

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.154.56>**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ИНТОКСИКАЦИОННОГО СИНДРОМА ПРИ ЭКСПОЗИЦИИ РАЗЛИЧНЫМИ ДОЗАМИ СУЛЬФАТА КАДМИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Научная статья

Дзугкоев С.Г.^{1,*}, Дзугкоева Ф.С.², Маргиева О.И.³, Беленчиков А.А.⁴, Шанаева И.А.⁵¹ ORCID : 0000-0002-0597-6104;² ORCID : 0000-0002-4208-8157;³ ORCID : 0000-0002-3557-0586;⁴ ORCID : 0000-0002-5918-2887;^{1, 2, 3, 4, 5} Институт биомедицинских исследований - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Владикавказ, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (patbiochem[at]mail.ru)

Аннотация

Изучение механизмов влияния экопатогенных факторов на биологические системы не перестает быть актуальной проблемой. Особое место среди них занимают тяжелые металлы, в частности кадмий, который относится к первому классу токсических веществ. Попадая в организм, кадмий подавляет синтез гема гемоглобина, способствует развитию гипоксии, образованию активных форм кислорода, активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижению продукции оксида азота (NOx). Совокупность метаболических изменений приводит к нарушению функции сосудистого эндотелия, что сопровождается гемодинамическими изменениями в нефроне. Цель — изучение механизмов развития интоксикационного синдрома при экспозиции сульфатом кадмия, исследование активности оксидативных процессов, метаболизма оксида азота, холестерина и функции почек. На крысах линии Wistar моделировали интоксикационный синдром экспозицией сульфатом кадмия в различных дозах в течение двух недель и одного месяца. Исследовали показатели системы ПОЛ — АОС, содержание NOx, функцию почек, активность Na,K-АТФ-азы в почечной ткани, а также мембранного фермента гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и трансаминаз. Выявлено развитие окислительного стресса и снижение активности АОС. Отмечается повышение концентрации малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах, понижение активности супероксиддисмутазы (СОД) и содержания NOx в зависимости от дозы кадмия. Развивается дисфункция эндотелия сосудов, в которой имеет место нарушение обмена холестерина (ХС): повышение ОХС и ХС ЛПНП. Метаболиты ПОЛ нарушают гидрофобность клеточных мембран, о чем свидетельствует повышение активности ГГТП и трансаминаз в плазме крови. Со стороны функции почек отмечается снижение канальцевой реабсорбции натрия и функциональной способности Na,K-АТФ-азы при возрастании МДА в почечной ткани. Токсические проявления сульфата кадмия проявляются изменениями перекисного окисления липидов, метаболизма NO, холестерина в крови и функциональных показателей почечной и печеночной тканей.

Ключевые слова: сульфат кадмия, оксид азота, дисфункция эндотелия, Na,K-АТФ-аза, функция почек.**PHYSIOLOGICAL AND PATHOGENETIC MECHANISMS OF INTOXICATION SYNDROME DEVELOPMENT DURING EXPOSURE TO DIFFERENT DOSES OF CADMIUM SULPHATE IN EXPERIMENT**

Research article

Dzugkoev S.G.^{1,*}, Dzugkoeva F.S.², Margieva O.I.³, Belenchekov A.A.⁴, Shanaeva I.A.⁵¹ ORCID : 0000-0002-0597-6104;² ORCID : 0000-0002-4208-8157;³ ORCID : 0000-0002-3557-0586;⁴ ORCID : 0000-0002-5918-2887;^{1, 2, 3, 4, 5} Institute of Biomedical Research - branch of the Federal State Budgetary Institution of Science of the Federal Scientific Center "Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", Vladikavkaz, Russian Federation

* Corresponding author (patbiochem[at]mail.ru)

Abstract

The study of the mechanisms of ecopathogenic factors influence on biological systems is still an urgent problem. Heavy metals, in particular cadmium, which belongs to the first class of toxic substances, occupy a special place among them. Once in the body, cadmium suppresses heme synthesis of haemoglobin, promotes hypoxia, formation of reactive oxygen species, activation of lipid peroxidation (LPO) and reduction of nitric oxide (NOx) production. The combination of metabolic changes leads to impaired vascular endothelial function, which is accompanied by haemodynamic changes in the nephron. The aim was to study the mechanisms of intoxication syndrome development during cadmium sulphate exposure, to examine the activity of oxidative processes, nitric oxide metabolism, cholesterol and renal function. Wistar rats were modelled intoxication syndrome by exposure to cadmium sulfate in different doses for a fortnight and one month. The indices of LPO system — AOS, NOx content, kidney function, activity of Na,K-ATP-ase in renal tissue, as well as membrane enzyme gamma-glutamyltranspeptidase (GGTP) and transaminases were studied. The development of oxidative stress and decrease of AOS activity were detected. There is an increase in the concentration of malonic dialdehyde (MD) in erythrocytes, a decrease in the

activity of superoxide dismutase (SOD) and NOx content depending on the dose of cadmium. Vascular endothelial dysfunction develops, in which there is a violation of cholesterol (CH) metabolism: increase in TC and LDL-CH. LPO metabolites disrupt the hydrophobicity of cell membranes, as evidenced by an increase in the activity of GGT and transaminases in blood plasma. From the side of renal function there is a decrease in tubule reabsorption of sodium and functional capacity of Na,K-ATPase with increasing MDA in renal tissue. Toxic manifestations of cadmium sulfate are expressed by changes in lipid peroxidation, NO metabolism, cholesterol in blood and functional indices of renal and hepatic tissues.

Keywords: cadmium sulphate, nitric oxide, endothelial dysfunction, Na,K-ATPase, renal function.

Введение

Изучение механизмов негативного влияния экопатогенных факторов, в частности солей тяжелых металлов, на организм, остается актуальной проблемой для отечественных и зарубежных учёных [1]. Это особенно важно для Республики Северная Осетия-Алания, поскольку длительное функционирование горнодобывающей промышленности и металлургического производства вызвали загрязнение окружающей среды солями тяжелых металлов [2]. Данные Роспотребнадзора свидетельствуют о превышении ПДК тяжелых металлов в атмосфере города Владикавказа. Среди них особое место занимают свинец и кадмий, поскольку они относятся к 1-му классу токсических веществ. Соли кадмия обладают эмбриотоксичностью и канцерогенными свойствами, способствуя онкопатологии [3]. Кадмий накапливается в субклеточных структурах: митохондриях, лизосомальной и ядерной фракциях клетки, способствуя изменениям в ультраструктуре [4]. Ионы кадмия взаимодействуют с сульфгидрильными (-SH) группами ферментов, зависимых от глутатиона: глутатионпероксидазы, редуктазы и трансферазы. Связывание SH-групп этих ферментов сопровождается снижением их активности и нарушением процессов метаболизма, направленных на антиоксидательную защиту (АОЗ) клеток внутренних органов. Кадмий, ингибируя синтез δ -аминолевулиновой кислоты гема гемоглобина, вызывает гипоксию, образование активных радикалов кислорода (АРК), способствующие активации процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) [5]. Усиление оксидативных реакций способствует изменению молекулярной структуры фосфолипидов клеточных мембран. Эти нарушения играют, несомненно, важную роль для мембранных рецепторов и ферментов, особенно, Na,K-АТФ-азы и уровня органоспецифических ферментов в плазме крови. В процессе развития интенсивности липопероксидации принимает участие сниженный уровень активности ферментов АОЗ клеток. Дисбаланс в равновесии системы ПОЛ - АОС приводит к уменьшению уровня суммарных метаболитов оксида азота (NOx), являющихся основным вазодилататором. Факторами, способствующими уменьшению содержания NOx, являются дефицит L-аргинина, модификация аминокислоты в асимметричный диметиларгинин (АДМА) и недоступность L-аргинина для эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Вспомогательную роль в этом процессе играет нарушение обмена холестерина (ХС) [7]. В условиях окислительного стресса образующийся АДМА играет роль ингибитора eNOS и снижает содержание NOx. Конкурентную роль в этом процессе играет L-аргинин, являющийся индуктором и субстратом для NOx [8].

Следовательно, на основании литературных данных можно заключить, что совокупность метаболических изменений приводит к развитию дисфункции эндотелия сосудов, нарушению гемодинамики и функционального состояния внутренних органов, в частности почек [9].

Исходя из изложенного выше, целью исследования является изучение механизмов развития интоксикационного синдрома при экспозиции сульфатом кадмия, исследование активности оксидативных процессов, метаболизма оксида азота, холестерина и функции почек.

Методы и принципы исследования

Исследования проведены на крысах-самцах линии Wistar (n=80), массой 200–280г. Все проведенные исследования с участием животных соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям этического Комитета ИБМИ, протокол №6 от 26.12.2018 г.

Для определения минимальной эффективной дозы сульфата кадмия, вызывающей изменения изучаемых показателей, сначала определяли LD50, после чего постепенно снижали дозу. Интоксикацию вызывали подкожным ежедневным введением сульфата кадмия в дозах 0,8 и 1,5 г/кг массы животного, длительностью 2 недели и 1 месяц. Экспериментальные крысы были разделены на 2 группы: 1-ая — контрольная (интактные крысы, n=20), 2-ая — с интоксикацией сульфатом кадмия различными дозами и длительностью (n=60).

Для изучения метаболических изменений определяли интенсивность ПОЛ в эритроцитах, гомогенатах коркового и мозгового слоев почечной ткани, которую оценивали по концентрации вторичного продукта ПОЛ- малонового диальдегида (МДА), определяемого колориметрически с тиобарбитуровой кислотой по методу Asacawa (1980) [10]. О состоянии АОЗ судили по активности супероксиддисмутазы (СОД), которую определяли методом аутоокисления адреналина, каталазы — методом Королюка М.И. (1988) [11] и концентрацию церулоплазмина (метод Равина) [12]. Содержание суммарных метаболитов оксида азота (NOx) изучали по реакции деазотирования с реактивом Грисса [13]. Исследовали показатели электролитовыделительной функции почек и активность фермента Na,K-АТФ-азы в корковом и мозговом веществе почки. Определяли фильтрационный заряд натрия в клубочках почек, используя метод клубочковой фильтрации академиком Ю.В. Наточиним. Величину данного показателя рассчитывали умножением скорости клубочковой фильтрации на концентрацию ионов натрия в плазме крови и выражали в мкмоль/час/100г. Индикатором мембранных повреждений являлся уровень органоспецифических ферментов в плазме крови.

Весь полученный материал обрабатывали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента на ПК по программе Microsoft Excel. Достоверными считали различия между показателями при $p < 0,05$. Рассчитывали коэффициент корреляции по Спирмену.

Основные результаты

На фоне систематической интоксикации сульфатом кадмия различными дозами в течение 2-х недель и 1 месяца выявлены изменения метаболических и функциональных показателей. Кадмий, вызывая нарушение синтеза гема гемоглобина и будучи ионом с переменной валентностью, индуцировал продукцию активных метаболитов кислорода, стимулирующих процесс ПОЛ в клетках крови и внутренних органов. Полученные результаты на фоне дозы 0,8 мг/кг массы свидетельствуют о статистически достоверном возрастании МДА в гемолизате эритроцитов при двух недельной и месячной экспозиции сульфатом кадмия. Показано увеличение концентрации альдегида малоновой кислоты (МДА) в корковом и мозговом слоях почек. При систематической интоксикации сульфатом кадмия в дозе 1,5 мг/кг массы тела выявлены более высокие уровни концентрации МДА в эритроцитах, корковом и мозговом веществе почек, что соответствует количественным показателям: 32,68%, 146,03%, 99,26%. Исходя из полученных результатов, следует отметить дозозависимость проявлений активности ПОЛ по данным уровня МДА в крови и почечной ткани (см. табл.1).

Анализ данных, ответственных за проявление оксидативного стресса, демонстрирует участие активности ферментов АОС. Полученные нами данные продемонстрировали пониженный уровень активности СОД и компенсаторное возрастание содержания каталазы и церулоплазмينا. Данные функциональной способности СОД на фоне систематической интоксикации соединением кадмия в различных дозах показали прогрессирующее снижение уровня активности фермента в зависимости от дозы вещества на 47,25% – 99,26%. Одновременно следует отметить повышение уровня каталазы и ЦП в соответствии с повышением дозировки сульфата кадмия (см. табл. 1). Следовательно, результатами исследования выявлена характерная дозозависимость и для активности ферментов АОС.

Таблица 1 - Биохимические показатели плазмы крови в условиях интоксикации, вызванной различными дозировками сульфата кадмия в эксперименте

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.154.56.1>

Показатели	Контроль	CdSO ₄ - 0,8 мг/кг		CdSO ₄ - 1,5 мг/кг	
		2 недели	1 месяц	2 недели	1 месяц
МДА эритроциты, нмоль/мл	4,54±0,16	4,98±0,14 ¹	5,15±0,15 ²²²	5,4±0,13 ^{3333 5}	6,05±0,16 ^{4444 6666}
МДА корк. слой, нмоль/мг белка	1,26±0,06	2,35±0,08 ¹¹¹¹	2,6±0,07 ²²²²	2,93±0,08 ^{3333 5555}	3,1±0,08 ^{4444 6666}
МДА мозг. слой, нмоль/мг белка	2,73±0,11	3,8±0,11 ¹¹¹¹	4,02±0,19 ²²²²	5,07±0,22 ^{3333 5555}	5,44±0,24 ^{4444 6666}
СОД, усл.ед.	2,38±0,25	1,73±0,07 ¹¹	1,65±0,04 ²²²	1,71±0,001 ^{333 -}	1,51±0,03 ^{444 666}
Каталаза, мкат/л	225,56±29,09	308,04±17,83 ¹	375,17±20,44 ²²²	464,71±22,61 ^{3 333 5555}	498,9±20,58 ^{444 4 6666}
ЦП, мг/л	342,51±10,84	350,11±5,11 ^{1111 1}	368,91±16,61 ⁻	378,62±3,352 ^{3 33 5555}	398,82±3,032 ^{4 444 -}
NOx, мкмоль	50,93±1,91	38,14±1,28 ¹¹¹¹	32,34±1,32 ²²²²	29,34±1,32 ^{3333 5555}	27,08±0,63 ^{4444 666}
ОХС, ммоль/л	1,92±0,04	3,69±0,19 ¹¹¹¹	4,022±0,12 ²²²	4,09±0,04 ^{3333 5}	4,41±0,03 ^{4444 666}
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,165±0,016	2,85±0,059 ¹¹¹¹	3,077±0,038 ^{222 2}	3,31±0,05 ^{3333 5555}	3,51±0,03 ^{4444 6666}
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,691±0,005	0,61±0,015 ¹¹¹¹	0,58±0,012 ²²²²	0,52±0,015 ^{3333 5555}	0,491±0,032 ^{444 4 666}

Примечание: M±m; МДА – малоновый диальдегид, СОД – супероксиддисмутаза, ЦП – церулоплазмин, NOx – суммарные метаболиты оксида азота, ОХС – общий холестерин, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ¹¹¹¹) — p<0,001; ¹¹¹) — p<0,01; ¹¹) — p<0,02; ¹) — p<0,05 - достоверность данных при интоксикации дозой 0,8 мг/кг 2 недели относительно контроля; ²²²²) — p<0,001; ²²²) — p<0,01; ²²) — p<0,02; ²) — p<0,05 - достоверность данных при интоксикации дозой 0,8 мг/кг 1 месяц относительно контроля; ³³³³) — p<0,001; ³³³) — p<0,01; ³³) — p<0,02; ³) — p<0,05 - достоверность данных при интоксикации дозой 1,5 мг/кг 2 недели относительно контроля; ⁴⁴⁴⁴) — p<0,001; ⁴⁴⁴) — p<0,01; ³³) — p<0,02; ⁴) — p<0,05 - достоверность данных при интоксикации дозой 1,5 мг/кг относительно контроля 1 месяц; ⁵⁵⁵⁵) — p<0,001; ⁵⁵⁵) — p<0,01; ⁵⁵) — p<0,02; ⁵) — p<0,05 - достоверность данных при интоксикации дозой 1,5 мг/кг относительно данных при дозе 0,8 мг/кг 2

недели; ⁶⁶⁶⁶) — $p < 0,001$; ⁶⁶⁶) — $p < 0,01$; ⁶⁶) — $p < 0,02$; ⁶) — $p < 0,05$ - достоверность данных при интоксикации дозой 1,5 мг/кг относительно данных при дозе 0,8 мг/кг 1 месяца

В условиях окислительного стресса на фоне интоксикационного синдрома происходит уменьшение концентрации NOx в плазме крови. Причинами сниженной продукции NO являются следующие факторы: неадекватное количество субстрата L-аргинина вследствие его окислительной модификации и образования АДМА, являющегося ингибитором фермента eNOS. Одной из причин сниженного уровня NOx является его блокирование супероксид анион-радикалом. При этом образующийся пероксинитрит оказывает повреждающее действие на сосудистый эндотелий, что приводит к нарушению его функции. Таким образом, активация оксидативных процессов и возрастание концентрации МДА в эритроцитах, клетках почечной ткани сопровождается более значительным снижением содержания NOx. Исходя из наших данных, ранее полученных, было установлено снижение экспрессии eNOS и соответственно продукции NOx [14]. Корреляционный анализ между МДА и NOx демонстрирует отрицательную сильную связь ($r = -0,69$, $p < 0,001$).

Свою вспомогательную роль в ограничении биодоступности аминокислоты к NO-синтазе выполняет нарушение в метаболизме ХС. В соответствии с полученными данными имеет место возрастание в плазме крови уровня общего ХС, ХС ЛПНП и понижение ХС ЛПВП (табл.1), выполняющих роль ограничения доступности L-аргинина к eNOS вследствие преатерогенных изменений в эндотелии сосудов.

Следовательно, дефицит NOx вызывает изменения кровотока в нефроне, что способствует нарушению электролитовыделительной функции почек при интоксикационном синдроме. Одновременно произошло повышение активности гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ) в плазме крови, что свидетельствует о повышенной проницаемости клеточных мембран органов. Изучение взаимосвязи между показателями МДА и активностью Na,K-АТФ-азы в корковом и мозговом веществе почек на фоне дозы 1,5 мг/кг массы тела животного показало наличие отрицательной корреляционной связи ($r = -0,688$, $p < 0,001$; $r = -0,769$, $p < 0,001$). При интоксикации соединением кадмия в дозе 1,5 мг/кг массы в корковом и мозговом веществе почек в течение двух недель и месяца отмечается отрицательная корреляционная связь ($r = -0,702$, $p < 0,001$; $r = -0,725$, $p < 0,001$). Данные активности функции Na,K-АТФ-азы в зависимости от дозы демонстрируют снижение ее уровня в корковом и мозговом веществе почек на 29,32-39,88% и 27,66-39,3% соответственно. Это сопровождалось повышением натрийуретической функции почек. Одновременно показано уменьшение выраженности канальцевой реабсорбции иона ($R_{Na\%}$) при снижении фильтрационного заряда катиона ($\Phi_{Z_{Na}}$) в клубочках почек (см. табл.2).

Таблица 2 - Данные электролитовыделительной функции почек и уровня органоспецифических ферментов в плазме крови при интоксикационном синдроме

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.154.56.2>

Показатели	Контроль	Интоксикация сульфатом кадмия	
		0,8 мг/кг веса	1,5 мг/кг веса
$\Phi_{Z_{Na}}$, мкмоль/час/100г	1658±52	1465±50 ¹¹¹	1402±32 ²²²² -
E_{Na} , мкмоль/ч/100г	9,38±0,26	11,02±0,44 ¹¹¹	14,88±0,51 ^{2222 3333}
Реабсорбция натрия, R_{Na} %	99,5±0,1	99,3±0,1 ¹	98,8±0,04 ^{2222 3333}
Na,K-АТФ-аза, мкмоль/Рн/мгбелка/ч. корковый слой	3,0±0,33	2,17±0,21 ¹	1,82±0,16 ²²² -
Na,K-АТФ-аза, мкмоль/Рн/мгбелка/ч. мозговой слой	6,72±0,35	4,75±0,22 ¹¹¹¹	4,4±0,23 ²²²² -
ГГТП, нмоль/с*л	541±6,1	745±8 ¹¹¹¹	947±8 ^{2222 3333}
АлАТ, нмоль/с*л	1,20±0,08	1,56±0,07 ¹¹¹	1,77±0,10 ²²²² -
АсАТ, нмоль/с*л	1,09±0,07	1,75±0,11 ¹¹¹¹	1,83±0,05 ²²²² -

Примечание: $M \pm t$; $\Phi_{Z_{Na}}$ - фильтрационный заряд натрия, E_{Na} - экскреция натрия, R_{Na} - реабсорбция натрия, ГГТП - гамма-глутамилтранспептидаза, АлАТ - аланинаминотрансфераза, АсАТ - аспаратаминотрансфераза; Fz_{Na} - sodium filtration charge, E_{Na} - sodium excretion, R_{Na} - sodium reabsorption, GGT - gamma-glutamyl transpeptidase, ALT - alanine aminotransferase, AST - aspartate aminotransferase; ¹¹¹¹) — $p < 0,001$; ¹¹¹) — $p < 0,01$; ¹¹) — $p < 0,02$; ¹) — $p < 0,05$ - достоверность данных при интоксикации дозой 0,8 мг/кг относительно контроля; ²²²²) — $p < 0,001$; ²²²) — $p < 0,01$; ²²) — $p < 0,02$; ²) — $p < 0,05$ - достоверность данных при интоксикации дозой 1,5 мг/кг относительно контроля; ³³³³) — $p < 0,001$; ³³³) — $p < 0,01$; ³³) — $p < 0,02$; ³) — $p < 0,05$ - достоверность данных при интоксикации дозой 1,5 мг/кг относительно данных при дозе 0,8 мг/кг

Обсуждение

Изучение механизмов негативного влияния экотоксикантов на организм человека является актуальной проблемой для медико-биологической науки. Среди ксенобиотиков особое место занимают тяжелые металлы и их соединения, содержание которых в экосистеме, по данным Роспотребнадзора, в регионе и в России зачастую превышает уровень ПДК [1], [2]. В этой группе ксенобиотиков кадмий занимает особое место, поскольку относится к 1 группе токсических веществ [3]. Анализируя данные литературы об эффектах его действия, следует отметить следующие факторы риска: стойкость, способность к накоплению в биосфере и высокий уровень кумуляции в сосудистой системе, аорте и субклеточных фракциях клеток жизненно важных органов: почек и печени [4], [9]. Кадмий блокирует сульфгидрильные, карбоксильные и аминогруппы, снижает активность ферментов антиокислительной защиты клеток, вызывает ряд нарушений метаболических процессов. Ингибирует активность фермента дельта-аминолевулинатсинтетазы, а также интенсивность последующих реакций до образования порфириногена ПБГ-IX и феррохелатазы (гем синтетазы) [4], [5]. Подавляя синтез гема гемоглобина, кадмий способствует образованию АФК и активации свободнорадикального окисления (СРО). В соответствии с данными литературы исследования посвящены изучению показателей окислительно-восстановительных процессов, содержания суммарных метаболитов NO_x и ХС, а также функциональных показателей почек и печени в условиях интоксикации сульфатом кадмия.

Полученные данные показали активацию ПОЛ по данным повышения вторичного продукта ПОЛ – МДА в гемолизате эритроцитов, в клетках коркового и мозгового вещества почек на фоне экспозиции сульфата кадмия различными дозами (0,8 мг/кг и 1,5 мг/кг массы тела). Активность липопероксидации характеризуется дозозависимостью, что подтверждается возрастанием уровня МДА в этих тканях соответственно на 32,68%, 146,03% и 99,26%. Развитию окислительного стресса способствовало также нарушение активности ферментативной составляющей АОС. Полученные данные свидетельствуют о снижении активности СОД в эритроцитах и повышении уровней каталазы и ЦП в плазме крови. Фермент каталаза является функционально более востребованным, так как пероксид образуется во многих химических реакциях. Более того, молекула данного фермента содержит четыре гема, защищающих его от процесса переокисления [15].

Развивающийся дисбаланс в АОС является проявлением компенсаторной реакции в условиях интоксикационного синдрома. Окислительный стресс сопровождается уменьшением концентрации NO_x в плазме крови у экспериментальных крыс. Основываясь на ранее полученных экспериментальных данных и сведениях литературы, следует отметить, что причиной недостатка L-аргинина — субстрата NO_x является его превращение в модифицированное производное — ADMA, как ингибитора экспрессии eNOS и снижение биодоступности аминокислоты для данного фермента. В нарушении транспорта аминокислоты к данному ферменту для образования NO_x играет роль повышение уровней ОХС, ХС ЛПНП и снижение ХС ЛПВП при интоксикации кадмием в нашем исследовании. Более того, в соответствии с данными литературы и полученными результатами окислительно-модифицированные ЛПНП являются факторами риска атерогенных изменений в эндотелии сосудов, играющих роль в снижении доступности L-аргинина для eNOS.

Совокупность метаболических изменений — активация процесса ПОЛ, дефицит NO_x, нарушение обмена ХС — могут быть патогенетическими звеньями нарушений микроциркуляторной гемодинамики в нефроне и функции почек. Это подтверждается и данными литературы, что МДА-модифицированные ЛПНП эффективно захватываются и накапливаются в липидных вакуолях клеток стенки сосудов, образуя «пенистые клетки» [16], [17]. Метаболические изменения сопровождаются изменением функциональных показателей почек. Результаты проведенного исследования показали снижение канальцевой реабсорбции натрия R_{Na%} и активности Na-транспортирующего фермента Na-K-АТФ-азы в корковом и мозговом веществе почек и повышение экскреции натрия с мочой. Одновременно отмечается повышение в плазме крови активности органоспецифических ферментов: ГГТП, АлАТ и АсАТ, что согласуется и со сведениями литературы [9]. Данные свидетельствуют об отрицательной корреляционной взаимосвязи между уровнем МДА и активностью Na-транспортирующего фермента в корковом и мозговом веществе почек при интоксикации сульфатом кадмия, вызванной дозой 1,5 мг/кг массы соответственно ($r = -0,688, p < 0,001$; $r = -0,769, p < 0,001$), а также о характере изменений от длительности интоксикации – 2 недели, месяц ($r = -0,702, p < 0,001$; $r = -0,725, p < 0,001$). Полученные результаты подтверждают участие окислительного стресса, нарушения активности Na-K-АТФазы в снижении канальцевого транспорта натрия - R_{Na%} на фоне снижения уровня фильтрационного заряда иона натрия.

Заключение

На фоне интоксикации сульфатом кадмия в различных дозах и длительности экспозиции веществом установлена активация процесса ПОЛ, повышение содержания МДА в эритроцитах и гомогенатах коркового и мозгового вещества почек. Отмечается дисбаланс в АОС: снижение активности СОД и компенсаторное увеличение уровня каталазы и ЦП. АМК и ПОЛ способствуют снижению NO_x, развитию дисфункции эндотелия сосудов. Свою роль в нарушении функции эндотелия сосудов внесло повышение уровня общего ХС и холестерина атерогенных липопротеидов (ХС ЛПНП) в плазме крови. Метаболиты ПОЛ повреждают мембраны клеток, в частности, почечной ткани и печени, и вызывают снижение активности Na,K-АТФ-азы в гомогенных корковом и мозговом веществе, а также повышение активности ГГТП, АлАТ, АсАТ в плазме крови на фоне интоксикационного синдрома.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Бабенко О.Ю. Исследование негативного воздействия на состояние окружающей среды в Российской Федерации / О.Ю. Бабенко // Сервис в России и за рубежом. — 2015. — № 2 (58). — С. 4–14.
2. Вертинский А.П. Проблемы загрязнения окружающей природной среды Российской Федерации тяжелыми металлами / А.П. Вертинский // Инновации и инвестиции. — 2020. — № 1. — С. 232–237.
3. Крайнов П.Е. Влияние соединений кадмия на организм человека / П.Е. Крайнов // Современные наукоемкие технологии. — 2014. — № 5 (2). — С. 102–103.
4. Sun J. Cadmium promotes nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting intercellular mitochondrial transfer / J. Sun, Y. Chen, T. Wang [et al.] // Cell Mol Biol Lett. — 2023. — №28. — P. 87. — DOI: 10.1186/s11658-023-00498-x.
5. Будкевич Р.О. Закономерности влияния тяжелых металлов на перекисное окисление в липидной модельной системе / Р.О. Будкевич, Е.Л. Демченков, Е.В. Будкевич // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 11 (7). — С. 1352–1356.
6. Соловьева А.Г. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления / А.Г. Соловьева, В.Л. Кузнецова, С.П. Перетягин [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. — 2016. — № 1 (53). — С. 228–233.
7. Дерягина В.П. Роль оксида азота и эндотелиальной NO-синтазы в канцерогенезе / В.П. Дерягина, Н.И. Рыжова, Л.А. Савлущинская [и др.] // Успехи молекулярной онкологии. — 2021. — № 2. — С. 29–39.
8. Janaszak-Jasiecka A. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets / A. Janaszak-Jasiecka, A. Płoska, J.M. Wierońska // Cell Mol Biol Lett. — 2023. — № 28. — P. 21. — DOI: 10.1186/s11658-023-00423-2.
9. Смолянкин Д.А. Исследование воздействия хлорида кадмия на некоторые маркерные ферменты печени экспериментальных животных / Д.А. Смолянкин, Я.В. Валова, Д.О. Каримов [и др.] // Juvenis scientia. — 2023. — №9 (6). — С. 30–41. — DOI: 10.32415/jsientia_2023_9_6_30-41. — EDN: YCWFLU.
10. Asakawa T. Coloring conditions of thiobarbituric acid test, for detecting lipid hydroperoxides / T. Asakawa, S. Matsushita // Lipids. — 1980. — № 15. — P. 137–140.
11. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, И.Г. Иванова // Лабораторное дело. — 1988. — № 1. — С. 16–19.
12. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / В.С. Камышников. — 2003. — Т. 2. — С. 71–77.
13. Метельская В.А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови человека / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова // Клиническая лабораторная диагностика. — 2005. — № 6. — С. 15–18.
14. Дзугкоев С.Г. Анализ механизмов нарушения функциональных показателей внутренних органов при сатурнизме в эксперименте у крыс / С.Г. Дзугкоев, Ф.С. Дзугкоева, О.И. Маргиева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2022. — № 173 (2). — С. 177.
15. Безручко Н.В. Каталаза биологических сред организма человека и ее клинико-биохимическое значение в оценке эндотоксикоза / Н.В. Безручко, Г.К. Рубцов, Н.Б. Ганяева [и др.] // Вестник ТГПУ. — 2012. — № 7 (122). — С. 94–98.
16. Ланкин В.З. Модификация липопротеидов низкой плотности низкомолекулярными карбонильными продуктами свободнорадикального окисления липидов и углеводов играет ключевую роль в атеросклеротическом повреждении стенки сосудов и дисфункции эндотелия / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, В.Я. Косач [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. — 2023. — № 3. — С. 14–24. — DOI: 10.29413/ABS.2023-8.3.2po.
17. Lankin V.Z. Expression of LOX-1 and NADPH oxidase in endothelial cells by dicarbonyl-modified LDL / V.Z. Lankin, M.G. Sharapov, R.G. Goncharov [et al.] // Biochemistry (Mosc). — 2023. — № 88 (12). — P. 2125–2136. — DOI: 10.1134/S0006297923120143.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Babenko O.Yu. Issledovanie negativnogo vozdejstviya na sostojanie okruzhajushhej sredy v Rossijskoj Federacii [Study of the negative impact on the environment in the Russian Federation] / O.Yu. Babenko // Servis v Rossii i za rubezhom [Service in Russia and Abroad]. — 2015. — № 2 (58). — P. 4–14. [in Russian]
2. Vertinskij A.P. Problemy zagrjaznenija okruzhajushhej prirodnoj sredy Rossijskoj Federacii tzhzhelymi metallami [Problems of pollution of the natural environment of the Russian Federation with heavy metals] / A.P. Vertinskij // Innovacii i investicii [Innovations and Investments]. — 2020. — № 1. — P. 232–237. [in Russian]
3. Krajnov P.E. Vlijanie soedinenij kadmija na organizm cheloveka [The effect of cadmium compounds on the human body] / P.E. Krajnov // Sovremennye naukoemkie tehnologii [Modern science-intensive technologies]. — 2014. — № 5 (2). — P. 102–103. [in Russian]

4. Sun J. Cadmium promotes nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting intercellular mitochondrial transfer / J. Sun, Y. Chen, T. Wang [et al.] // *Cell Mol Biol Lett.* — 2023. — №28. — P. 87. — DOI: 10.1186/s11658-023-00498-x.
5. Budkevich R.O. Zakonomernosti vlijanija tjazhelyh metallov na perekisnoe okislenie v lipidnoj model'noj sisteme [Patterns of influence of heavy metals on lipid peroxidation in a lipid model system] / R.O. Budkevich, E.L. Demchenkov, E.V. Budkevich // *Fundamental'nye issledovanija [Fundamental research]*. — 2013. — № 11 (7). — P. 1352–1356. [in Russian]
6. Solovieva A.G. Rol' oksida azota v processah svobodnoradikal'nogo okislenija [The role of nitric oxide in free radical oxidation processes] / A.G. Solovieva, V.L. Kuznecova, S.P. Peretjagin [et al.] // *Vestnik rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]*. — 2016. — № 1 (53). — P. 228–233. [in Russian]
7. Deryagina V.P. Rol' oksida azota i jendotelial'noj NO-sintazy v kancerogeneze [The role of nitric oxide and endothelial NO synthase in carcinogenesis] / V.P. Deryagina, N.I. Ryzhova, L.A. Savluchinskaja [et al.] // *Uspehi molekularnoj onkologii [Advances in Molecular Oncology]*. — 2021. — № 2. — P. 29–39. [in Russian]
8. Janaszak-Jasiecka A. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets / A. Janaszak-Jasiecka, A. Płoska, J.M. Wierońska // *Cell Mol Biol Lett.* — 2023. — № 28. — P. 21. — DOI: 10.1186/s11658-023-00423-2.
9. Smoljankin D.A. Issledovanie vozdejstvija hlorida kadmija na nekotorye markernye fermenty pecheni jeksperimental'nyh zhivotnyh [Study of the effect of cadmium chloride on some marker enzymes of the liver of experimental animals] / D.A. Smoljankin, Ja.V. Valova, D.O. Karimov [et al.] // *Juvenis scientia.* — 2023. — № 9 (6). — P. 30–41. — DOI: 10.32415/jscentia_2023_9_6_30-41. — EDN: YCWFLU. [in Russian]
10. Asakawa T. Coloring conditions of thiobarbituric acid test, for detecting lipid hydroperoxides / T. Asakawa, S. Matsushita // *Lipids.* — 1980. — № 15. — P. 137–140.
11. Koroljuk M.A. Metod opredelenija aktivnosti katalazy [Method for determining catalase activity] / M.A. Koroljuk, I.G. Ivanova // *Laboratornoe delo [Laboratory work]*. — 1988. — № 1. — P. 16–19. [in Russian]
12. Kamyshnikov V.S. Kliniko-biohimicheskaja laboratornaja diagnostika [Clinical and biochemical laboratory diagnostics] / V.S. Kamyshnikov. — 2003. — Vol. 2. — P. 71–77. [in Russian]
13. Metel'skaja V.A. Skrining-metod opredelenija urovnja metabolitov oksida azota v syvorotke krovi cheloveka [Screening is a method for determining the level of nitric oxide metabolites in human blood serum] / V.A. Metel'skaja, N.G. Gumanova // *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]*. — 2005. — № 6. — P. 15–18. [in Russian]
14. Dzugkoev S.G. Analiz mehanizmov narushenija funkcional'nyh pokazatelej vnutrennih organov pri saturnizme v jeksperimente u krysa [Analysis of the mechanisms of impairment of functional indices of internal organs during saturnism in an experiment in rats] / S.G. Dzugkoev, F.S. Dzugkoeva, O.I. Margieva [et al.] // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*. — 2022. — № 173 (2). — P. 177. [in Russian]
15. Bezruchko N.V. Katalaza biologicheskikh sred organizma cheloveka i ee kliniko-biohimicheskoe znachenie v ocenke jendotoksikoza [Catalase of biological environments of the human body and its clinical and biochemical significance in the assessment of endotoxemia] / N.V. Bezruchko, G.K. Rubcov, N.B. Ganjaeva [et al.] // *Vestnik TGPU [Bulletin of TSPU]*. — 2012. — № 7 (122). — P. 94–98. [in Russian]
16. Lankin V.Z. Modifikacija lipoproteidov nizkoj plotnosti nizkomolekuljarnymi karbonil'nymi produktami svobodnoradikal'nogo okislenija lipidov i uglevodov igraet ključevuju rol' v aterosklerotičeskom povrezhdenii stenki sosudov i disfunkcii jendotelija [Modification of low-density lipoproteins by low-molecular carbonyl products of free radical oxidation of lipids and carbohydrates plays a key role in atherosclerotic vascular wall damage and endothelial dysfunction] / V.Z. Lankin, A.K. Tihaze, V.Ja. Kosach [et al.] // *Acta Biomedica Scientifica.* — 2023. — № 3. — P. 14–24. — DOI: 10.29413/ABS.2023-8.3.2po. [in Russian]
17. Lankin V.Z. Expression of LOX-1 and NADPH oxidase in endotheliocytes by dicarbonyl-modified LDL / V.Z. Lankin, M.G. Sharapov, R.G. Goncharov [et al.] // *Biochemistry (Mosc).* — 2023. — № 88 (12). — P. 2125–2136. — DOI: 10.1134/S0006297923120143.