветеринарный врач. – 2021. – № 6. – С. 56-60.
58. Биологические функции кобальта, токсикология и обнаружение в антидопинговом контроле / И. В. Пронина, Е.С. Мочалова, Ю.А. Ефимова [и др.] // Тонкие химические технологии. – 2021. – Т. 16, № 4. – С. 318-336.
59. Региональные особенности содержания металлов в сыворотке крови подросткового населения горнорудного региона / Ю. С. Рафикова, И. Н. Семенова, Я. Т. Суюндуков [и др.] // Медицина труда и экология человека. – 2017. – № 2(10). – С. 34-37.
60. Рылова, Н. В. Макро- и микроэлементы в слюне юных спортсменов / Н. В. Рылова // IV Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Безопасный спорт-2017». – Санкт-Петербург, 29-30 июня 2017 г. – С. 108.
61. Сатаева, Т. П. Влияние метаболической коррекции на структуру миокарда крыс в условиях кобальтовой гистотоксической гипоксии / Т. П. Сатаева // Forcipe. – 2019. – Т. 2, № S2. – С. 26.
62. Гематологические показатели крови поросят при действии добавки цинка, хрома, йода, кобальта и витамина с к их рациону / О.З. Сварчевская, Р.Я. Искра, Н.О.

- Салыга [и др.] // Научный вестник Львовского национального университета ветеринарной медицины и биотехнологий имени С.З. Гжицкого . - 2014. – Т.16, №2-2. – С. 295-300.
63. Морфофункциональные показатели детей на фоне содержания кобальта в организме / Н. В. Святова, С. Ф. Мифтахов, Т. Ф. Мифтахов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-2. – С. 810.
64. Сидорова, Т. А. Растворимая гуанилатциклаза (pГЦ) в реализации гипотензивного и антиагрегантного эффектов терафтала (ТФ, натриевая соль 4,5-октакарбокситалозианина кобальта) / Т. А. Сидорова, Н.В. Пятакова, И.С. Северина // Клиническая онкогематология. – 2016. – Т. 9, №. 2. – С. 138-147.
65. Скальный, А. В. Химические элементы в экологии, физиологии человека и медицине / А. В. Скальный, А. А. Киричук. – Москва: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2020. – 209 с.
66. Определение изменений уровня кобальта, меди, марганца и железа в сыворотке крови, волосах и моче при ожирении и сопутствующей артериальной гипертензии методом ICP-MS / А. А. Тиньков, О. П. Айсувакова, М. Г. Скальная [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2020. - Т. 64, №2. - С. 89–95.
67. Тупцокова, З. В. Биохимическая модель обмена витамина D и уровень обеспеченности им подростков и студентов Республики Адыгея / З. В. Тупцокова, А. Д. Цикуниб // Наука: комплексные проблемы. – 2018. – № 2(12). – С. 55-63.
68. Турко, Я.И. Особенности гематологического и белкового профиля и состояния неспецифической резистентности организма птицы при применении пробиотиками и нанокобальта / Я.И. Турко, В.А. Ушкалов // Научный вестник Львовского национального университета ветеринарной медицины и биотехнологий имени С.З. Гжицкого. - 2016. - №3 (71).
69. Утюж, А. Ортопедические конструкции из сплавов титана при непереносимости традиционных зубных протезов / А. Утюж, А. Юмашев, М. Михайлова // Врач. - 2016. - №7. – С.62-64.
70. Фомина, Л. А. Кальций-регулирующая система в патогенезе рецидива язвенной

болезни, нарушениях микроциркуляции и гемостаза / Л. А. Фомина, В. В. Чернин // ЭиКГ. - 2014. - №6 (106). - С.38-42.

71. Дигидрокверцетин и арабиногалактан – природные биорегуляторы в жизнедеятельности человека и животных, применение в сельском хозяйстве и пищевой промышленности / Ю. П. Фомичев, Л. А. Никанова, В. И. Дорожкин [и др.]. – Москва: Издательский дом "Научная библиотека", 2017. – 702 с.
72. Хасанова, А. Н. Содержание эссенциальных и токсичных микроэлементов у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом при длительном наблюдении в крупном промышленном городе / А. Н. Хасанова // Актуальные вопросы экологии человека: Сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 3-х томах, Уфа, 21–23 октября 2015 года. – Уфа: Автономная некоммерческая организация "Исследовательский центр информационно-правовых технологий", 2015. – С. 241-245.
73. Соотношение микроэлементов в сыворотке крови и волосах подростков коренного (нивхи, эвены) и русского населения Хабаровского края / Н. К. Христофорова, А. О. Нестеренко, Е. Д. Целых [и др.] // Проблемы региональной экологии. – 2018. – №. 3. – С. 28-33.
74. Цаллаева, Р.Т. Эффекты хлорида цинка на функцию почек у крыс в условиях измененного кальциевого гомеостаза / Р.Т. Цаллаева, В.Б. Брин // Матер. Межд. конференции «Микроэлементы в медицине, ветеринарии, питании: перспективы сотрудничества и развития». - Одесса, 24-26 сентября 2014 г. - С. 290-294.
75. Цгоев, Т. Ф. Мониторинг состояние урбаноземов на примере Г. Владикавказ и меры по детоксикации загрязненных земель / Т. Ф. Цгоев, А. Г. Бестаев // Восточно-Европейский научный журнал. – 2019. – № 4-2(44). – С. 44-51.
76. Циммерман, М. Микроэлементы в медицине / М. Циммерман. – Москва: Арнебия, 2006. – 232 с.
77. Череватенко, А. А. Экологические факторы риска для здоровья населения / А. А. Череватенко // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2018. – №. 3. – С. 39-45.

78. Шейбак, В.М. Биологическая роль цинка при алкогольном и вирусном поражении печени (обзор литературы) / В.М. Шейбак, М.В. Горецкая, А.Ю. Павлюковец // Проблемы здоровья и экологии. - 2013. - №2 (36).- С. 14-20.
79. Шутченко, Ю. Воздействие соединений кобальта на живые организмы / Ю. Шутченко, Е. Н. Гончарова // Международная научно-техническая конференция «Энерго- и ресурсосберегающие экологически чистые химико-технологические процессы защиты окружающей среды» - Белгород, 24–25 ноября 2015 г. – С. 153-155.
80. Щитковская, Т. Р. Влияние L-карнитина с хелатами меди и кобальта на гистологическую структуру почек цыплят-бройлеров / Т. Р. Щитковская, И. Н. Залялов, Л. А. Гайсина // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. - 2013. - №4. – С. 408-412.
81. Early Developmental Marginal Zinc Deficiency Affects Neurogenesis Decreasing Neuronal Number and Altering Neuronal Specification in the Adult Rat Brain / A. M. Adamo, X. Liu, P. Mathieu [et al.] // Frontiers in cellular neuroscience. – 2019. – Vol. 13. – P. 62.
82. Beutler, E. Red cell metabolism. A manual biochemical methods / E. Beutler // New York: Stratton. — 1975. – P. 184.
83. Blaine, J. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis / J. Blaine, M. Chonchol, M. Levi // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2015. – Vol. 10, №. 7. – P. 1257-1272.
84. Cobalt chloride speciation, mechanisms of cytotoxicity on human pulmonary cells, and synergistic toxicity with zinc / C. Bresson, C. Darolles, A. Carmona [et al.] // Metallomics. — 2013. — Vol. 5, № 2. – P. 133—143.
85. Brokesh, A. M. Inorganic biomaterials for regenerative medicine / A. M. Brokesh, A. K. Gaharwar // ACS applied materials & interfaces. – 2020. – Vol. 12, №. 5. – P. 5319-5344.
86. Chlorinated Drinking-water, Chlorinated By-products; Some Other Halogenated Compounds, Cobalt and Cobalt Compounds // World Health Organization – Internal Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic

- risks to humans. – 1991. – Vol. 52. – P. 449 – 450.
87. Verapamil-containing silicone gel reduces scar hypertrophy / J. Choi, Y.N. Han, E.Y. Rha [et al.] // *Int Wound J.* – 2021. – Vol. 18(5). – P. 647-656.
88. Cunden, L.S. Calcium Ions Tune the Zinc-Sequestering Properties and Antimicrobial Activity of Human S100A12 / L.S. Cunden, A. Gaillard, E.M. Nolan // *Chem Sci.* – 2016. – Vol.7(2). – P.1338-1348.
89. Czarnek, K. Selected aspects of the action of cobalt ions in the human body / K. Czarnek, S. Terpiłowska, A.K. Siwicki // *Cent. Eur. J. Immunol.* – 2015. - Vol. 40 (2). - P. 237
90. Effects of thirty elements on bone metabolism / M. Dermience, G. Lognay, F. Mathieu [et al.] // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* – 2015. – Vol. 32. – P. 86-106.
91. Molecular analysis of trace elements in oral submucous fibrosis and future perspectives / V.D. Desai, M.V. S. Kumar, R. J. Bathi [et al.] // *Universal Research Journal of Dentistry.* – 2014. - Vol. 4, № 1. - P. 26–35.
92. Ebert, B. Intolerability of cobalt salt as erythropoietic agent / B. Ebert, W. Jelkmann // *Drug. Test. Anal.* – 2014. – Vol. 6, № 3. – P. 185–189.
93. Eichhorn, A. Vitamin D for prevention of diseases? / A. Eichhorn, S. Lochner, G.G. Belz // *Dtsch. Med.Wochenschr.* – 2012. – Vol. 137(17). – P.906-912.
94. Influence of chronic cadmium exposure on the tissue distribution of copper and zinc and oxidative stress parameters in rats / O. Erdem, N. Yazihan, M.K. Kocak [et al.] // *Toxicology and industrial health.* – 2016. – Vol. 32, №. 8. – P. 1505-1514.
95. Felsenfeld, A. J. Pathophysiology of calcium, phosphorus, and magnesium dysregulation in chronic kidney disease / A. J. Felsenfeld, B. S. Levine, M. Rodriguez // *Seminars in dialysis.* – 2015. – Vol. 28, №. 6. – P. 564-577.
96. Fleet, J. C. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis / J. C. Fleet // *Molecular and cellular endocrinology.* – 2017. – Vol. 453. – P. 36-45.
97. We and zinc / D.I. Florea, J. Molina López, E. Millán [et al.] // *Nutr. Hosp.* — 2012. — Vol. 27, № 3. — P.691—700.

98. Bacterial riboswitches cooperatively bind Ni (2+) or Co (2+) ions and control expression of heavy metal transporters / K. Furukawa, A. Ramesh, Z. Zhou, [et al.] // *Molecular cell*. – 2015. - Vol. 57(6). - P. 1088–1098.
99. Propolis attenuates cobalt induced-nephrotoxicity in adult rats and their progeny / M. Garoui, A. Troudi, H. Fetoui [et al.] // *Experimental and Toxicologic Pathology*. — 2012. — Vol. 64, № 7-8. – P. 837—846.
100. Goltzman, D. Physiology of the calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis / D. Goltzman, M. Mannstadt, C. Marcocci // *Vitamin D in Clinical Medicine*. – 2018. – Vol. 50. – P. 1-13.
101. Toxicity, bio-distribution and metabolism of CO-releasing molecules based on cobalt / Y. Gong, T. Zhang, M. Li [et al.] // *Free Radic Biol Med*. – 2016. - Vol. 97. - P.362-374.
102. Hantson, P. Mechanisms of toxic cardiomyopathy / P. Hantson // *Clin. Toxicol*. – 2019. – Vol. 57, №1. – P.1–9.
103. Physiological roles of zinc transporters: molecular and genetic importance in zinc homeostasis / T. Hara, T.A. Takeda, T. Takagishi [et al.] // *J Physiol Sci Vol*. – 2017. – Vol. 67(2). - P.283–301.
104. He, L.S. Age-dependent variation of zinc-65 metabolism in LACA mice / L.S. He, X.S. Yan, D.C. Wu // *Int J. Radiat. Biol*. – 1991. - Vol. 60. - P.907-916.
105. Erythropoietic effects of low-dose cobalt application / T. Hoffmeister, D. Schwenke, N. Wachsmuth [et al.] // *Drug. Test. Anal*. – 2019. – Vol. 11, № 2. – P. 200–207.
106. Hsu, C.N. Early-Life Programming and Reprogramming of Adult Kidney Disease and Hypertension: The Interplay between Maternal Nutrition and Oxidative Stress / C.N. Hsu, Y.L. Tain // *Int J Mol Sci*. – 2020. - Vol. 21(10). - P.3572.
107. Heavy Metals and Human Health: Mechanistic Insight into Toxicity and Counter Defense System of Antioxidants / A.T. Jan, M. Azam, K. Siddiqui [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2015. - Vol. 16, №12. – P.29592-29630.
108. Jessica, B. Heavy metal pollution in the environment and their toxicological effects on humans / B. Jessica, S. Emmanuel, B. Renald // *Heliyon*. – 2020. - Vol. 6, №9. - P.e04691.

109. Cardiac changes in apoptosis, inflammation, oxidative stress, and nitric oxide system induced by prenatal and postnatal zinc deficiency in male and female rats / L.V. Juriol, M.N. Gobetto, F.M. Garrido [et al.] // *European Journal of Nutrition*. - 2018. – Vol. 57(2). – P.569-583.
110. Kabata-Pendias, A. Trace elements in abiotic and biotic environments / A. Kabata-Pendias, B. Szteke. – Taylor & Francis, 2015. – P. 468.
111. β -diketone-cobalt complexes inhibit DNA synthesis and induce S-phase arrest in rat C6 glioma cells / Z. Kaizhi, Z. Xingli, L. Junzhi [et al.] // *Oncology letters*. – 2014. - Vol.7. - P.881-885.
112. Kavanagh, K.T. An Analysis of the FDA MAUDE Database and the Search for Cobalt Toxicity in Class 3 Johnson & Johnson/DePuy Metal-on-Metal Hip Implants / K.T. Kavanagh, S.S. Kraman, S.P. Kavanagh // *J Patient Saf. Journal of Patient Safety*. – 2018. - Vol. 14, № 4. – P. 89-96.
113. Keilin, D. Activity of carbonic anhydrase within red blood corpuscles / D. Keilin, T. Mann // *Nature*. – 1941. – Vol. 148, №. 3756. – P. 493-496.
114. Oral zinc supplementation reduces the erythropoietin responsiveness index in patients on hemodialysis / H. Kobayashi, M. Abe, K. Okada [et al.] // *Nutrients*. – 2015. - Vol. 7(5). - P.3783–3795.
115. Kumar, S. Prediction of Metal Ion Binding Sites in Proteins from Amino Acid Sequences by Using Simplified Amino Acid Alphabets and Random Forest Model / S. Kumar // *Genomics & Informatics*. - 2017. - Vol. 15(4): - P. 162–169.
116. Lee, S.R. Critical Role of Zinc as Either an Antioxidant or a Prooxidant in Cellular Systems / S.R. Lee // *Oxid Med Cell Longev*. – 2018. - Vol. 2018. - P.9156285.
117. Kidney and heavy metals - The role of environmental exposure (Review) / P. Lentini, L. Zanolli, A. Granata [et al.] // *Molecular Medicine Reports*. – 2017. - Vol. 15. - P. 3413-3419.
118. Cobalt toxicity in humans—A review of the potential sources and systemic health effects / L. Leyssens, B. Vinck, C. Van Der Straeten [et al.] // *Toxicology*. – 2017. – Vol. 387. – P. 43-56.
119. Zinc in wound healing modulation / P. H. Lin, M. Sermersheim, H. Li [et al.] //

- Nutrients. – 2017. – Vol. 10, № 1. – P. 16.
120. Lison, D. Cobalt and its compounds: update on genotoxic and carcinogenic activities / D. Lison, S. van den Brule, G. Van Maele-Fabry // *Critical Reviews in Toxicology*. - 2018. – Vol. 48(7). – P. 522-539.
121. Characterization of zinc influx transporters (ZIPs) in pancreatic β cells: roles in regulating cytosolic zinc homeostasis and insulin secretion / Y. Liu, B. Batchuluun, L. Ho [et al.] // *J Biol Chem*. - 2015. - Vol. 290(30). - P.18757–18769.
122. L-Ascorbic Acid Protected Against Extrinsic and Intrinsic Apoptosis Induced by Cobalt Nanoparticles Through ROS Attenuation / Y. Liu, H. Hong, X. Lu [et al.] // *Biol Trace Elem Res*. – 2017. – Vol. 175, № 2. – P. 428–439.
123. Ma, Y. The Relationship between Serum Zinc Level and Preeclampsia: A Meta-Analysis / Y. Ma, X. Shen, D. Zhang // *Nutrients*. – 2015. - Vol. 7. - P.7806–7820.
124. Maares, M. A Guide to Human Zinc Absorption: General Overview and Recent Advances of In Vitro Intestinal Models / M. Maares, H. Haase // *Nutrients*. – 2020. - Vol. 12(3). - P.762.
125. Maret, W. Zinc biochemistry: From a single Zinc enzyme to a key element of life / W. Maret // *Adv. Nutr. (Bethesda, Md.)*. – 2013. - Vol. 4. - P. 82–91.
126. Maret, W. Zinc in Cellular Regulation: The Nature and Significance of "Zinc Signals" / W. Maret // *Int J Mol Sci*. – 2017 Vol. 18(11): P. 2285.
127. Marjani, A. Plasma lipid peroxidation zinc and erythrocyte Cu-Zn superoxide dismutase enzyme activity in patients with type 2 diabetes mellitus in Gorgan City (South East of the Caspian Sea) / A. Marjani, A. Moradi, M. Saeedi // *J Med Sci* Vol. – 2017. - Vol. 7(4). - P.585–590.
128. Zinc and Oxidative Stress: Current Mechanisms / D. D. Marreiro, K. J. Cruz, J. B. Morais [et al.] // *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. - 2017. - Vol. 6(2). - P.24.
129. Cardiac cobaltism: a rare complication after bilateral metal-on-metal total hip arthroplasty / J.R. Martin, L. Spencer-Gardner, C.L. Camp [et al.] // *Arthroplast Today*. – 2015. - Vol. 1(4). - P. 99-102.

130. Carcinogenic hazard assessment of cobalt-containing alloys in medical devices: Review of in vivo studies / K. Michael, M. Andrew, G. Daniel [et al.] // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. – 2021. - Vol.122. - P. 12-17.
131. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF- κ B signaling / M. Olbert, G. Wyszogrodzka, K. Młyniec [et al.] // *Inflammopharmacology*. – 2017. - Vol. 25(1). - P.11–24.
132. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism / J. Olechnowicz, A. Tinkov, A. Skalny [et al.] // *J Physiol Sci*. - 2018. - Vol. 68. - P.19–31.
133. Omar, S. Protein Structural Analysis of Calbindin D 28k Function and Dysregulation: Potential Competition Between Ca²⁺ and Zn²⁺ / S. Omar, B. Albensi, K. Gough // *Curr. Alzheimer Res*. – 2016. – Vol. 13, № 7. – P. 777–786.
134. Onozuka, M. Induction of epileptic seizure activity by a specific protein from cobalt-induced epileptogenic cortex of rats / M. Onozuka, S. Imai // *Brain Res*. - 1990. - Vol. 507(1). - P.143-145.
135. The requirement for cobalt in vitamin B₁₂: A paradigm for protein metalation / D. Osman, A. Cooke, T.R. Young [et al.] // *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. - 2021. - Vol. 1868, №1.
136. Cobalt chloride toxicity elicited hypertension and cardiac complication via induction of oxidative stress and upregulation of COX-2/Bax signaling pathway / A.A. Oyagbemi, T.O. Omobowale, O.V. Awoyomi [et al.] // *Hum. Exp. Toxicol*. – 2019. - Vol. 38, № 5. - P. 519–532.
137. Packer, M. Cobalt Cardiomyopathy: A Critical Reappraisal in Light of a Recent Resurgence / M. Packer // *Circ Heart Fail*. – 2016. - Vol. 9(12). - P.e003604.
138. In vitro analyses of the toxicity, immunological, and gene expression effects of cobalt-chromium alloy wear debris and Co ions derived from metal-on-metal hip implants / O. M. Posada, R.J. Tate, R. Meek [et al.] // *Lubricants*. – 2015. – Vol. 3, №. 3. – P. 539-568.

139. A review on role of essential trace elements in health and disease / L. Prashanth, K. K. Kattapagari, R. T. Chitturi [et al.] // Journal of NTR University of Health Sciences. – 2015. - Vol. 4. - P. 75–85.
140. Oxidative stress-induced dysregulation of excitation–contraction coupling contributes to muscle weakness / R. Qaisar, S. Bhaskaran, P. Premkumar [et al.] // Journal of cachexia, sarcopenia and muscle. – 2018. – Vol. 9, №. 5. – P. 1003-1017.
141. Raulin, J. Chemical studies on vegetation / J. Raulin // Annals of Science Nature. – 1869. – Vol. 11. – P. 93-99.
142. Toxicity of heavy metals in plants and animals and their uptake by magnetic iron oxide nanoparticles / A. U. Rehman, S. Nazir, R. Irshad [et al.] // Journal of Molecular Liquids. – 2021. – Vol. 321. – P. 114455.
143. Comparative study of serum zinc, copper, manganese, and iron in preeclamptic pregnant women / M.S. Sarwar, S. Ahmed, M.S. Ullah [et al.] // Biol. Trace Elem. Res. – 2013. - Vol. 154. - P.14–20.
144. Simonsen, L.O. Cobalt metabolism and toxicology – a brief update / L.O. Simonsen, H. Harbak, P. Bennekou // Sci. Total. Environ. – 2012. - Vol. 432. - P. 210–215.
145. Synergistic effects of heavy metals and pesticides in living systems / N. Singh, V.K. Gupta, A. Kumar [et al.] // Front. Chem. – 2017. - Vol. 5. - P.70.
146. Song, C. Effects of Environmental Zinc Deficiency on Antioxidant System Function in Wumeng Semi-fine Wool Sheep / C. Song, X. Shen // Biol Trace Elem Res. – 2020. - Vol. 195(1). – P. 110-116.
147. Protective role of HO-1 against acute kidney injury caused by cutaneous exposure to arsenicals / R.K. Srivastava, S. Muzaffar, J. Khan [et al.] // Ann N Y Acad Sci. – 2020. - Vol. 1480(1). - P.155-169.
148. Takahashi, A. Role of zinc and copper in erythropoiesis in patients on hemodialysis / A. Takahashi // Journal of Renal Nutrition. – 2022. – P.1-8.
149. Magnesium and Zinc Levels in Individuals Having Generalized Chronic Periodontitis / S.C. Taru, R. Jawade, O.N. Baghele [et al.] // Journal of the International Clinical Dental Research Organization. – 2017. - Vol. 9. – P.71.
150. Thompson, M. W. Regulation of zinc-dependent enzymes by metal carrier proteins / M.

W. Thompson // *Biometals*. – 2022. – P. 1-27.

151. β_3 -adrenergic receptor activation plays an important role in the depressed myocardial contractility via both elevated levels of cellular free Zn^{2+} and reactive nitrogen species / E. Tuncay, Y. Olgar, A. Durak [et al.] // *J Cell Physiol*. – 2019. - Vol. 234(8). - P.13370-13386.
152. Tuncay, E. Intracellular Zn^{2+} increase in cardiomyocytes induces both electrical and mechanical dysfunction in heart via endogenous generation of reactive nitrogen species / E. Tuncay, B. Turan // *Biol. Trace Element Res*. – 2016. - Vol. 169. - P.294–302.
153. Review of cobalt toxicokinetics following oral dosing: Implications for health risk assessments and metal-on-metal hip implant patients / B.E. Tvermoe, D.J. Paustenbach, B.D. Kerger [et al.] // *Crit. Rev. Toxicol*. – 2015. – Vol. 45, № 5. – P. 367–387.
154. Identifying supply risks by mapping the cobalt supply chain / S. Van den Brink, R. Kleijn, B. Sprecher [et al.] // *Resources, Conservation and Recycling*. – 2020. – Vol. 156. – P. 104743.
155. Zinc dynamics and action at excitatory synapses / A.M. Vergnano, N. Rebola, L.P. Savtchenko [et al.] // *Neuron*. – 2014. - Vol. 82. - P.1101–1114.
156. The impact of zinc sulfate addition on the dynamic metabolic profiling of *Saccharomyces cerevisiae* subjected to long term acetic acid stress treatment and identification of key metabolites involved in the antioxidant effect of zinc / C. Wang, M. Zhang, Q. Fang [et al.] // *Metallomics*. – 2015. - Vol. 7. - P.322–332.
157. Molybdenum and cadmium co-induce oxidative stress and apoptosis through mitochondria-mediated pathway in duck renal tubular epithelial cells / C. Wang, G. Nie, F. Yang [et al.] // *Journal of Hazardous Materials*. – 2020. – Vol. 383. – P. 121157.
158. Zinc is a critical regulator of placental morphogenesis and maternal hemodynamics during pregnancy in mice / R.L. Wilson, S.Y. Leemaqz, Z. Goh [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. - Vol. 7. - P.15137.
159. Zinc status in patients with chronic renal failure on conservative and peritoneal dialysis treatment / D. Yonova, E. Vazlov, K. Tzatchev [et al.] // *Hippokratia*. – 2012. - Vol. 16 (4). - P. 356-359.

160. Young, R.S. Cobalt / R.S. Young // Biochem. essent. ultratrace elem. – 1985. – P. 133 – 147.
161. Zhang, Y. Bioinformatics of metalloproteins and metalloproteomes / Y. Zhang, J. Zheng // Molecules. – 2020. - Vol. 25. - P.3366.
162. Evolutionary pattern and regulation analysis to support why diversity functions existed within PPAR gene family members / T. Zhou, X. Yan, G. Wang [et al.] // Biomed Res Int. – 2015. - Vol. 2015.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица №1. Показатели системной гемодинамики при подкожном (п/к) введении хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг и 4 мг/кг

Условия опыта	Стат. показатель	САД (мм рт. ст)	ЧСС (уд. в мин.)	СИ (мл/100г/мин)	УИ (мл/100г)	УПСС (усл. ед)
Контроль	M±m	103,3±0,81	380,1±5,20	54,24±1,35	0,141±0,003	1,55±0,044
	Me	103,5	358,5	53,36	0,137	1,55
	Pr.[25–75]	100,0–108,0	344,0–387,0	47,90–59,71	0,129–0,151	1,39–1,72
Со п/к 2 мг/кг	M±m	123,8±2,11	419,3±7,74	40,60±1,26	0,096±0,003	2,45±0,081
	Me	124,5	415,5	39,68	0,095	2,49
	Pr.[25–75]	121,3–126,8	406,3–441,3	37,80–49,94	0,089–0,106	2,29–2,63
	p	*	*	*	*	*
Со п/к 4 мг/кг	M±m	139,2±2,8	404,2±9,6	46,60±2,08	0,103±0,006	2,63±0,106
	Me	140,5	428,0	46,42	0,109	2,67
	Pr.[25–75]	136,0–144,8	408,0–433,0	42,90–49,94	0,095–0,122	2,43–2,75
	p	*)#	*	*	*	*

Примечание: Me – медиана, Pr - перцентили
 (*) - достоверное (p < 0,05) изменение по сравнению с контролем;
 (#) - достоверное (p < 0,05) изменение по сравнению с Со п/к 2 мг/кг.

Таблица №2. Показатели системной гемодинамики при внутрижелудочном (в/ж) введении хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг и 4 мг/кг

Условия опыта	Стат. показатель	САД (мм рт. ст)	ЧСС (уд. в мин.)	СИ (мл/100г/мин)	УИ (мл/100г)	УПСС (усл. ед)
Контроль	M±m	103,3±0,81	364,6±5,20	54,24±1,35	0,141±0,003	1,55±0,044
	Me	104,5	361,5	53,36	0,137	1,55
	Pr.[25–75]	100,3–106,0	344,0–387,0	47,90–59,71	0,129–0,151	1,39–1,72
Со в/ж 2 мг/кг	M±m	127,8±2,8	420,4±3,96	40,87±1,04	0,097±0,003	2,53±0,12
	Me	126,5	417,5	41,58	0,099	2,41
	Pr.[25–75]	121,3–135,8	408,8–435,0	38,12–44,18	0,089–0,105	2,23–2,80
	p	*	*	*	*	*
Со в/ж 4 мг/кг	M±m	135,1±3,6	400,7±8,2	42,09±2,6	0,105±0,005	2,66±0,22
	Me	136,5	402,5	43,34	0,111	2,67
	Pr.[25–75]	124,5–143,5	389,3–416,3	34,41–48,89	0,086–0,115	2,43–2,75
	p	*)#	*)#	*	*	*

Примечание: Me – медиана, Pr – перцентили. (*) - достоверное (p < 0,05) изменение по сравнению с контролем; (#) - достоверное (p < 0,05) изменение по сравнению с Со в/ж 2 мг/кг.

Таблица №3. Показатели системной гемодинамики при подкожном (п/к) и внутривенном (в/ж) введении хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг на фоне гиперкальциемии, вызванной введением витамина Д₃.

Условия опыта	Стат. показатель	САД (мм рт. ст)	ЧСС (уд. в мин.)	СИ (мл/100г/мин)	УИ (мл/100г)	УПСС (усл. ед)
Контроль	M±m	103,3±0,81	380,1±5,20	54,24±1,35	0,141±0,003	1,55±0,044
	Me	103,5	358,5	53,36	0,137	1,55
	Pr.[25–75]	100,0–108,0	344,0–387,0	47,90–59,71	0,129–0,151	1,39–1,72
Контроль вит. Д ₃	M±m	112,2±2,6	388,5±10	43,82±1,81	0,114±0,005	2,08±0,01
	Me	115,0	390,0	44,82	0,016	1,98
	Pr.[25–75]	105,0–119,0	363,0–407,	37,35–48,41	0,095–0,131	1,80–2,26
	p	*	*	*	*	*
Со п/к	M±m	123,8±2,11	419,3±7,74	40,60±1,26	0,096±0,003	2,45±0,081
	Me	124,5	415,5	39,68	0,095	2,49
	Pr.[25–75]	121,3–126,8	406,3–441,3	37,80–49,94	0,089–0,106	2,29–2,63
	p	*)**	*)**	*)**	*)**	*)**
Со п/к +вит. Д ₃	M±m	123,6±1,96	405,3±10,7	43,04±1,68	0,104±0,001	2,41±0,066
	Me	123,0	402,0	41,95	0,104	2,37
	Pr.[25–75]	119,5–128,0	384,0–427,5	39,69–46,94	0,103–0,107	2,30–2,54
	p	*)**	*	*	*)**)#	*)**
Со в/ж.	M±m	127,8±2,8	420,4±3,96	40,87±1,04	0,097±0,003	2,53±0,12
	Me	126,5	417,5	41,58	0,099	2,41
	Pr.[25–75]	121,3–135,8	408,8–435,0	38,12–44,18	0,089–0,105	2,23–2,80
	p	*)**	*)**	*)**	*)**###	*)**
Со в/ж +вит. Д ₃	M±m	133,9±2,76	420,4±6,04	43,84±2,33	0,110±0,005	2,40±0,60
	Me	135,0	426,0	41,95	0,109	2,37
	Pr.[25–75]	128,5–137,8	401,8–433,0	39,69–48,94	0,097–0,119	2,30–2,54
	p	*)**)####!	*)**	*	*)#)!	*

Примечание: Me – медиана, Pr – перцентили. (*) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с контролем;
 (***) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с вит. Д₃;
 (#) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с Со п/к;
 (###) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с Со п/к+вит. Д₃;
 (!) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с Со в/ж.

Таблица №4. Показатели системной гемодинамики при подкожном (п/к) и внутривенном (в/ж) введении хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг на фоне гиперкальциемии вызванной введением витамина Д₃.

Условия опыта	Стат. показатель	САД (мм рт. ст)	ЧСС (уд. в мин.)	СИ (мл/100г/мин)	УИ (мл/100г)	УПСС (усл. ед)
Контроль	M±m	103,3±0,81	380,1±5,20	54,24±1,35	0,141±0,003	1,55±0,044
	Me	103,5	358,5	53,36	0,137	1,55
	Pr.[25–75]	100,0–108,0	344,0–387,0	47,90–59,71	0,129–0,151	1,39–1,72
Контроль вит. Д ₃	M±m	112,2±2,6	388,5±10	43,82±1,81	0,114±0,005	2,08±0,01
	Me	115,0	390,0	44,82	0,016	1,98
	Pr.[25–75]	105,0–119,0	363,0–407,0	37,35–48,41	0,095–0,131	1,80–2,26
	p	*		*)	*)	*)
Со п/к.	M±m	139,2±2,8	404,2±9,6	46,60±2,08	0,103±0,006	2,63±0,106
	Me	140,5	428,0	46,42	0,109	2,67
	Pr.[25–75]	136,0–144,8	408,0–433,0	42,90–49,94	0,095–0,122	2,43–2,75
	p	*)**	*)	*)	*)**	*)**
Со п/к +вит. Д ₃	M±m	122,9±2,4	390,4±9,9	51,42±1,92	0,128±0,006	1,99±0,69
	Me	124,0	390,0	49,32	0,129	1,91
	Pr.[25–75]	117,0–127,0	368,0–410,0	47,25–55,26	0,112–0,134	1,81–2,18
	p	*)**)#	*)	**)#	*)**)#	
Со в/ж.	M±m	135,1±3,6	400,7±8,2	42,09±2,6	0,105±0,005	2,66±0,223
	Me	136,5	402,5	43,34	0,111	2,67
	Pr.[25–75]	124,5–143,5	389,3–416,3	34,41–48,89	0,086–0,115	2,43–2,75
	p	*)**)##	*)#)!)	*)##	*)**)##	*)**)
Со в/ж +вит. Д ₃	M±m	119,1±1,1	392,4±5,1	50,44±1,47	0,125±0,005	1,95±0,68
	Me	119,5	392,0	49,32	0,124	1,99
	Pr.[25–75]	115,3–122,8	379,3–402,5	47,25–55,26	0,110–0,134	1,63–2,32
	p	*)**)#!	*)	*)**)#!	*)**)#!	

Примечание: Me – медиана, Pr – перцентили. (*) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с контролем;
 (***) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с вит. Д₃;
 (#) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с Со п/к ;
 (##) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с Со п/к+вит. Д₃;
 (!) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с Со в/ж.

Таблица №5. Показатели содержания кальция в крови при введении хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг на фоне гиперкальциемии вызванной введением витамина Д₃

Условия опыта	Стат. Показатель	Содержание ионизированного Са в плазме крови. ммоль/л	Содержание ионизированного Са в цельной крови ммоль/л	Содержание общего Са в плазме ммоль/л
Контроль	M±m	0,838±0,041	0,971±0,042	2,186±0,087
	Me	0,839	0,969	2,190
	Pr.[25–75]	0,829–0,844	0,962–0,987	2,173–2,199
Со	M±m	1,047±0,045	1,297±0,029	3,030±0,036
	Me	1,046	1,297	3,040
	Pr.[25–75]	1,037–1,059	1,279–1,309	2,995–3,048
	p	*)	*)	*)
Контроль вит. Д ₃	M±m	1,297±0,033	1,351±0,046	3,021±0,038
	Me	1,298	1,352	3,022
	Pr.[25–75]	1,283–1,316	1,337–1,364	2,998–3,036
	p	*)**)	*)	*)
Со+вит Д ₃	M±m	1,025±0,042	1,230±0,056	2,274±0,056
	Me	1,024	1,229	2,273
	Pr.[25–75]	0,996–1,034	1,230–1,259	2,255–2,289
	p	*)#	*)#	**)#

Примечание: Me – медиана, Pr – перцентили. (*) - достоверное (p < 0,05) изменение по сравнению с контролем;
 (**) - достоверное (p < 0,05) изменение по сравнению с Со;
 (#) - достоверное (p < 0,05) изменение по сравнению с вит. Д₃.

Таблица 6. Линейная корреляция между параметрами системной гемодинамики и содержанием кальция в плазме крови крыс контрольной и опытной групп (Со 4 мг/кг).

Условие опыта	Показатель	САД (мм рт. ст)	ЧСС (уд. в мин.)	СИ (мл/100г/мин)	УИ (мл/100г)	УПСС (усл. ед)
Контроль	Общий кальций	r=0,248	r=0,027	r=0,040	r=0,006	r=-0,676
Со		r=-0,579	r=-0,571	r=0,605	r=0,534	r=-0,261
Со+ вит. Д ₃		r=0,083	r=0,256	r=0,310	r=0,169	r=-0,475
Контроль	Ионизированный кальций	r=0,493	r=0,899	r=-0,643	r=-0,788	r=0,242
Со		r=-0,517	r=-0,589	r=0,578	r=0,654	r=-0,290
Со+ вит. Д ₃		r=0,406	r=0,408	r=-0,219	r=-0,457	r=0,239

Примечание: учитывается величина коэффициента Спирмена больше 0,5. Значения близкие к 0,1 или 0,2 – говорит об отсутствии связи, 0,3-0,4 слабо выраженная связь.

Таблица № 7. Показатели системной гемодинамики при подкожном (п/к) и внутривенном (в/ж) введении хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг на фоне гиперкальциемии вызванной введением хлорида кальция.

Условия опыта	Стат. показатель	САД (мм рт. ст)	ЧСС (уд. в мин.)	СИ (мл/100г/мин)	УИ (мл/100г)	УПСС (усл. ед)
Контроль	M±m	103,3±0,81	380,1±5,20	54,24±1,35	0,141±0,003	1,55±0,044
	Me	103,5	358,5	53,36	0,137	1,55
	Pr.[25-75]	100,0-108,0	344,0-387,0	47,90-59,71	0,129-0,151	1,39-1,72
Контроль CaCl ₂	M±m	115,2±2,7	400,9±10	46,79±1,83	0,116±0,005	2,16±0,02
	Me	116,0	404,0	46,28	0,115	2,15
	Pr.[25-75]	102,0-120,0	387,0-423,0	44,43-48,71	0,104-0,131	1,99-2,33
	p	*	*	*	*	*
Со п/к.	M±m	123,8±2,11	419,3±7,74	40,60±1,26	0,096±0,003	2,45±0,081
	Me	124,5	415,5	39,68	0,095	2,49
	Pr.[25-75]	121,3-126,8	406,3-441,3	37,80-49,94	0,089-0,106	2,29-2,63
	p	*)**	*)**	*)**	*)**	*)**
Со п/к+ CaCl ₂	M±m	136,9±2,57	382,2±5,2	46,38±1,41	0,118±0,002	2,38±0,100
	Me	139,0	380,0	44,17	0,115	2,38
	Pr.[25-75]	133,0-142,0	374,0-391,0	42,65-50,54	0,112-0,123	2,17-2,68
	p	*)**)#	**)#	*)#	*)#	*)**
Со в/ж	M±m	127,8±2,8	420,4±3,96	40,87±1,04	0,097±0,003	2,53±0,12
	Me	126,5	417,5	41,58	0,099	2,41
	Pr.[25-75]	121,3-135,8	408,8-435,0	38,12-44,18	0,089-0,105	2,23-2,80
	p	*)**))##	*)**))##	*)**))##	*)**))##	*)**
Со в/ж + CaCl ₂	M±m	135,9±2,99	384,4±6,4	45,85±1,69	0,116±0,003	2,45±0,118
	Me	135,0	390,0	46,16	0,111	2,52
	Pr.[25-75]	131,5-142,0	368,0-400,0	40,59-50,26	0,109-0,127	2,13-2,75
	p	*)**)#)!	**)#)!	*)#)!	*)#)!	*)**

Примечание: Me – медиана, Pr – перцентили (*) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с контролем;
 (**) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с CaCl₂;
 (#) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с Со п/к;
 (##) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению Со п/к+ CaCl₂;
 (!) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению Со в/ж.

Таблица №8. Показатели системной гемодинамики при подкожном (п/к) и внутривенном (в/ж) введении хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг на фоне гиперкальциемии вызванной введением хлорида кальция.

Условия опыта	Стат. показатель	САД (мм рт. ст)	ЧСС (уд. в мин.)	СИ (мл/100г/мин)	УИ (мл/100г)	УПСС (усл. ед)
Контроль	M±m	103,3±0,81	380,1±5,20	54,24±1,35	0,141±0,003	1,55±0,044
	Me	103,5	358,5	53,36	0,137	1,55
	Pr.[25–75]	100,0–108,0	344,0–387,0	47,90–59,71	0,129–0,151	1,39–1,72
Контроль CaCl ₂	M±m	115,2±2,7	400,9±10	46,79±1,83	0,116±0,005	2,16±0,02
	Me	116,0	404,0	46,28	0,115	2,15
	Pr.[25–75]	102,0–120,0	387,0–423,0	44,43–48,71	0,104–0,131	1,99–2,33
	p	*	*	*	*	*
Со п/к.	M±m	139,2±2,8	404,2±9,6	46,60±2,08	0,103±0,006	2,63±0,106
	Me	140,5	428,0	46,42	0,109	2,67
	Pr.[25–75]	136,0–144,8	408,0–433,0	42,90–49,94	0,095–0,122	2,43–2,75
	p	*)**	*)	*)**	*)**	*)**
Со п/к+ CaCl ₂	M±m	129,7±3,34	386,4±10,5	45,71±1,32	0,118±0,003	2,28±0,080
	Me	131,0	388,0	44,26	0,114	2,24
	Pr.[25–75]	117,0–137,0	362,5–414,5	42,50–49,54	0,112–0,121	2,14–2,53
	p	*)**)#		*	*)#	*)**)#
Со в/ж.	M±m	135,1±3,6	400,7±8,2	42,09±2,6	0,105±0,005	2,66±0,223
	Me	136,5	402,5	43,34	0,111	2,67
	Pr.[25–75]	124,5–143,5	389,3–416,3	34,41–48,89	0,086–0,115	2,43–2,75
	p	*)**)	*	*)**	*)**))##	*)**))##
Со в/ж + CaCl ₂	M±m	132,1±2,73	418,3±14,3	47,13±1,40	0,113±0,005	2,26±0,101
	Me	130,0	419,0	47,09	0,113	2,22
	Pr.[25–75]	127,0–139,0	389,0–426,0	43,17–51,94	0,101–0,120	2,03–2,54
	p	*)**)#	*)##	*)#)!	*	*)#)!

Примечание: Me – медиана, Pr – персентиля. *) достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с контролем; (**) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с CaCl₂; (#) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с Со п/к.; (##) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению Со п/к+ CaCl₂; (!) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению Со в/ж.

Таблица №9. Показатели системной гемодинамики при подкожном (п/к) и внутривенном (в/ж) введении хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг на фоне гипокальциемии вызванной введением препарата «Миакальцик».

Условия опыта	Стат. показатель	САД (мм рт. ст)	ЧСС (уд. в мин.)	СИ (мл/100г/мин)	УИ (мл/100г)	УПСС (усл. ед)
Контроль	M±m	103,3±0,81	380,1±5,20	54,24±1,35	0,141±0,003	1,55±0,044
	Me	103,5	358,5	53,36	0,137	1,55
	Pr.[25–75]	100,0–108,0	344,0–387,0	47,90–59,71	0,129–0,151	1,39–1,72
Контроль «Миакальцик»	M±m	109,3±1,9	409,5±7,33	47,20±1,06	0,163±0,005	1,58±0,34
	Me	110,0	417,0	46,28	0,164	1,57
	Pr.[25–75]	102,0–	387,0–435,0	43,77–49,10	0,154–0,177	1,42–1,62
	p	*	*	*	*	-
Со п/к.	M±m	123,8±2,11	419,3±7,74	40,60±1,26	0,096±0,003	2,45±0,081
	Me	124,5	415,5	39,68	0,095	2,49
	Pr.[25–75]	121,3–126,8	406,3–441,3	37,80–49,94	0,089–0,106	2,29–2,63
	p	*)**	*	*)**	*)**	*)**
Со п/к +«Миакальцик»	M±m	136,1±2,03	406,6±5,33	45,81±1,14	0,112±0,003	2,37±0,048
	Me	136,5	404,0	45,71	0,111	2,29
	Pr.[25–75]	130,8–140,5	390,5–415,0	43,01–48,54	0,106–0,119	2,25–2,58
	p	*)**)#	*	*)#	*)**)#	*)**
Со в/ж.	M±m	127,8±2,8	420,4±3,96	40,87±1,04	0,097±0,003	2,53±0,12
	Me	126,5	417,5	41,58	0,099	2,41
	Pr.[25–75]	121,3–135,8	408,8–435,0	38,12–44,18	0,089–0,105	2,23–2,80
	p	*)**))##	*)##	*)**))##	*)**))##	*)**))##
Со в/ж +«Миакальцик»	M±m	141,2±3,1	403,9±7,49	47,15±1,49	0,106±0,003	2,31±0,036
	Me	138,0	397,0	46,85	0,105	2,30
	Pr.[25–75]	132,8–152,3	386,3–417,8	44,83–50,0	0,098–0,119	2,24–2,38
	p	*)**)#)!	*)!	*)#)!	*)**)#)!	*)**)#)!

Примечание: Me – медиана, Pr – перцентили. (*) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с контролем; (***) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с «Миакальцик»; (#) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с Со п/к; (##) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению Со п/к+«Миакальцик»; (!) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с Со в/ж.

Таблица №10 Показатели системной гемодинамики при подкожном (п/к) и внутривенном (в/ж) введении хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг на фоне гипокальциемии вызванной введением препарата «Микальцик».

Условия опыта	Стат. показатель	САД (мм рт. ст)	ЧСС (уд. в мин.)	СИ (мл/100г/мин)	УИ (мл/100г)	УПСС (усл. ед)
Контроль	M±m	103,3±0,81	380,1±5,20	54,24±1,35	0,141±0,003	1,55±0,04
	Me	103,5	358,5	53,36	0,137	4
	Pr.[25–75]	100,0–108,0	344,0–387,0	47,90–59,71	0,129–0,151	1,55 1,39–1,72
«Микальцик»	M±m	109,3±1,9	409,5±7,33	47,20±1,06	0,163±0,005	1,58±0,34
	Me	110,0	417,0	46,28	0,164	1,57
	Pr.[25–75]	102,0–116,0	387,0–435,0	43,77–49,10	0,154–0,177	1,42–1,62
	p	*	*	*	*	
Со п/к.	M±m	139,2±2,8	404,2±9,6	46,60±2,08	0,103±0,006	2,63±0,10
	Me	140,5	428,0	46,42	0,109	6
	Pr.[25–75]	136,0–144,8	408,0–433,0	42,90–49,94	0,095–0,122	2,67 2,43–2,75
	p	*)**	*	*)**	*)**	*)**
Со п/к + «Микальцик»	M±m	134,4±3,1	400,3±8,4	44,91±1,08	0,115±0,002	2,34±0,05
	Me	131,0	402,0	44,71	0,117	9
	Pr.[25–75]	126,0–145,5	382,5–422,0	42,01–47,54	0,111–0,118	2,38 2,19–2,46
	p	*)**	*	*)**	*)**)#	*)**)#
Со в/ж.	M±m	135,1±3,6	400,7±8,2	42,09±2,6	0,105±0,005	2,66±0,22
	Me	136,5	402,5	43,34	0,111	3
	Pr.[25–75]	124,5–143,5	389,3–416,3	34,41–48,89	0,086–0,115	2,67 2,43–2,75
	p	*)**	*	*)**	*)**))##	*)**))##
Со в/ж + «Микальцик»	M±m	131,1±2,14	397,1±10,3	45,55±1,45	0,118±0,003	2,26±0,05
	Me	132,0	395,0	45,32	0,119	5
	Pr.[25–75]	120,5–140,5	362,5–422,5	41,51–49,0	0,108–0,126	2,25 2,09–2,44
	p	*)**)#	*	*	*)**)#)!	*)**)#)!

Примечание: Me – медиана, Pr – перцентили. (*) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с контролем;
 (***) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с «Микальцик»;
 (#) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с Со п/к;
 (##) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению Со п/к+«Микальцик»;
 (!) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с Со в/ж.

Таблица №11. Показатели системной гемодинамики при подкожном (п/к) и внутривенном (в/ж) введении хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг на фоне гипокальциемии вызванной удалением паращитовидных желёз.

Условия опыта	Стат. показатель	САД (мм рт. ст)	ЧСС (уд. в мин.)	СИ (мл/100г/мин)	УИ (мл/100г)	УПСС (усл. ед)
Контроль	M±m	103,3±0,81	380,1±5,20	54,24±1,35	0,141±0,003	1,55±0,044
	Me	103,5	358,5	53,36	0,137	1,55
	Pr.[25–75]	100,0–108,0	344,0–387,0	47,90–59,71	0,129–0,151	1,39–1,72
Контроль ПТЭ	M±m	101,9±1,8	386,8±6,28	45,83±0,92	0,121±0,002	1,74±0,053
	Me	102,0	388,0	44,22	0,124	1,73
	Pr.[25–75]	94,0–107,0	375,0–407,0	42,99–48,74	0,118–0,127	1,55–1,90
	p			*	*	*
Со п/к.	M±m	123,8±2,11	419,3±7,74	40,60±1,26	0,096±0,003	2,45±0,081
	Me	124,5	415,5	39,68	0,095	2,49
	Pr.[25–75]	121,3–126,8	406,3–441,3	37,80–49,94	0,089–0,106	2,29–2,63
	p	*)**	*)**	*)**	*)**	*)**
Со п/к +ПТЭ	M±m	114,4±2,13	392,7±7,94	41,19±1,23	0,106±0,003	2,26±0,079
	Me	113,0	392,0	41,08	0,103	2,26
	Pr.[25–75]	109,5–119,0	381,0–410,0	38,33–44,47	0,099–0,117	2,16–2,40
	p	*)**)#	#	*)**	*)**)#	*)**)#
Со в/ж.	M±m	127,8±2,8	420,4±3,96	40,87±1,04	0,097±0,003	2,53±0,12
	Me	126,5	417,5	41,58	0,099	2,41
	Pr.[25–75]	121,3–135,8	408,8–435,0	38,12–44,18	0,089–0,105	2,23–2,80
	p	*)**))##	*)**))##	*)**	*)**))##	*)**))##
Со в/ж +ПТЭ	M±m	131±2,19	402,6±4,89	42,36±1,24	0,109±0,002	2,46±0,071
	Me	132,0	401,0	44,52	0,108	2,47
	Pr.[25–75]	125,0–136,5	386,0–410,0	42,64–48,98	0,094–0,117	2,25–2,57
	p	*)**))##	*)**))#!	*)**	*)**))#!	*)**))##

Примечание: Me – медиана, Pr – персентиля. (*) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с контролем ;
 (**) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с ПТЭ;
 (#) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с Со п/к;
 (##) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с Со п/к+ПТЭ;
 (!) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с Со в/ж.

Таблица №12. Показатели системной гемодинамики при подкожном (п/к) и внутривенном (в/ж) введении хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг на фоне гипокальциемии вызванной удалением паращитовидных желёз.

Условия опыта	Стат. показатель	САД (мм рт.ст)	ЧСС (уд. в мин.)	СИ (мл/100г/мин)	УИ (мл/100г)	УПСС (усл. ед)
Контроль	M±m Me Pr.[25–75]	103,3±0,81 103,5 100,0–108,0	380,1±5,20 358,5 344,0–387,0	54,24±1,35 53,36 47,90–59,71	0,141±0,003 0,137 0,129–0,151	1,55±0,04 4 1,55 1,39–1,72
	M±m Me Pr.[25–75]	101,9±1,8 102,0 94,0–107,0	386,8±6,28 388,0 375,0–407,0	45,83±0,92 44,22 42,99–48,74	0,121±0,002 0,124 0,118–0,127	1,74±0,05 3 1,73 1,55–1,90
	p			*	*	*
Со п/к.	M±m Me Pr.[25–75]	139,2±2,8 140,5 136,0–144,8	404,2±9,6 428,0 408,0–433,0	46,60±2,08 46,42 42,90–49,94	0,103±0,006 0,109 0,095–0,122	2,63±0,10 6 2,67 2,43–2,75
	p	*)**	*)**	*	*)**	*)**
Со п/к+ ПТЭ	M±m Me Pr.[25–75]	136,1±2,3 136,5 124,5–143,5	405,3±6,2 402,0 388,0–420,0	45,64±1,03 44,87 43,20–48,57	0,112±0,002 0,113 0,104–0,102	2,39±0,05 3 2,38 2,30–2,53
	p	*)**	*)**	*	*)**)#	*)**)#
Со в/ж.	M±m Me Pr.[25–75]	135,1±3,6 136,5 124,5–143,5	400,7±8,2 402,5 389,3–416,3	42,09±2,6 43,34 34,41–48,89	0,105±0,005 0,111 0,086–0,115	2,66±0,22 3 2,67 2,43–2,75
	p	*)**	*	*	*)**	*)**
Со в/ж + ПТЭ	M±m Me Pr.[25–75]	142,3±2,4 142,0 138,3–149,3	406,4±4,3 407,5 392,5–418,5	44,84±1,68 44,52 42,64–48,98	0,114±0,002 0,113 0,107–0,119	2,57±0,13 4 2,25 2,33–2,78
	p	*)**)##!	*)**	*	*)**)#!	*)**

Примечание: Me – медиана, Pr – перцентили.

(*) - достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с контролем ;

(**) - достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с ПТЭ;

(#) - достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с Со п/к;

(##) - достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с Со п/к+ПТЭ;

(!) - достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с Со в/ж.

Таблица №13. Показатели содержание кобальта и кальция в костях крыс при введении хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг. и 4 мг/кг.

Условия опыта	Стат. Показатель	Содержание Со в костях мкг/г веса	Содержание Са в костях крысы г/кг сухого веса	Содержание общего Са в плазме ммоль/л
Контроль	M±m	0,033±0,009	244,6 ± 9,8	2,186±0,187
	Me	0,034	245,2	2,187
	Pr.[25–75]	0,026–0,042	236,5–251,5	2,171–2,201
Со 4 мг/кг	M±m	0,479±0,038	118,3±11,3	3,030±0,136
	Me	0,478	117,7	3,029
	Pr.[25–75]	0,469–0,492	110,2–126,3	3,015–3,046
	p	*		*
Со 2 мг/кг	M±m	0,330±0,026	176,4±13,9	2,274±0,156
	Me	0,329	175,5	2,275
	Pr.[25–75]	0,319–0,346	162,2–186,5	2,260–2,287
	p	*)#	*)#	*)#

Примечание: Me – медиана, Pr – перцентили.
 (*) - достоверное (p < 0,05) изменение по сравнению с контролем;
 (#) - достоверное (p < 0,05) изменение по сравнению с Со 2 мг/кг.

Таблица №14. Показатели результатов исследования перекисного окисления липидов при введении хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг и 4 мг/кг.

	Стат. Показатель	Контроль	Со 4 мг/кг	Со 2 мг/кг
МДА	M±m	27,29±2,46	57,18±2,36	26,16±2,48
	Me	27,30	57,19	25,78
	Pr.[25–75]	20,39–38,12	46,49–67,25	19,13–36,17
	p		*	#)
ГП	M±m	5,26±0,38	8,84±0,27	6,12±0,40
	Me	5,22	8,80	6,10
	Pr.[25–75]	3,75–8,99	3,45–13,36	2,18–11,23
	p		*	#)
Каталаза	M±m	7,49±0,36	11,83±0,67	13,36±0,34
	Me	7,50	11,90	13,40
	Pr.[25–75]	3,45–12,56	5,50–15,76	6,43–17,86
	p		*	*)#
СОД	M±m	70,78±2,32	83,67±1,78	73,63±2,39
	Me	70,80	83,70	73,65
	Pr.[25–75]	59,23–83,12	73,46–93,12	63,45–84,26
	p		*	#)

Примечание: Me – медиана, Pr – перцентили. (*) - достоверное (p < 0,05) изменение по сравнению с контролем;
 (#) - достоверное (p < 0,05) изменение по сравнению с введением Со 4 мг

Таблица №15. Показатели системной гемодинамики при подкожном (п/к) введении хлорида цинка в дозе 20 мг/кг. и 1 мг/кг.

Условия опыта	Стат. показатель	САД (мм рт. ст)	ЧСС (уд. в мин.)	СИ (мл/100г/мин)	УИ (мл/100г)	УПСС (усл. ед)
Контроль	M±m	103,3±0,81	380,1±5,20	54,24±1,35	0,141±0,003	1,55±0,044
	Me	103,5	380,2	54,25	0,141	1,55
	Pr.[25–75]	100,0–106,0	354,2–394,4	45,12–61,45	0,129–0,151	1,39–1,72
Zn п/к 20 мг/кг	M±m	127,4±3,31	388,6±10,4	44,32±1,78	0,164±0,005	2,31±0,089
	Me	127,7	388,0	44,50	0,163	2,30
	Pr.[25–75]	118,6–136,5	384,2–392,8	36,10–52,40	0,152–0,172	1,97–2,46
	p	*	-	*	*	*
Zn п/к 1 мг/кг	M±m	108,3±2,26	389,5±8,66	56,69±1,46	0,151±0,002	1,62±0,082
	Me	107,9	386,0	55,98	0,152	1,61
	Pr.[25–75]	101,6–112,6	383,4–391,9	49,17–62,13	0,146–0,164	1,48–1,74
	p	*)#	-	#	*)#	#

Примечание: Me – медиана, Pr – перцентили.
 (*) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с контролем ;
 (#) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с Zn п/к 20 мг кг.

Таблица №16. Показатели системной гемодинамики при внутрижелудочном(в\ж) введении хлорида цинка в дозе 20 мг/кг и 1 мг/кг.

Условия опыта	Стат. показатель	САД (мм рт. ст)	ЧСС (уд. в мин.)	СИ (мл/100г/мин)	УИ (мл/100г)	УПСС (усл. ед)
Контроль	M±m	103,3±0,81	380,1±5,20	54,24±1,35	0,141±0,003	1,55±0,044
	Me	103,5	380,2	54,25	0,141	1,55
	Pr.[25–75]	100,0–106,0	354,2–394,4	45,12–61,45	0,129–0,151	1,39–1,72
Zn в/ж 20 мг/кг	M±m	125,3±3,41	390,2±11,47	45,33±1,81	0,116±0,004	2,33±0,092
	Me	125,6	390,0	45,55	0,115	2,34
	Pr.[25–75]	114,6–134,5	376,5–401,3	39,46–52,15	0,099–0,125	2,14–2,46
	p	*	-	*	*	*
Zn в/ж 1 мг/кг	M±m	123,3±2,21	385,5±8,79	41,89±1,29	0,108±0,001	2,37±0,071
	Me	123,5	385,0	41,92	0,109	2,37
	Pr.[25–75]	112,6–130,7	371,6–397,4	32,85–51,10	0,092–0,119	2,23–2,49
	p	*	-	*	*)#	*

Примечание: Me – медиана, Pr – перцентили.
 (*) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с контролем;
 (#) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с Zn в/ж 20 мг/кг

Таблица №17. Показатели системной гемодинамики при подкожном (п/к) и внутривенном (в/ж) введении хлорида цинка в дозе 20 мг/кг на фоне гиперкальциемии вызванной введением витамина Д₃

Условия опыта	Стат. показатель	САД (мм рт. ст)	ЧСС (уд. в мин.)	СИ (мл/100г/мин)	УИ (мл/100г)	УПСС (усл. ед)
Контроль	M±m	103,3±0,81	380,1±5,20	54,24±1,35	0,141±0,003	1,55±0,04
	Me	103,5	380,2	54,25	0,141	1,55
	Pr.[25–75]	100,0–106,0	354,2–394,4	45,12–61,45	0,129–0,151	1,39–1,72
Контроль Вит Д ₃	M±m	112,2±2,6	388,5±10	43,82±1,81	0,114±0,005	2,08±0,01
	Me	115,0	390,0	44,82	0,016	1,98
	Pr.[25–75]	105,0–119,0	363,0–407,	37,35–48,41	0,095–0,131	1,80–2,26
	p	*	-	*	*	*
Zn п/к.	M±m	127,4±3,31	388,6±10,46	44,32±1,78	0,164±0,005	2,31±0,08
	Me	127,7	388,0	44,50	0,163	2,30
	Pr.[25–75]	118,6–136,5	384,2–392,8	36,10–52,40	0,152–0,172	1,97–2,46
	p	*)**	-	*	*	*)**
Zn в/ж.	M±m	125,3±3,41	390,2±11,47	45,33±1,81	0,116±0,004	2,33±0,09
	Me	125,6	390,0	45,55	0,115	2,34
	Pr.[25–75]	114,6–134,5	376,5–401,3	39,46–52,15	0,099–0,125	2,14–2,46
	p	*)**	-	*	*	*)**
Zn п/к +вит. Д ₃	M±m	117,8±0,81	360,4±3,40	47,53±1,36	0,142±0,002	1,57±0,05
	Me	117,0	360,9	47,60	0,141	1,57
	Pr.[25–75]	107,3–126,2	342,2–378,2	36,50–57,60	0,132–0,151	1,43–1,69
	p	*)**)####	*)**)####	*)**	**)#)###	*)**)####
Zn в/ж 20 +вит. Д ₃	M±m	120,9±3,80	372,1±10,5	46,92±2,27	0,135±0,003	1,87±0,17
	Me	121,1	372,0	46,99	0,135	1,87
	Pr.[25–75]	108,3–132,2	369,2–386,3	38,23–54,23	0,126–0,147	1,73–2,03
	p	*)**	!	*	**)#)###!	*)**)#)###

Примечание: Me – медиана, Pr – перцентили.

(*) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с контролем;

(**) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению вит. Д₃;

(#) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с Zn п/к;

(##) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с Zn в/ж;

(!) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с Zn п/к+вит. Д₃.

Таблица №18 Показатели системной гемодинамики при подкожном (п/к) и внутривенном (в/ж) введении хлорида цинка в дозе 20 мг/кг на фоне гиперкальциемии вызванной введением хлорида кальция.

Условия опыта	Стат. показатель	САД (мм рт. ст)	ЧСС (уд. в мин.)	СИ (мл/100г/мин)	УИ (мл/100г)	УПСС (усл. ед)
Контроль	M±m	103,3±0,81	380,1±5,20	54,24±1,35	0,141±0,003	1,55±0,044
	Me	103,5	380,2	54,25	0,141	1,55
	Pr.[25–75]	100,0–106,0	354,2–394,4	45,12–61,45	0,129–0,151	1,39–1,72
Контроль CaCl ₂	M±m	115,2±2,7	400,9±10	46,79±1,83	0,116±0,005	2,16±0,02
	Me	116,0	404,0	46,28	0,115	2,15
	Pr.[25–75]	102,0–120,0	387,0–423,0	44,43–48,71	0,104–0,131	1,99–2,33
	p	*	*	*	*	*
Zn п/к.	M±m	127,4±3,31	388,6±10,4	44,32±1,78	0,164±0,005	2,31±0,089
	Me	127,7	388,0	44,50	0,163	2,30
	Pr.[25–75]	118,6–136,5	384,2–392,8	36,10–52,40	0,152–0,172	1,97–2,46
	p	*)**	-	*	*	*)**
Zn в/ж.	M±m	125,3±3,41	390,2±11,4	45,33±1,81	0,116±0,004	2,33±0,092
	Me	125,6	390,0	45,55	0,115	2,34
	Pr.[25–75]	114,6–134,5	376,5–401,3	39,46–52,15	0,099–0,125	2,14–2,46
	p	*)**	-	*	*	*)**
Zn п/к+CaCl ₂	M±m	116,8±2,46	353,1±8,5	48,27±1,43	0,122±0,007	1,97±0,079
	Me	119,0	344,0	48,56	0,122	2,01
	Pr.[25–75]	111,2–121,3	334,1–390,9	45,12–53,38	0,106–0,141	1,80–2,17
	p	*)#)##	*)**)#)##	*)#	*	*)**)#)##
Zn в/ж+CaCl ₂	M±m	115,3±3,40	353,4±6,1	45,12±1,40	0,119±0,002	2,18±0,071
	Me	112,0	357,0	44,84	0,117	2,21
	Pr.[25–75]	107,0–122,5	335,5–364,5	41,96–48,65	0,115–0,125	2,04–2,31
	p	*)#)##	*)**)#)##	*)!	*	*)!

Примечание: Me – медиана, Pr – перцентили.
 (*) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с контролем ;
 (***) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению вит. Д₃;
 (#) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с Zn п/к ;
 (###) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с Zn в/ж ;
 (!) - достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с Zn п/к+вит. Д₃.

Таблица №. 19. Показатели содержания цинка и кальция в костях при введении в дозировке 1 мг/кг и 20 мг/кг

Условия опыта	Стат. Показатель	Содержание цинка в костях мкг/г веса	Содержание Са в костях крысы г/кг сухого веса	Содержание общего Са в плазме ммоль/
Контроль	M±m	0,070±0,015	250,9±8,2	2,220±0,173
	Me	0,070	251,1	2,220
	Pr.[25–75]	0,058–0,082	237,9–263,8	2,198–2,30
Zn 1 мг/кг	M±m	0,210±0,025	225,4±10,4	2,730±0,126
	Me	0,211	223,6	2,731
	Pr.[25–75]	0,197–0,221	212,9–234,6	2,716–2,741
	p	*	*	*
Zn 20 мг/кг	M±m	1,235±0,030	196,3±12,8	3,074±0,136
	Me	1,235	194,1	3,072
	Pr.[25–75]	1,219–1,242	179,9–2,01	3,46–3,89
	p	*)#	*)#	*)#

Примечание: Me – медиана, Pr – перцентили.

(*) - достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с контролем;

(#) - достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с Zn 1 мг/кг

Таблица №20. Показатели системной гемодинамики при изолированном и сочетанном введении хлорида цинка 1 мг/кг и кобальта 4 мг/кг на фоне гиперкальциемии вызванной введением витамина Д₃

Условия опыта	Стат. показатель	САД (мм рт. ст)	ЧСС (уд. в мин.)	СИ (мл/100г)	УИ(мл/100г)	УПСС (усл. ед)
Контроль	M±m	103,3±0,81	380,1±5,20	54,24±1,35	0,141±0,003	1,55±0,044
	Me	103,5	380,2	54,25	0,141	1,55
	Pr.[25–75]	100,0–106,0	354,2–394,4	45,12–61,45	0,129–0,151	1,39–1,72
Co	M±m	135,1±3,6	400,7±8,2	42,09±2,6	0,105±0,005	2,66±0,223
	Me	136,5	402,5	43,34	0,111	2,67
	Pr.[25–75]	124,5–143,5	389,3–416,3	34,41–48,89	0,086–0,115	2,43–2,75
	p	*	*	*	*	*
Zn	M±m	123,3±2,21	385,5±8,79	41,89±1,29	0,108±0,001	2,37±0,071
	Me	123,5	385,0	41,92	0,109	2,37
	Pr.[25–75]	112,6–130,7	371,6–397,4	32,85–51,10	0,92–0,119	2,23–2,49
	p	*)**		*	*	*
Zn+Co	M±m	117,5±0,81	360,9±3,40	47,53±1,36	0,142±0,002	1,57±0,042
	Me	115,5	361,0	46,20	0,142	1,54
	Pr.[25–75]	106,3–127,2	348,5–376,5	39,78–54,46	0,129–0,154	1,30–2,04
	p	*)**)#	*)**)#	*)**)#	**)#	**)#
Zn+Co+в ит. Д ₃	M±m	120,9±3,80	372,1±10,5	46,92±2,27	0,135±0,003	1,30±0,17
	Me	121,0	370	45,23	0,135	1,30
	Pr.[25–75]	106,2–134,2	354,5–387,5	37,12–54,78	0,122–0,147	1,17–1,44
	p	*)**	**	*)#	**)#!	*)**)#!

Примечание: Me – медиана, Pr – перцентили.

(*) - достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с контролем;

(**) - достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с Co;

(#) - достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с Zn;

(!) - достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с Co+Zn.

Таблица №21. Показатели системной гемодинамики при изолированном и сочетанном введении хлорида цинка 20 мг/кг и кобальта 4 мг/кг на фоне гиперкальциемии вызванной введением витамина Д₃

Условия опыта	Стат. показатель	САД (мм рт. ст)	ЧСС (уд. в мин.)	СИ (мл/100г/мин)	УИ (мл/100г)	УПСС (усл. ед)
Контроль	M±m	103,3±0,81	380,1±5,20	54,24±1,35	0,141±0,003	1,55±0,044
	Me	103,5	380,2	54,25	0,141	1,55
	Pr.[25–75]	100,0–106,0	354,2–394,4	45,12–61,45	0,129–0,151	1,39–1,72
Co	M±m	135,1±3,6	400,7±8,2	42,09±2,6	0,105±0,005	2,66±0,223
	Me	136,5	402,5	43,34	0,111	2,67
	Pr.[25–75]	124,5–143,5	389,3–416,3	34,41–48,89	0,086–0,115	2,43–2,75
	p	*	*	*	*	*
Zn	M±m	125,3±3,41	390,2±11,4	45,33±1,81	0,116±0,004	2,33±0,092
	Me	125,6	390,0	45,55	0,115	2,34
	Pr.[25–75]	114,6–134,5	376,5–401,3	39,46–52,15	0,099–0,125	2,14–2,46
	p	*)**	-	*	*)**	*)**
Zn +Co	M±m	122±1,81	403±7,40	40,96±2,3	0,101±0,003	1,99±0,113
	Me	120,5	404,0	41,10	0,101	2,00
	Pr.[25–75]	108,5–132,5	384,0–429,0	29,50–54,12	0,084–0,122	1,78–2,23
	p	*)**	*	*)#	*)#	*)**)#
Zn+Co+в ит. Д ₃	M±m	120,9±3,80	373,1±9,5	46,82±2,9	0,109±0,004	1,90±0,116
	Me	120,0	374,0	45,53	0,109	1,91
	Pr.[25–75]	109,5–130,5	346,5–390,3	34,45–52,20	0,089–0,125	1,79–1,99
	p	*)**	*)**)!	*)!	*)!	*)**)#

Примечание: Me – медиана, Pr – перцентили.

(*) - достоверное (p < 0,05) изменение по сравнению с контролем;

(**) - достоверное (p < 0,05) изменение по сравнению с Co;

(#) - достоверное (p < 0,05) изменение по сравнению с Zn;

(!) - достоверное (p < 0,05) изменение по сравнению с Co+Zn.

Таблица №22. Показатели исследования перекисного окисления липидов на фоне сочетанного и изолированного введения кобальта 4 мг/кг и цинка 1 мг/кг.

	Стат. Показатель	Контроль	Co	Zn	Co+Zn	Co+Zn+ Вит Д ₃
МДА	M±m	27,29±2,46	57,18±2,36	28,17±1,20	41,19±0,38	52,56±1,26
	Me Pr.[25–75]	27,30 20,39–38,12	57,19 46,49–67,25	28,79 18,13–36,20	40,20 36,49–63,25	53,44 42,30–66,75
	p		*	**	*)**)#	*)**)#!
ГП	M±m	5,26±0,38	8,84±0,27	5,12±0,44	7,83±0,85	6,36±0,42
	Me Pr.[25–75]	5,22 3,75–8,99	8,80 3,45–13,36	6,10 2,19–11,40	7,10 2,05–12,44	6,10 2,99–10,49
	p		*	**	*)#	*)**)!
Катал аза	M±m	7,49±0,36	11,83±0,67	15,39±0,30	12,23±0,54	10,78±0,19
	Me Pr.[25–75]	7,50 3,45–12,56	11,90 5,50–15,76	14,41 6,40–17,92	13,39 7,05–16,90	11,90 5,50–15,76
	p		*	*)**	*)#	*)**)#!
СОД	M±m	70,78±2,32	83,67±1,78	75,67±1,20	79,55±1,13	64,88±1,39
	Me Pr.[25–75]	70,80 59,23–83,12	83,70 73,46–93,12	74,65 64,45–85,27	78,66 60,42–86,40	64,65 44,39–75,20
	p	-	*	*)**	*)**)#	*)**)#!

Примечание: Me – медиана, Pr – перцентили.
 (*) - достоверное (p < 0,05) изменение по сравнению с контролем;
 (***) - достоверное (p < 0,05) изменение по сравнению с Co;
 (#) - достоверное (p < 0,05) изменение по сравнению с Zn;
 (!) - достоверное (p < 0,05) изменение по сравнению с Co+Zn.