

На правах рукописи

Оганесян Давид Хачатурович

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

3.3.3. Патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Владикавказ – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: Брин Вадим Борисович, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Тюкавин Александр Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Спицин Анатолий Павлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2022 г. в _____ ч. на заседании диссертационного совета 24.2.318.01 в Институте «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского (295051, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7.)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» по адресу: г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7 и на сайте: <http://cfuv.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.2.318.01

доктор медицинских наук, доцент

Зяблицкая Евгения Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.

Как известно, экопеллютанты оказывают существенное негативное влияние на здоровье индивида. К таким веществам, в частности, относятся соли тяжелых металлов - цинка, кобальта, кадмия свинца, которые широко распространены в окружающей среде (Потапова С. Н., и др., 2021) промышленных регионов.

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, что в конечном итоге приводило к многократному превышению ПДК (Цгоев Т.Ф., Бестаев А.Г., 2019) многих тяжелых металлов, в том числе кобальта и цинка, их накоплению в почве, растениях и живых организмах.

Кобальт в малых концентрациях необходим для поддержания процессов жизнедеятельности организма, но при всех положительных эффектах кобальта, избыток данного элемента токсичен для организма и может привести к летальному исходу (Kavanagh K.T. et al., 2018). Интоксикация кобальтом значительно повреждает сердечную ткань (Martin J.R. et al. 2015; Czarnek K., 2015; Сатаева Т. П., 2019), действуя непосредственно на миокард (Заднипрный И.В. и др., 2016). Ключевым цитотоксическим механизмом действия кобальта является дисбаланс кальциевого гомеостаза (Simonsen, L.O., 2012).

Цинк так же является эссенциальным микроэлементом. Рядом исследований (Ma Y, et al 2015; Wilson R.L. et al., 2017) показано, что избыток поступления цинка из внешней среды и его накопления в тканях организма ведёт к нарушениям функций различных систем организма. Зависимость генеза этих нарушений, в частности нарушений системной гемодинамики, от особенностей кальциевого обмена, а также совместное действие этих металлов на организм остаются практически неизученным. Последнее особенно актуально, поскольку цинк является фактором антиоксидантной защиты, а в генезе патологических процессов, вызываемых металлами, ключевая роль принадлежит активации перекисного окисления липидов (Taru S. C., 2017).

Цель исследования. Исходя из вышеизложенного, целью работы послужило изучение механизмов возможного изменения параметров системной гемодинамики при введении солей кобальта и цинка на фоне нарушенного гомеостаза кальция (гипо - гиперкальциемия), а также изучение совместного действия этих металлов на системное кровообращение.

Задачи исследования:

1. Исследовать влияние изолированного внутрижелудочного и подкожного введения хлорида кобальта в дозах 2 мг/кг и 4 мг/кг на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, гистологические изменения тканей сердца и кумуляцию кобальта в костной ткани.
2. Изучить влияние изолированного внутрижелудочного и подкожного введения хлорида цинка в дозе 20 мг/кг на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, на степень кумуляции металла в костной ткани и гистологическое изменение тканей сердца.
3. Исследовать влияние гиперкальциемии на гемодинамические эффекты внутрижелудочного и подкожного введения хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг и 4 мг/кг.
4. Исследовать влияние гипокальциемии на гемодинамические эффекты интрагастрального и подкожного введения хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг и 4 мг/кг.

5. Исследовать показатели системной гемодинамики и уровень кальция крови на фоне гиперкальциемии в условиях внутрижелудочного и подкожного введения хлорида цинка в дозе 20 мг/кг.
6. Изучить влияние сочетанного интрагастрального введения хлорида цинка в дозе 1 мг/кг и хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг на гемодинамические параметры, показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и гистологическое изменение тканей сердца.

Научная новизна исследования. Установлено, что изучаемые тяжелые металлы вызывают однонаправленные изменения показателей системы кровообращения и при внутрижелудочном введении, и при подкожных инъекциях. Степень проявления оказываемых эффектов зависит от дозы токсикантов.

Негативное влияние хлоридов Co и Zn проявляется формированием артериальной гипертензии (АГ), что обусловлено повышением сосудистого сопротивления на фоне угнетения насосной функции миокарда, то есть АГ носит гипокинетический характер. Имеет место декальцинация костной ткани.

Впервые показано, что гиперкальциемия обладает некоторой протекторной активностью и способствует меньшим сдвигам гемодинамических показателей в условиях хронического действия солей цинка и кобальта. Гипокальциемия, как правило, увеличивает выраженность изменений системной гемодинамики при действии кобальта. По материалам исследования получен патент на изобретение № 2699800.

Установлено, что повышенные дозы цинка вызывают гипертензивные изменения системной гемодинамики, а введение цинка в малых дозах способствует ослаблению патогенных влияний кобальта.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные 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 области фундаментальных знаний, поскольку расширяют представление о механизмах взаимодействия метаболизма тяжёлых металлов и кальция в организме.

Практическая значимость исследования состоит в том, что его результаты позволяют рекомендовать апробацию применения малых доз цинка при действии на организм повышенных концентраций кобальта. Работа входила в основной план научных исследований ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России (г. Владикавказ) по направлению «Анатомия, физиология и патология висцеральных систем».

Материалы диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах нормальной физиологии, патологической физиологии и в курсе профпатологии ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России (г. Владикавказ), а также используются в научно-исследовательской работе отдела физиологии и патологии висцеральных систем Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины с использованием современных высокотехнологичных методов исследования и обработки данных. Предметом исследования являются ключевые параметры системной гемодинамики, показатели перекисного окисления липидов, концентрации кальция в крови и содержания кальция и металлов в костях экспериментальных крыс. В работе использованы физиологические, биохимические, гистологические и статистические методы исследования. Проведение экспериментов в рамках настоящего исследования

одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава Российской Федерации (протокол №4.6 от 09.12.2014 г.).

Положения, выносимые на защиту:

1. Ежедневное (в течение тридцати дней) интрагастральное и парентеральное введение высоких доз хлорида кобальта или хлорида цинка вызывает сходные гемодинамические эффекты в виде артериальной гипертензии, обусловленной ростом общего периферического сосудистого сопротивления, при этом происходит ослабление 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 АГ и снижение насосной функции сердца.

3. Гемодинамические изменения, вызванные подкожным введением хлорида цинка, ослабляются гиперкальциемией, но незначительно изменяются при интрагастральном введении металла.

4. Экспериментальное введение малых доз цинка 1 мг/кг смягчает действие хлорида кобальта 4 мг/кг на показатели перекисного окисления липидов и на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при внутрижелудочном введении кобальта. 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. Экспериментальное введение малых доз цинка 1 мг/кг смягчает действие хлорида кобальта 4 мг/кг на степень повреждения тканей сердца.

Степень апробации работы

Результаты диссертационного исследования представлены на научно-практических конференциях всероссийского и международного уровней: XVII, XIX, XX конференциях молодых учёных и специалистов «Молодые учёные – медицине» (Владикавказ), XIII Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные науки сегодня» (North Charleston, USA, 2017), «Биосфера и человек» (Майкоп, 2019), IX Международной научной конференции «Научный диалог: вопросы медицины» (Санкт-Петербург, 2017), VI научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в рекреации здоровья населения» (Владикавказ, 2018), International Conference on Health and Well-Being in Modern Society (ICHW 2019).

Публикация результатов исследования

По материалам диссертационного исследования опубликовано 19 научных работ, в которых подробно изложены основные положения выполненной диссертационной работы. В научных изданиях перечня ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертации на соискание учёной степени опубликовано 6 статей, 3 публикации входят в наукометрические базы Scopus и WoS, одна – в базу RSCI на платформе Web of Science.

Личный вклад автора в выполнение исследования

Автором созданы экспериментальные модели и выполнены экспериментальные исследования по изучению функциональных гемодинамических показателей. Самостоятельно проводилось изучение перекисного окисления липидов и содержания металлов в костной ткани, статистическая обработка данных, анализ и обобщение

полученных результатов, подготовка материала к публикации и заявки для выдачи патента на изобретение.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения, списка литературы и приложения. Материал изложен на 133 страницах. Текст содержит 22 таблицы и 33 рисунка. Библиографический перечень состоит из 162 работ.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования проводились на 450 крысах-самцах линии Wistar, средний вес которых составлял 250 ± 30 г. При проведении экспериментальных исследований руководствовались 11-й статьей Хельсинкской 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. Посредством простой рандомизации животные были поделены на следующие группы: контрольная группа исследований (N=30), группа с внутрижелудочным и подкожным введением хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг (N=30), группа с внутрижелудочным и подкожным введением хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг (N=30), группа с подкожным и интрагастральным введением хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг с экспериментальной гиперкальциемией (N=30), группа с подкожным и интрагастральным введением хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг с экспериментальной гиперкальциемией (N=30), группа с подкожным и интрагастральным введением хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг на фоне экспериментальной гипокальциемии (N=30), группа с интрагастральным и подкожным введением хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг, на фоне экспериментальной гипокальциемии (N=30), группа с внутрижелудочным и подкожным введением хлорида цинка в дозе 20 мг/кг (N=30), группа с подкожным и интрагастральным введением хлорида цинка в дозе 20 мг/кг на фоне экспериментальной гиперкальциемии (N=30), группа с подкожным и интрагастральным введением хлорида цинка в дозе 20 мг/кг на фоне экспериментальной гипокальциемии (N=30), группа с введением хлорида цинка в дозе 1 мг/кг на фоне интоксикации хлоридом кобальта (N=30), группа с подкожным и интрагастральным введением хлорида цинка в дозе 1 мг/кг на фоне экспериментальной гиперкальциемии (N=30), группа с подкожным и интрагастральным введением хлорида цинка в дозе 1 мг/кг на фоне экспериментальной гипокальциемии (N=30), группа с сочетанным введением хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг и цинка 1 мг/кг (N=30), группа с сочетанным введением хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг и цинка 20 мг/кг (N=30).

Модели экспериментальной гипокальциемии создавались двумя способами. Первый включал в себя ежедневные подкожные инъекции 0,6 МЕ препарата «Миакальцик» на 100 г веса животного. Второй способ заключался в хирургическом удалении паразитовидных желёз у экспериментальных животных. 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 «Аквадетрим» (аналог витамина Д₃) 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.

Растворы CoCl_2 вводили ежедневно животным интрагастрально или подкожно в дозе 2 мг/кг и 4 мг/кг соответственно в течение 30 дней.

Для получения раствора ZnCl_2 в дозе 20 мг/кг растворяли данную соль в aqua destillata таким образом, чтобы в 100 мкл содержалось 2 мг Zn (в пересчёте на металл). Раствор ZnCl_2 в дозе 1 мг/кг получали таким же способом.

Выбранные дозы металлов были ранее установлены в лаборатории кафедры нормальной физиологии СОГМА и являются оптимальными для получения экспериментальных моделей хронической интоксикации тяжёлыми металлами (М. Р. Бузоева, В. Б. Брин, 2009, Р. Т. Цаллаева, В. Б. Брин, 2014).

Определение гемодинамических показателей проводилось в остром эксперименте. Исследования выполняли под золетилловым наркозом (0,2 мг на 100 гр.). Артериальное давление определяли прямым способом путём катетеризации бедренной артерии катетером с наружным диаметром 1 мм. Катетер заполнялся 10% раствором гепарина и подключался к электроманометру «ДДА». Для измерения минутного объёма крови через левую общую сонную артерию в дугу аорты вводился термистор МТ-54 М (К. Г. Митциев, В. Б. Брин, А. К. Митциев, О. Т. Кабисов, 2016). 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 $\text{САД} = \text{ДД} + 1/3 \text{ ПД}$, где ДД – диастолическое давление, а ПД – пульсовое давление, частота сердечных сокращений (ЧСС) определялась с помощью монитора МХ-04 (Россия); по формулам рассчитывались (В. Б. Брин, Б. Я. Зонис, 1984) сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ) и удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС).

Концентрацию ионизированного кальция в крови и плазме определяли с помощью анализатора электролитов АЭК-01 (Россия). Содержание общего кальция измеряли спектрофотометрически РV1251С (Беларусь) с помощью наборов «Кальций Арсеназо-Агат», (Россия).

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

Для оценки процессов пероксидации липидов определяли концентрацию в крови гидроперекисей (ГП) по методу Гавриловой В. Б., Гавриловой А. Р. и Мажуль Л. М. 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 и супероксиддисмутазы (СОД).

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.

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 данных 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. Spearman rank correlation coefficient (r -Spearman's) вычисляли, применяя пакет программ Microsoft Excel 2019.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эффекты кобальта

Изучение показателей системной гемодинамики при подкожных инъекциях $CoCl_2$ в двух дозировках показало, что в обоих случаях отмечалось достоверное увеличение САД по сравнению с контрольной группой животных, что было обусловлено значимым увеличением УПСС. Более выраженный эффект наблюдался при введении металла в дозе 4 мг/кг.

Насосная деятельность сердца (СИ и УИ) была снижена (рис. 1). 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).

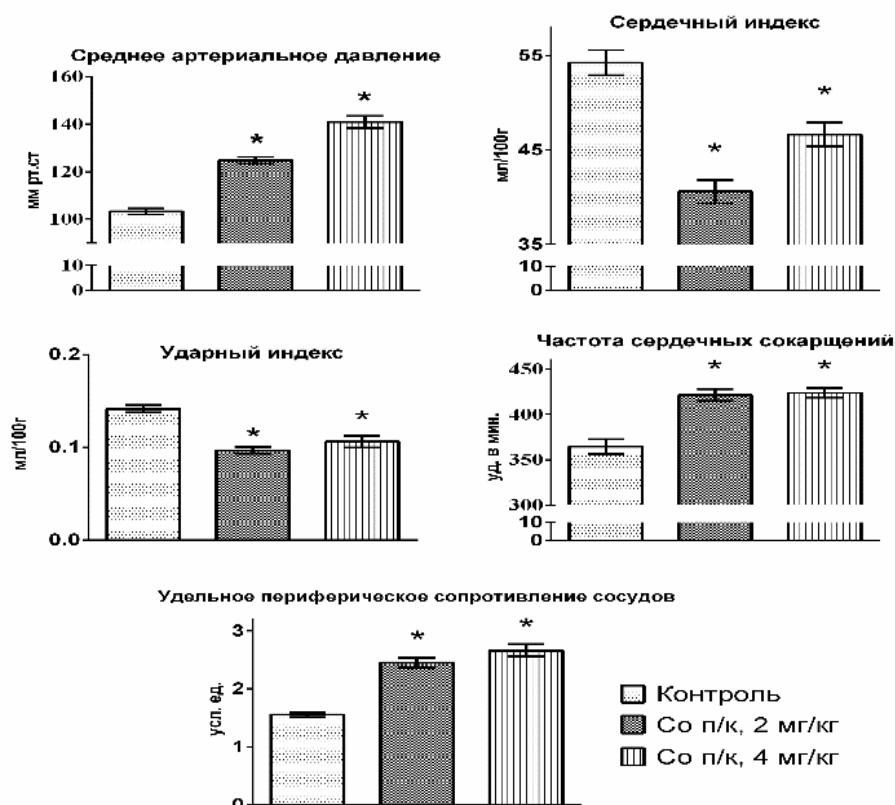


Рисунок 1. Показатель системной гемодинамики при подкожном введении хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг и 4 мг/кг. - здесь и в последующих рисунка - достоверные изменения при сравнении с контролем.

В группе с интрагастральным введением хлорида кобальта были отмечены близкие вышеописанным изменения гемодинамики.

В группах с введением металла в разных дозах – 2 мг/кг и 4 мг/кг – выявлена дозозависимость эффектов.

При подкожном и внутривенном 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, а также деструкцией миофибрилл, что проявляется разрежением продольной и размытостью поперечной исчерченности, прослеживался глыбчатый распад и лизис (аутолиз) миофибрилл.

При поступлении хлорида кобальта независимо от способа введения в дозе 2 мг/кг происходило изменение насосной функции сердца, что выражалось в снижении СИ вследствие уменьшения УИ относительно величин контроля при отсутствии достоверных изменений ЧСС.

Исследование функциональных параметров системы кровообращения у экспериментальных животных, получавших хлорид кобальта в условиях гиперкальциемии также интрагастрально и подкожно, но уже в дозировке 4 мг/кг, позволило установить, что повышенная концентрация кальция в крови способствует меньшему подъёму САД 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.

Одновременно с этим происходило частичное восстановление СИ и УИ 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 CoCl_2 на гемодинамику.

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.

Определение минерального состава костной ткани интактных животных позволило установить значения содержания кальция и кобальта, с которыми далее сравнивались все полученные результаты. Изменения гомеостаза кальция в большей степени повлияли на содержание кальция в костной ткани. Концентрация кобальта 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.

Анализируя полученные данные в группе животных, получавших изолированно хлорид кобальта, было отмечено повышение уровня как общего, так и ионизированного кальция по отношению к контрольным значениям (Табл. 1). Данный эффект, вероятнее всего, достигался за счёт конкурентных взаимодействий кальция и кобальта, вытеснения кальция из костной ткани и кумулятивных способностей кобальта в тканях.

В группах с изолированным введением витамина D_3 было отмечено достоверное увеличение уровня общего ($p < 0,05$) и ионизированного ($p < 0,05$) кальция по отношению к контрольным значениям.

Таблица 1. Изменение содержания кальция в крови при введении кобальта и 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	Примечание: Me – медиана, Pr – перцентили. (*) - достоверное (p < 0,05)
Контроль	M±m Me Pr.[25–75]	0,838±0,041 0,839 0,829–0,844	0,971±0,042 0,969 0,962–0,987	2,186±0,087 2,190 2,173–2,199	
Со	M±m Me Pr.[25–75]	1,047±0,045 1,046 1,037–1,059	1,297±0,029 1,297 1,279–1,309	3,030±0,036 3,040 2,995–3,048	изменение по сравнению с контролем; (***) - достоверное (p < 0,05)
	p	*)	*)	*)	
Контроль вит. Д ₃	M±m Me Pr.[25–75]	1,297±0,033 1,298 1,283–1,316	1,351±0,046 1,352 1,337–1,364	3,021±0,038 3,022 2,998–3,036	изменение по сравнению с Со; (#) - достоверное (p < 0,05)
	p	*)**)	*)	*)	
Со+вит Д ₃	M±m Me Pr.[25–75]	1,025±0,042 1,024 0,996–1,034	1,230±0,056 1,229 1,230–1,259	2,274±0,056 2,273 2,255–2,289	изменение по сравнению с вит. Д ₃ .
	p	*)#	*)#	**)#	

При анализе коэффициента Спирмена (Рис. 2) в группе с изолированным введением кобальта было выявлено наличие умеренно отрицательной связи между показателем САД и общего кальция.

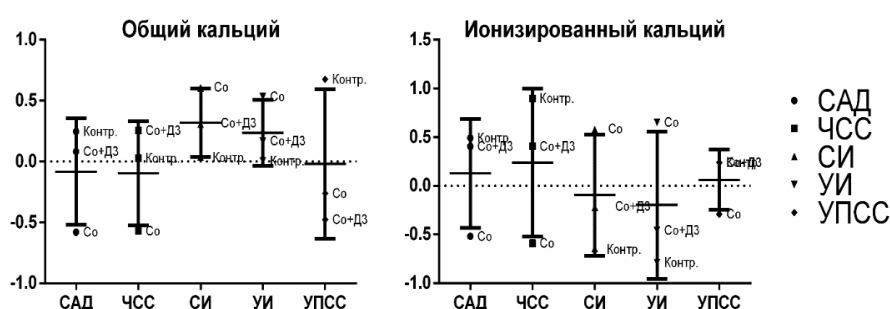


Рисунок 2. Линейная корреляция между параметрами системной гемодинамики и содержанием кальция в плазме крови крыс контрольной и опытной групп. (доза вводимого металла 4 мг/кг)

Примечание: учитывается величина коэффициента Спирмена больше 0,5.

Аналогичную связь также наблюдали между ЧСС 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 кобальта, корреляционные связи

между параметрами гемодинамики и общим кальцием практически везде были слабо выражены, а в некоторых вариантах вообще отсутствовали.

Анализ изменения показателей системной гемодинамики при двух путях поступления токсиканта в дозе 2 мг/кг при изменённом гомеостазисе кальция позволил установить, что комбинированное введение металла и хлорида кальция способствует достоверному повышению УПСС относительно интактного контроля при отсутствии достоверных изменений со стороны УИ и СИ. Вместе с повышением УПСС наблюдались изменения со стороны САД, что проявлялось реализацией артериальной гипертензии гипокинетического типа. Примечателен тот факт, что изолированное введение кобальта и кальция хлорида так же способствует приросту САД, а при комбинированном введении действие усиливается.

В группах, где сочетали введение токсических доз кобальта (4 мг/кг) с введением кальция хлорида, наблюдалась тенденция к снижению уровня САД, однако параметр не доходил до контрольных значений, но был ниже, чем в группах с введением только 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.

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

В условиях гипокальциемии при создании интоксикации хлоридом кобальта было отмечено нарастание САД по сравнению с группой крыс, изолированно получавших кобальт, и достоверное повышение этого же показателя по сравнению с контрольной группой. 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 резкое достоверное падение УИ относительно значений в группе с поступлением только CoCl_2 . Величина ударного индекса при сочетанном введении кобальта и синтетического кальцитонина была выше, чем у животных, получавших кобальт изолированно, однако цифры оставались ниже контрольных значений. СИ менялся аналогичным образом, но выраженность изменений была меньше.

При анализе результатов в группе с изолированным введением кальцитонина было замечено, что сам гормон способен менять параметры гемодинамики, что проявлялось незначительным повышением давления и ЧСС на фоне возрастания УПСС и достоверным падением УИ, и незначительным снижением СИ.

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 при условии избыточного поступления металла способствует накоплению кобальта в органах и тканях.

В условиях гипокальциемии, вызванной кальцитонином, введение хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг вызвало значительный подъём САД по сравнению с контрольной группой животных. Изменению давления способствовало нарастание величины УПСС. 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, УПСС, однако цифры не доходили до контрольных значений. О том, что кобальт повреждающе

действует на миокард, свидетельствуют падение СИ, УИ и ЧСС, однако различий между группами не наблюдалось.

Нужно отметить, что разные способы получения гипокальцемии вызывают разные эффекты. Так, например, паратиреоидэктомия вызывает более выраженный эффект металла на параметры системной гемодинамики.

В условиях изолированного интрагастрального введения хлорида кобальта (4 мг/кг) отмечалось усиление липопероксидации, что достоверно подтверждалось увеличением содержания МДА в эритроцитах и ростом уровня ГП в плазме крови по сравнению со всеми экспериментальными группами. На фоне прироста свободнорадикального окисления наблюдалась активация каталазы и СОД, что являлось ответной защитной реакцией вследствие развившегося оксидативного стресса на фоне интрагастрального введения больших доз кобальта. При изолированном поступлении CoCl_2 в дозировке 2 мг/кг практически не наблюдалось достоверных изменений уровня ПОЛ, за исключением активности каталазы, которая была выше, чем при введении кобальта в дозе 4 мг/кг. Вероятно, это связано с тем, что тяжёлый металл в малых дозах способен стимулировать ферментные системы антиоксидантной защиты.

Эффекты цинка

Влияния хлорида Zn при ежедневном подкожном введении экспериментальным животным в дозе 20 мг/кг, как и при действии кобальта, характеризовались формированием стойкой гипертензивной реакции (Рис.3).

Основным механизмом повышения артериального давления в условиях подкожных инъекций металла явился достоверный рост УПСС. Наряду с изменениями артериального давления имело место резкое падение УИ и, как следствие, достоверное снижение СИ по отношению к группе контрольных животных.

Уменьшение величины СИ на фоне высоких цифр САД и существенно возросшего УПСС свидетельствует о сформировавшемся гипокинетическом типе АГ при парентеральном поступлении ZnCl_2 .

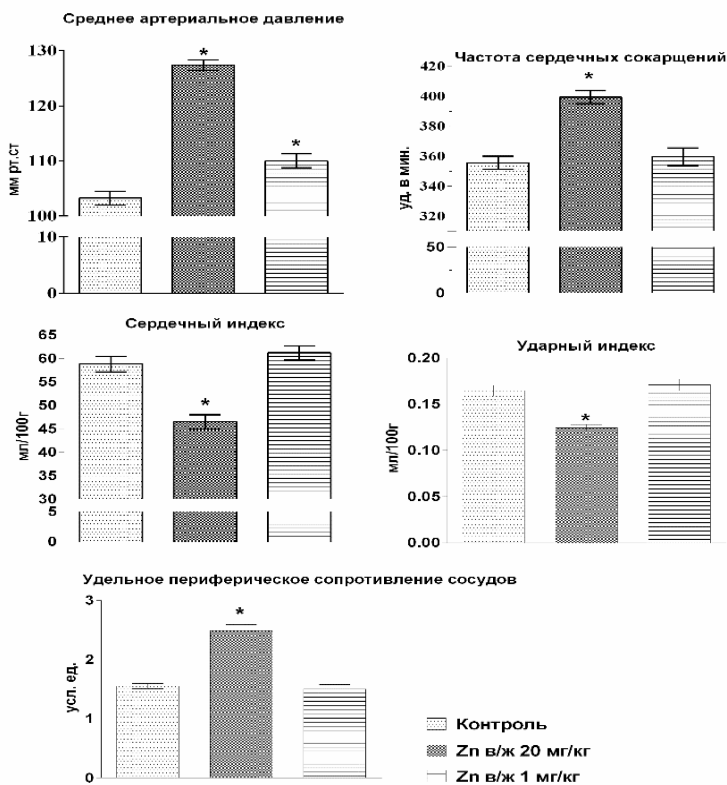


Рисунок 3.
Параметры системной гемодинамики при интрагастральном поступлении хлорида цинка в дозе 20 и 1 мг/кг.

Изучение параметров в группе животных, где подкожно изолированно вводили хлорид цинка в дозе 1 мг/кг, показало, что статистически значимых результатов по сравнению с группой контроля не наблюдалось, лишь имело место незначительное изменение САД и СИ. Кардиотоксическое действие хлорида цинка в дозе 20 мг/кг при его внутрижелудочном поступлении было аналогично эффектам подкожного введения токсиканта.

В соответствии с точкой зрения о том, что повышенная концентрация цинка вызывает усиленную гибель многочисленных типов клеток (Maret W., 2013), в том числе и гибель кардиомиоцитов (Tuncay E., Turan B., 2016), можно предположить, что 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.

При исследовании ткани сердца экспериментальных крыс, в течение 30-ти суток получавших внутрижелудочно хлорид цинка (20 мг/кг), выявлялись признаки дистрофии сократительных кардиомиоцитов. Ядра были уменьшены в размерах, отличались неровными контурами. Наряду с относительно неизменными участками миокарда нередко наблюдались необратимые изменения, представленные очагами некроза/миоцитоллиза кардиомиоцитов и эндотелиоцитов, которые сопровождались развитием межмышечного отека, увеличением объёма соединительной ткани.

Аналогичная картина поражений сердца, но с менее выраженными участками повреждений наблюдалась и в группе, где хлорид цинка вводился в той же дозировке, но подкожно. Морфологическая картина сердца, где хлорид цинка вводился в профилактических дозах (1 мг/кг) характеризовалась отсутствием видимых изменений тканей.

Проведённые исследования показали, что комбинированное введение хлорида цинка и витамина Д₃ способствует смягчению действия тяжёлого металла на параметры системной гемодинамики крыс. Так, гиперкальциемия способствует меньшему приросту САД по отношению к изолированному введению металла, но цифры остаются достоверно выше контрольных значений. Выявлено отсутствие достоверных отличий УПСС в группе с сочетанным подкожным введением металла и витамина Д₃ по сравнению с изолированным введением металла.

Экспериментальная гиперкальциемия способствовала достоверному росту величин УИ и СИ по отношению к подкожному изолированному введению хлорида цинка.

Хлорид цинка в условиях длительного внутрижелудочного введения на фоне гиперкальциемии, вызванной введением препарата «Аквдетрим», оказывал практически однотипное влияние на параметры системной гемодинамики, лишь тахикардия была выражена слабее, чем при введении только соли Zn.

Исследования системной гемодинамики показали, что комбинированное введение хлорида кальция с подкожной инъекцией хлорида цинка в дозе 20 мг/кг вызывает достоверно меньший прирост величин САД по сравнению с изолированным введением цинка (Рис.4), но значения все же оставались высокими по сравнению с контрольной группой животных. Изменению давления в этой группе животных также способствовало резкое нарастание УПСС. В то же время в группе с изолированным введением металла выраженность изменений УПСС была более значительной, чем в группе сочетанного введения металла и хлорида кальция.

Кроме того, изменённый гомеостазис кальция в сочетании с введением металла способствовал меньшему падению величин, характеризующих сердечный выброс – УИ и СИ.

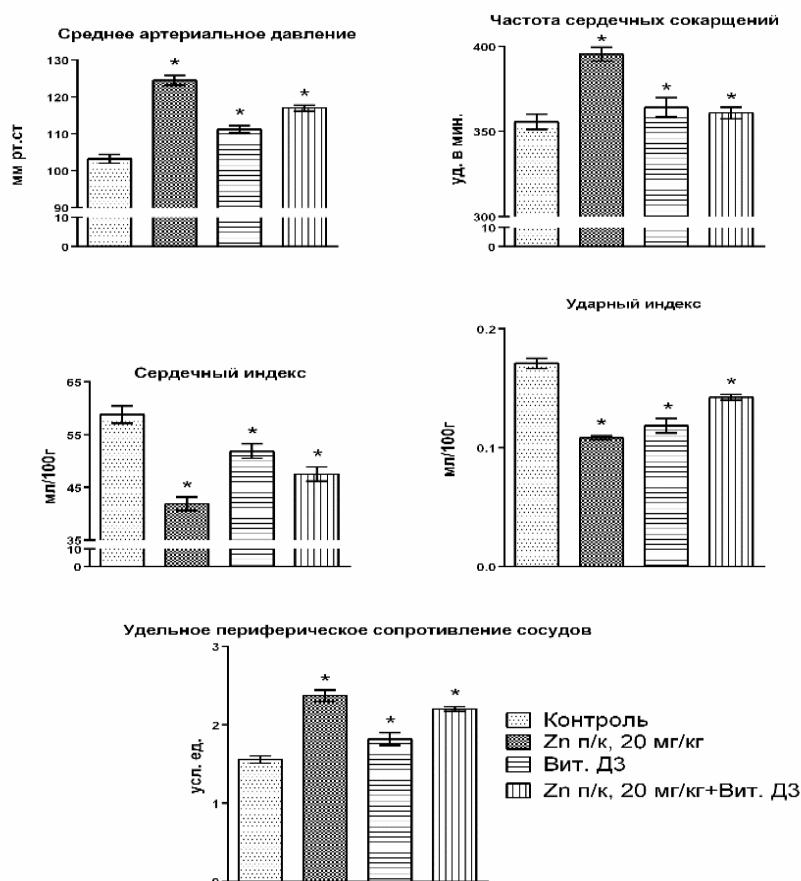


Рисунок 4.
Показатели системной гемодинамики при подкожном введении солей цинка (20 мг/кг) в условиях гиперкальциемии, вызванной введением витамина Д₃.

Степень выраженности изменений показателей системной гемодинамики в условиях гиперкальциемии, вызванной введением хлорида кальция, при внутривенном введении хлорида цинка была меньше.

Таблица 2. 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/л	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
Контроль	M±m Me Pr.[25–75]	0,070±0,015 0,070 0,058–0,082	250,9±8,2 251,1 237,9–263,8	2,220±0,173 2,220 2,198–2,30	
	p	*	*	*	
Zn 1 мг/кг	M±m Me Pr.[25–75]	0,210±0,025 0,211 0,197–0,221	225,4±10,4 223,6 212,9–234,6	2,730±0,126 2,731 2,716–2,741	
	p	*	*	*	
Zn 20 мг/кг	M±m Me Pr.[25–75]	1,235±0,030 1,235 1,219–1,242	196,3±12,8 194,1 179,9–2,01	3,074±0,136 3,072 3,46–3,89	
	p	*)#	*)#	*)#	

Также при тенденции к уменьшению прироста давления начинает несколько снижаться и степень прироста УПСС в группе с сочетанием гиперкальциемии и введения

тяжёлого металла по сравнению с изолированным введением цинка. Экспериментальная гиперкальциемия, вызванная введением хлорида кальция, практически не повлекла достоверных изменений эффектов хлорида цинка по части влияния на параметры, характеризующие сердечный выброс.

Эффекты совместного применения кобальта и малых доз цинка

Внутрижелудочное введение хлорида цинка в дозе 20 мг/кг в условиях длительного поступления в организм животных приводило к увеличению в 17 раз концентрации данного ксенобиотика в трубчатых костях (Табл.2) относительно значений интактного контроля.

Аналогичная, но менее выраженная картина кумуляции наблюдалась и в группе с введением хлорида цинка в дозе 1 мг/кг. Накопление цинка в костях приводило к снижению концентрации кальция в костях и как следствие повышению его общей фракции в крови (Табл. 2).

Изучение параметров в группе животных, где перорально изолированно вводили хлорид цинка в дозе 1 мг/кг, показало, что изменения показателей гемодинамики существенно отличаются от таковых при изолированном введении 20 мг/кг, причём статистически значимых результатов при сравнении с группой контроля не наблюдалось. Имело место лишь незначительное снижение сердечного индекса. (Рис.5)

При анализе результатов исследования в группе, где сочетали введение хлорида кобальта и хлорида цинка (1 мг/кг), наблюдалось достоверно меньшее повышение САД по сравнению с группой, где кобальт вводился изолированно. При этом было замечено отсутствие снижения СИ и существенно меньший сдвиг УИ. 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. (рис. 5)

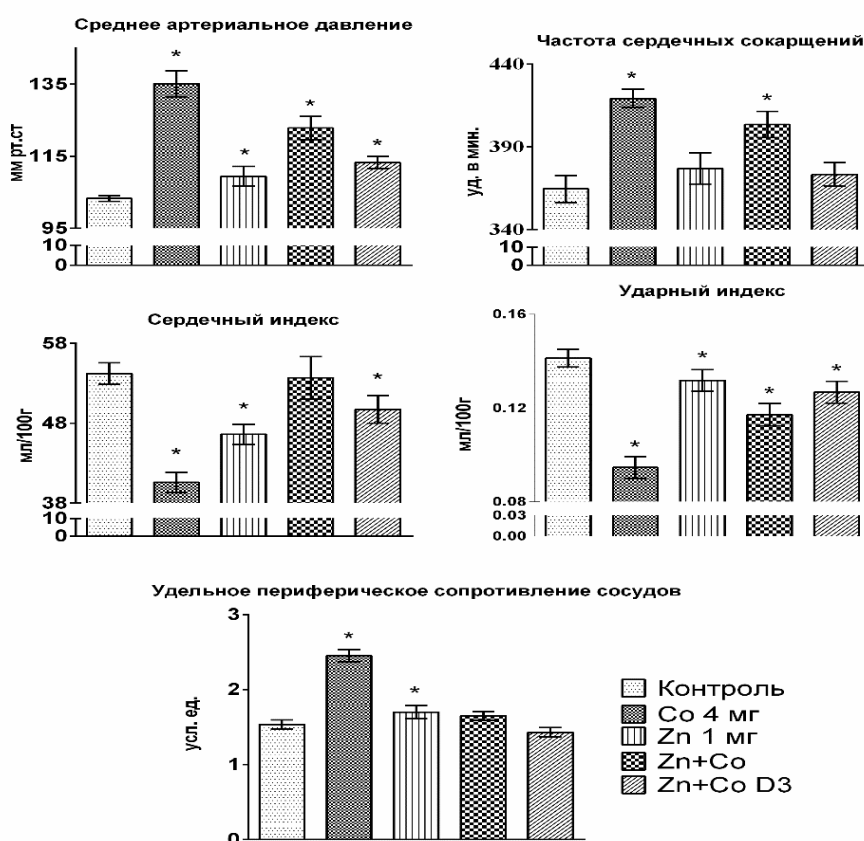


Рисунок 5. Показатели системной гемодинамики при изолированном и сочетанном введении хлорида цинка (1 мг/кг) и кобальта 4 мг/кг на фоне изменённого кальциевого гомеостаза.

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.

При сочетанном введении хлорида кобальта и цинка 1 мг/кг отмечается снижение содержания продуктов перекисидации липидов относительно изолированного введения кобальта, при этом уровень активности ферментов антиоксидантной защиты был также повышен. Можно предположить, что введение малых нетоксических доз цинка усиливает антиоксидантную защиту за счёт, как минимум, трёх косвенных механизмов: включение металлотионеинов, противодействующих окислительному стрессу, регуляции уровня СОД - фермента разрушающего радикал супероксида, защиты от окисления сульфгидрильных групп, вследствие чего процессы ПОЛ ослабляются.

Изучение концентрации продуктов липопероксидации 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. 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. Таким образом, можно предположить, что малые дозы цинка и изменённый кальциевый гомеостаз (гиперкальциемия) в условиях интоксикации кобальтом проявляют свои антиоксидантные свойства, способствуя коррекции формирующихся нарушений процессов ПОЛ.

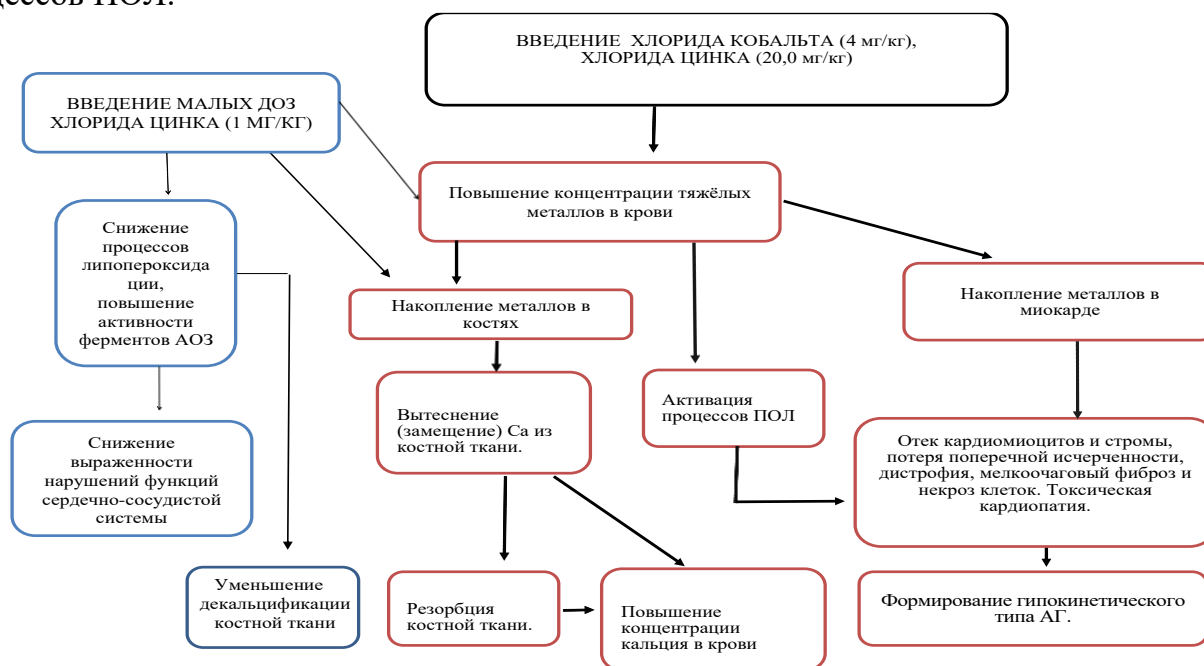


Рисунок 6. Патогенетическая схема развития изменений в организме при введении хлорида кобальта 4 мг/кг и хлорида цинка 20 мг/кг и 1 мг/кг

Интоксикация тяжёлыми металлами приводит к резкому увеличению их концентрации в крови, с потоком которой металлы поступают во все органы-мишени (почки, печень, сердце, кости), где оказывают своё мощное токсическое воздействие, подавляющее прежде всего все энергозависимые процессы в клетках (Рис.6). В создавшихся условиях энергодифицита активируются процессы перекисного окисления липидов мембран клеток, которые усугубляют повреждение клеточных структур. В результате в сердце формируются морфофункциональные изменения кардиомиоцитов, что ведет к развитию токсической кардиопатии, основными проявлениями которой являются снижение насосной функции сердца при формировании выраженной артериальной гипертензии.

Экспериментальное применение малых доз хлорида цинка, как антиоксиданта, способствует реализации эффективной профилактики токсических влияний высоких доз кобальта, а возможно, и других солей тяжёлых металлов, что сопровождается нормализацией морфофункциональных показателей различных органов и систем.

Общие выводы

1. Тридцатидневное ежедневное однократное введение лабораторным животным хлорида кобальта в дозе 2 и 4 мг/кг способствует развитию артериальной гипертензии гипокинетического типа, обусловленной ростом сосудистого сопротивления при снижении насосной функции сердца. Степень выраженности изменений параметров системной гемодинамики зависит от дозы вводимого кобальта и практически не зависит от пути поступления металла в организм.
2. На фоне экспериментальной гиперкальциемии, вызванной введением препарата витамина Д₃, изменения параметров системной гемодинамики при интоксикации хлоридом кобальта 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 значительнее.
4. Месячное введение животным хлорида цинка в дозе 20 мг/кг и хлорида кобальта в дозе 4 мг/кг приводит к пролонгированной гипертензивной реакции 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.

Практические рекомендации

1. Полученные результаты позволяют считать целесообразным проведение экспериментальных исследований влияния малых дозировок цинка на токсические эффекты других тяжёлых металлов – свинца, кадмия, ртути и т.п.
2. При обследовании людей, подвергнутых действию токсических дозировок кобальта, целесообразно определять содержание кальция в крови.
3. Экспериментальные данные о профилактическом влиянии малых доз хлорида цинка при отравлении кобальтом позволяют рекомендовать проведение клинического изучения применения цинка в данных случаях.

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 Д₃, 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. Oganessian 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., Oganessian 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. **Oganessian 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.

Примечания

*обозначены статьи, индексируемые в журналах списка ВАК

** обозначены статьи, которые опубликованы в журналах, индексируемых в наукометрических базах Scopus и RSCI на платформе WoS

Список сокращений и условных обозначений

- АД – артериальное давление;
АОС – антиоксидантная система;
ГП – гидроперекиси;
ДД – диастолическое давление;
МДА – малоновый диальдегид;
ПД – пульсовое давление;
САД – среднее артериальное давление;
СИ – сердечный индекс;
СОД – супероксиддисмутаза;
УИ – ударный индекс;
УПСС – удельное периферическое сосудистое сопротивление;
ЧСС – частота сердечных сокращений