

ВЛИЯНИЕ КАДМИЯ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ОРГАНИЗМЕ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОТИРЕОЗА

Гулиева С.В.¹, Гараев Г.Ш.², Халилов В.Г.³, Раджабова Ф.О.⁴

Email: Guliyeva659@scientifictext.ru

¹Гулиева Севда Вагиф кызы - кандидат биологических наук, доцент, заведующий отделом, отдел биохимии,

Научно-исследовательский центр,
Азербайджанский медицинский университет;

²Гараев Галиб Шалон оглу - заслуженный деятель Азербайджана, академик медико-технических наук, доктор медицинских наук, профессор;

³Халилов Видади Гейдар оглу - кандидат биологических наук, доцент, заведующий отделом, отдел морфологии и гистологии;

⁴Раджабова Фатма Орудж кызы - кандидат биологических наук, доцент, Научно-исследовательский центр,

Азербайджанский медицинский университет,
г. Баку, Азербайджанская Республика

Аннотация: в работе приведены результаты биохимических показателей печени, состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) при сочетанном влиянии гипотиреоза и кадмиевой интоксикации. Все экспериментальные исследования проведены в соответствии с этическими требованиями к работе с лабораторными животными. Установлено, что кадмиевая интоксикация изменяет состояние ПОЛ, увеличивает содержание токсических продуктов и нарушает регуляторную функцию ферментов печени при сочетанном действии гипотиреоза и солей тяжелого металла.

Ключевые слова: гипотиреоз, кадмиевая интоксикация, перекисное окисление липидов, токсические продукты.

THE EFFECT OF CADMIUM ON BIOCHEMICAL PROCESSES IN THE BODY UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM

Guliyeva S.V.¹, Garayev G.Sh.², Halilov V.H.³, Radjabova F.O.⁴

¹Guliyeva Sevda Vaqif - PhD in Biological Sc., Associate Professor, Department Head, DEPARTMENT OF BIOCHEMIST, RESEARCH CENTER;

²Garayev Galib Shalon - Honorable Worker of Azerbaijan, Academician of Medical and Technical Sc., Doctor of Medicine, Professor;

³Khalilov Vidai Heydar – PhD in Biological Sc., Associate Professor, Department Head, DEPARTMENT OF MORPHOLOGY AND HISTOLOGY;

⁴Radjabova Fatma Orudj – PhD in Biological Sc., Associate Professor, RESEARCH CENTER, AZERBAIJAN MEDICAL UNIVERSITY, BAKU, AZERBAIJAN REPUBLIC

Abstract: the work presents the results of biochemical parameters of the liver, lipid peroxidation state (POL) and antioxidant protection (AOP) with the combined effect of hypothyroidism and cadmium intoxication. All experimental studies conducted in accordance with the ethical requirements for working with laboratory animals. It has been established that cadmium intoxication changes the state of POL, increases the content of toxic products and disrupts the regulatory function of liver enzymes with the combined action of hypothyroidism and heavy metal salts.

Keywords: hypothyroidism, cadmium intoxication, lipid peroxidation, toxic products.

УДК 61616 – 01/-099

Кадмий (Cd) является одним из самых мощных и опасных загрязнителей природной атмосферы. Проникая через легкие и желудочно-кишечный тракт, эти токсические металлы можно определить в кровеносном русле. Даже при низкой концентрации этого металла они оказывают отравляющее действие, что связано с высоким биологическим адсорбированием кадмия.

В результате короткого контакта с высокими концентрациями Cd в воздушной среде происходят нарушения легочной и печеночной функций.

Изменения Cd может вызвать злокачественные опухоли. Органами мишенями этих тяжелых металлов являются печень, почки, костный мозг. Остальные соединения Cd находятся в поджелудочной железе, селезенке, в костном мозге и др. тканях [1, 2, 4].

Кадмий способен проникать во все органы и ткани, тем самым стимулировать обменные процессы в печени. Существуют сведения о его повреждающем действии на эндокринную, репродуктивную системы, на печеночную функцию, на состояние ПОЛ и АОЗ [3, 5, 6]. Однако, эти сведения недостаточны изучены на фоне изменения эндокринного статуса.

Наши исследования направлены на изучение воздействия солей кадмия на фоне гипотиреоза на биохимический статус.

Цель исследования: Выяснить уровень биохимических показателей крови при воздействии кадмиевой интоксикации на фоне гипотиреоза в эксперименте на животных.

Материалы и методы.

Объектом исследования являлись белые беспородные крысы – самцы массой 180-200 гр. Эксперименты проводились на базе НИЦ АМУ.

Животные были подразделены на группы: 1-я контрольная; 2-я – крысы, получавшие путем перорального введения 0,5% р-р CdCl₂ (мг/кг) (через 1 нед.); 3-я – крысы, получавшие р-р CdCl₂ (через 14 дней), 4-я – крысы, получавшие р-р CdCl₂ (через 21 день), 5-я- крысы, получавшие р-р CdCl₂ на фоне модели гипотиреоза через 1 нед., 6-я - крысы, получавшие р-р CdCl₂ на фоне гипотиреоза через 14 дней и 7-я - крысы, получавшие р-р CdCl₂ на фоне гипотиреоза через 21 дней. Для моделирования гипотиреоза использовали введение тиразола (5 мг/кг).

Животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и закона о «Защите животных от жестокого обращения от 11.01.1997 года». Материалом для эксперимента служила сыворотка крови крыс. Определяли активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутаминтрансферазы (γ-ГТ) набором реактивов “Human” (Германия) методом ИФА на приборе BioScreen MS-2000 (США). Содержание малонового диальдегида (МДА) и диенового конъюгата (ДК) определяли методом Гаврилова В.П. и др.(1987), активность каталазы – по методу Королюк М.А.(1988). Уровень среднемолекулярных пептидов (СМП) определяли методом Габриэлян Н.И. и др.(1981) на приборе S-30 Spectrophotometer фирмы “Воесо”(Германия).

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием U критерия Уилкоксона и вычислением уровня значимости.

Результаты исследования.

В результате проведенных исследований в плазме крови 1-ой группы подопытных животных активность АСТ, АЛТ, ЩФ составляло 170,27±0,61 Е/л, 100,2±0,34 Е/л, 801,3±18,1 Е/л соответственно. Коэффициент де Ритиса равен 1,69±1,01.

Интенсивность первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов ДК и МДА была равна 0,62±0,02 Д₂₃₂ /мл и 2,3±0,94 мкмоль/л соответственно. При этом активность каталазы составляло 10,7±1,6 мкат/л.

Содержание среднемолекулярных пептидов (СМП), являющееся универсальным маркером эндогенной интоксикации, составляло 0,25±0,02 г/л. Эти значение были использованы в качестве контроля.

Таблица 1. Динамика биохимических показателей в сыворотке крови интактных животных и после введения 0,5% р-ра CdCl₂

Показатели	Интакт жив.	1 нед. CdCl ₂	14 нед. CdCl ₂	21 нед. CdCl ₂
АСТ (Е/л)	152,24±3,61	185,3±3,68	201,7±3,04	227,5±3,11
АЛТ (Е/л)	100,2±2,34	118,6±2,38	122,3±2,10	130,3±2,43
ЩФ (Е/л)	801,3±18,11	850,6±18,62	987,4±19,10	1064,2±19,91
Коэф. де Ритиса	1,52±1,01	1,56±1,02	1,64±0,95	1,75±1,12
МДА мкмоль/л	2,3±0,94	4,6±0,91	7,1±1,14	8,3±1,20
ДК (Д ₂₃₂ /мл)	0,62±0,02	0,81±0,03	1,93±0,04	2,2±0,51
Каталаза мкат/л	10,7±1,62	10,2±1,71	9,1±2,10	7,7±1,81
СМП (г/л)	0,25±0,02	0,47±0,12	0,65±0,16	0,71±0,14

Примечание: во всех случаях p≤0,05 по сравнению с интактной группой.

После введения в организм крыс 0,5% р-ра CdCl₂ на 21 сутки активность АСТ, АЛТ и ЩФ в сыворотке крови возрастало прямо пропорционально времени воздействия соответственно на 49,7%, 30,3% и 32,8% и достигало наибольшего значения. Коэффициент де Ритиса повысилось на 15,1%.

Возросла активность и перекисного окисления липидов. Из таблицы видно, что уже к 7 суткам кадмиевой интоксикации содержание первичного (ДК) и вторичного (МДА) продуктов окисления увеличилось в 1,3 раза и 2 раза соответственно.

Концентрация ДК к 14-м суткам продолжало повышаться в 3 раза, а к 21 суткам – в 3,5 раза по сравнению с интактной группой.

Содержание вторичного продукта свободнорадикального окисления МДА также возрастало к 14 суткам в 3,1 раза, а к 21 суткам – 3,6 раза по сравнению с интактной группой животных.

Наряду с возрастанием прооксидантной активности наблюдалось снижение активности фермента каталазы антиоксидантной защиты (АОЗ). Активность каталазы через 7 суток уменьшилось на 4,7%, на 14 сутки – 14,9%, на 21 сутки – 28,0% по сравнению с интактной группой. Наблюдалась обратная пропорциональность между прооксидантной и антиоксидантной системами.

В сыворотке крови было проведено сравнительное изучение показателей уровня СМП в динамике интоксикации CdCl₂. Выявлено, что концентрация токсических продуктов к 7 – суткам возросло на 88%, к 14 – суткам – на 160%, к 21 суткам – на 184% по сравнению с интактной группой животных.

Все вышеуказанные показатели были определены также на фоне созданной нами модели гипотиреоза. В дальнейших исследованиях кадмиевая интоксикация проводилась на фоне модели гипотиреоза.

Таблица 2. Динамика биохимических показателей сыворотки крови белых крыс на фоне модели гипотиреоза

Показатели	Инт. Жив.	7 сутки	14 сутки	21 сутки
АСТ	152,27±3,61	223,4±3,51	256,7±3,73	285,2±3,77
АЛТ	100,2±2,34	123,7±2,42	134,9±2,51	142,5±2,66
ЩФ	801,3±18,11	893,4±18,70	996,7±19,82	1234,5±20,08
Коеф. де Ритиса	1,52±1,01	1,80±1,07	1,90±1,23	2,0±1,30
МДА	2,3±0,94	6,5±0,99	8,7±1,11	10,1±1,13
ДК	0,62±0,02	0,99±0,05	2,1±1,06	2,4±1,08
Каталаза	10,7±1,62	9,8±1,41	7,6±1,39	6,2±1,33
СМП	0,25±0,02	0,59±0,05	0,88±0,06	0,91±0,06

Примечание: во всех случаях $p \leq 0,05$ по сравнению с интактной группой.

После введения в организм животных CdCl₂ (0,5%) на фоне гипотиреоза ферментативная активность АСТ, АЛТ, ЩФ в сыворотке крови имело тенденцию к возрастанию прямо пропорционально времени воздействия.

Так, уже на 7 сутки активность АСТ, АЛТ, ЩФ увеличилась на 46,7%, 23,2% и на 11,5% соответственно по сравнению с интактной группой.

На 14 сутки активности АСТ, АЛТ, ЩФ возросли на 68,5%, 34,9% и 24,4%, а на 21 сутки – 87,5%, 42,5% и 54,3% соответственно по сравнению с интактной группой.

Кэффициент де Ритиса повысился согласно времени воздействия CdCl₂ на 20%, 25,3% и 31,6% соответственно по сравнению с интактной группой.

Интенсивность свободнорадикального процесса также имела тенденцию к увеличению. Так, содержания продуктов перекисного окисления липидов - ДК и МДА на 7 сутки в 1,6 и 2,8 раза, на 14 сутки – в 3,4 и 3,8 раза, на 21 сутки – в 3,9 и 4,4 раза увеличились соответственно по сравнению с интактной группой.

Увеличение содержания прооксидантов приводит к замедлению активности фермента каталазы. Антиоксидантная активность каталазы через 7 суток кадмиевой интоксикации на фоне гипотиреоза снизилось на 8,4%, на 14 сутки – 28,9%, на 21 сутки – 42,1% соответственно.

Содержание токсичных продуктов распада белков и нуклеиновых кислот СМП по мере интоксикации животных на 7 сутки возросло на 136%, на 14 сутки - 252% , на 21 сутки – 264% соответственно по сравнению с интактными животными.

Обсуждение результатов

При воздействии на организм животных хлорида кадмия (100 мг/кг) в сыворотке крови происходят изменения биохимических показателей, указывающих на функциональную активность печени в зависимости от времени воздействия.

Кадмиевая интоксикация приводит к разрушению целостности печеночных клеток (гепатоцитов), о чем свидетельствуют повышенные активности АСТ, АЛТ, ЩФ. В результате интоксикации из поврежденных гепатоцитов высвобождаются ферменты, являющиеся механизмом гепатоцеллюлярного повреждения, а также холестатических процессов, так как стаз или обратный поток желчи является токсичным для гепатоцитов.

Кадмиевая интоксикация приводит к значительным повреждениям структуру печени, изменяя проницаемость плазматической мембраны гепатоцитов. Доказательством тому является резкое

повышение свободнорадикального окисления в сыворотке с одновременным снижением ферментов антиоксидантной системы. Увеличение активности ЩФ в крови при введении $CdCl_2$ сопровождается перемещением цитоплазматических, митохондриальных, лизосомальных ферментов в кровь, что свидетельствует о нарушении целостности липидного слоя мембран. При кадмиевой интоксикации происходит увеличение содержания токсических продуктов (СМП), что характеризует глубину процесса интоксикации.

При кадмиевой интоксикации на фоне гипотериоза наблюдается еще более преимущественное повреждение мембран клеток печени в этих условиях. Об этом свидетельствует наиболее значительное повышение активности ферментов АСТ, АЛТ и ЩФ. Экспериментальный тиреоз усугубляет повреждение клеточных мембран.

Введение тиразола *regos* вызывает увеличение активности исследованных ферментов в крови, что указывает на развитие цитолитического синдрома у таких животных. Дальнейшая кадмиевая интоксикация приводит к еще более усиленному нарушению структуры и функции гепатоцитов.

Кадмиевая интоксикация на фоне гипотиреоза сопровождалась выбросом наиболее высоких концентраций токсических продуктов, усилением синтеза первичных и вторичных продуктов ПОЛ, а также наиболее сниженной активностью АОЗ.

Проведенными исследованиями установлено, что гипотиреоз в сочетании с кадмиевой интоксикацией приводят к усиленной изменением функции печени, нарушая регуляторную функцию печеночных ферментов.

Таким образом, введение на фоне гипотиреоза солей кадмия способствовало еще более усиленному повышению свободнорадикального процесса, обратно пропорционально активности ферментов АОЗ. Следствием этого является усиленный выброс ферментов АСТ, АЛТ и ЩФ, приводящий к цитостатическому синдрому.

Список литературы / References

1. Малов А.М., Сибиряков В.К., Иваненко А.А. Накопление кадмия в некоторых органах и тканях крыс./ [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.medline.ru/ (дата обращения: 07.03.2019). Том 14, Клиническая токсикология, 2013.
2. Воробьева Р.С., Шабалина Л.П. Сравнительная токсичность соединений кадмия // Актуальные проблемы гигиены труда. М., 1978. С. 14-18.
3. Гонский Я.И. Влияние хлорида кадмия на интенсивность тканевого дыхания гомогенатов печени и мозга крыс // Украинский биохимический журнал, 1980. Т. 52. № 6. С. 706-710.
4. Kotsonis F.N., Klaassen C.D. The relationship of metallothionein to the toxicity of cadmium after prolonged administrations to rats./ *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1978. № 46, P. 39-54.
5. Дубинина Е.Е. Антиокислительная система плазмы крови // Укр. Биохимический журнал. Киев, 1992. Т. 64. № 2. С. 3-15.
6. Иванов Н.И. Эстафетные механизмы в процессах ПОЛ биологических мембран // Вопросы медицинской химии, 1984. Т. 25. Вып. 4. С. 80-84.