

15. Guidelines on management of stable angina pectoralis – The Task Force on the European Society of Cardiology // Eur. Heart. J. 2006. Vol.27. P. 1341–1381

16. Taegtmeyer H., King L.M., Jones B.E. Energy substrate metabolism, myocardial ischemia, and targets for pharmacotherapy // Am. J. Cardiol. 1998. Vol. 82. P. 54–68.

17. Горячева А.А., Хадарцев А.А. Особенности применения милдроната у больных миокардиодистрофией // Вестник новых медицинских технологий. 2007. №2. С. 201-202.

References

1. Amosova EN. Metabolicheskaya terapiya povrezhdeniy miokarda, obuslovlennogo ishemiey. Novyy podkhod k lecheniyu ishemiyeskoy bolezni serdtsa i serdechnoy nedostatochnosti. Ukr. kardiolog. zhurn. 2000;4:86-92. Russian.

2. Chekman IS, Gubskiy IS, Gromov LA, Belenichev LA. Doklinicheskoe izuchenie spetsificheskoy aktivnosti potential'nykh neyroprotektivnykh preparatov. Metodicheskie rekomendatsii Gosudarstvennogo Farmakologicheskogo Tsentra MOZ Ukrainy. Kiev; 2010. Russian.

3. Chekman IS, Gubskiy IS, Gromov LA, Belenichev IF. Doklinicheskoe izuchenie spetsificheskoy aktivnosti potential'nykh neyroprotektivnykh preparatov. Metodi-cheskie rekomendatsii Gosudarstvennogo Farmakologicheskogo Tsentra MOZ Ukrainy. Kiev; 2010. Russian.

4. Prokhorova MA. Sovremennyye metody v biokhimi. L.: Izd-vo LGU; 1986. Russian.

5. Tishkin VS. Kliniko-eksperimental'noe issledovanie sredstv metabolicheskoy korrleksii kombinirovannoy terapii infarkta miokarda [dissertation]. Moscow (Moscow region); 1989. Russian.

6. Mazur IA, Voloshin NA, Chekman IS. Tiotriazolyn. Zaporozh'e-L'vov: Nautilus; 2005. Russian.

7. Mazur IA, Chekman IS, Belenichev IF. Metabolitotrop-

nye preparaty. Zaporozh'e; 2007. Russian.

8. Mazur IA, Voloshin NA, Vizir VA, Belenichev IF. Tiotriazolyn, tiadaron v lechenii serdechno-sosudistoy patologii. Zaporozh'e: Pechatnyy mir; 2011. Russian.

9. Vizir VA, Voloshin NA, Mazur IA, Belenichev IF. Metabolicheskie kardioprotektory. Zaporozh'e; 2006. Russian.

10. Stefanov AV. Doklinicheskoe issledovaniya lekarstvennykh sredstv. Kiev: Avitsenna; 2002. Russian.

11. Belenichev IF, Mazur IA, Kucherenko LI. «Farmakologiya»: kollektivnaya nauchnaya monografiya. Novosibirsk: Izd. «SibAK»; 2013. Russian.

12. Belenichev IF, Mazur IA, Kucherenko LI. The Endothelium – Protective Effect of 3-Methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate (S)-2,6-diaminohexanoic Acid : Effects on the Expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and the Characteristics of the Endotheliocytes of the Cerebral Vessels of Animals with Cerebral Ischemia. Neurochemical Journal. 2013;7(4):296-302.

13. Belenichev IF, Kolesnik YuM, Malate-Aspartate Shunt in Neuronal Adaptation to Ischemic Conditions: Molecular-Biochemical Mechanisms of Activation and Regulation. Neurochemical Journal. 2012;6(1):22-8.

14. Cardoni A, Pasini E. Insight into cytoprotection with metabolic agents. Eur. Heart J. 1999;1:40-8.

15. Guidelines on management of stable angina pectoralis – The Task Force on the European Society of Cardiology. Eur. Heart. J. 2006;27:1341-81.

16. Taegtmeyer H, King LM, Jones BE. Energy substrate metabolism, myocardial ischemia, and targets for pharmacotherapy. Am. J. Cardiol. 1998;82:54-68.

17. Goryacheva AA, Khadartsev AA. Osobennosti primeniya mildronata u bol'nykh miokardiodistrofiy. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2007;2:201-2. Russian.

УДК 546.41+546.56:616-009.12.001.6

DOI 10.12737/5006

ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ НА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ МЕДНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

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

*Институт биомедицинских исследований ВНИЦ РАН и РСО-Алания, ул. Пушкинская, 40, г. Владикавказ, Россия, 362019, тел.: +7 (8672) 53-76-61, e-mail: vbbrin@yandex.ru

**ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России, ул. Пушкинская, 40, г. Владикавказ, Россия, 362019, тел.: +7 (8672) 53-76-61, e-mail: digur1985@mail.ru

Аннотация. Хроническое отравление сульфатом меди приводит к формированию гемодинамических нарушений, что проявляется в виде повышения среднего артериального давления у экспериментальных животных, наряду с этим отмечается снижение показателей насосной функции сердца. Увеличение частоты сердечных сокращений у экспериментальных животных в условиях хронической медной интоксикации носит компенсаторный характер и направлено на поддержание уровня минутного объема крови. Выявленное увеличение адренореактивности сердечно-сосудистой системы у животных изолировано получавших только сульфат меди, по-видимому, связано с изменением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. В условиях экспериментальной гиперкальциемии токсические эффекты меди на сердечно-сосудистую систему приобретают более выраженный характер, что, вероятно, связано с увеличением абсорбции металла в желудочно-кишечном тракте. Сульфат меди на фоне внутривенного введения витамина D₃ приводит к еще большему угнетению сократительной функции сердца, по сравнению с показателями группы животных получавших только ксенобиотик. Несмотря на значительное снижение уровня сердечного индекса, формируется выраженная артериальная гипертензия, связанная с мощным приростом удельного периферического сосудистого сопротивления. Влияние сульфата меди на адренореактивность сердечно-сосудистой системы у животных с экспериментальной моделью гиперкальциемии носит более выраженный характер.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, гиперкальциемия, сульфат меди, кальцитриол.

INFLUENCE OF EXPERIMENTAL HYPERCALCEMIA ON CARDIOVASCULAR MANIFESTATIONS OF CHRONIC COPPER INTOXICATION

V.B. BRIN^{*,**}, K.G. MITTSIEV^{*}, A.K. MITTSIEV^{**}, O.T. KABISOV^{*}

^{*} Institute of Biomedical Research VSC RAS and North Ossetia-Alania,

Pushkinskaya street, 40, Vladikavkaz, Russia, 362019, tel. +7 (8672) 53-76-61, e-mail: vobrin@yandex.ru

^{**} Medical University SOGMA Russian Ministry of Health, Pushkinskaya street, 40, Vladikavkaz, Russia, 362019,

tel. +7 (8672) 53-76-61, e-mail: digur1985@mail.ru

Abstract. Chronic toxicity of copper sulfate leads to the formation of system hemodynamic disturbances, which manifests itself in the form of increased mean arterial pressure in experimental animals and reduction in the pumping function of the heart. Increased heart rate in experimental animals under conditions of chronic copper toxicity is compensatory in nature and is intended to maintain the level of cardiac output. The observed increase adrenal reactivity of cardiovascular system in animals receiving only insulated copper sulfate, apparently due to changes in the activity of sympathetic nervous system. Under the conditions of experimental hypercalcemia toxic effects of copper on the cardiovascular system become more pronounced, probably due to an increase in the absorption of the metal in gastrointestinal tract. Copper sulphate amid intragastric administration of vitamin D₃ leads to greater inhibition of the contractile function of the heart, as compared with the group of animals treated only xenobiotic. Despite a significant reduction in cardiac index, formed pronounced arterial hypertension associated with a strong increase of the specific peripheral vascular resistance. Effect of copper sulfate adrenal reactivity cardiovascular system is more pronounced in animals with experimental hypercalcemia model.

Key words: cardiovascular system, hypercalcemia, copper sulfate, calcitriol.

Медь имеет первостепенное значение в реализации различных биологических процессов, поскольку является основным компонентом многочисленных веществ ферментного ряда. В организме ионы меди образуют прочные связи с белками, однако при избыточном поступлении данного микроэлемента, происходит повышение концентрации свободных форм металла, которые начинают катализировать процессы образования реакционных гидроксильных радикалов, оказывающих мощное токсическое действие на клеточные мембраны, приводя к их разрушению [4]. Активируя тканевые процессы перекисного окисления липидов, медь приводит к формированию необратимых структурных изменений внутренних органов [8]. Доказано, что медь оказывает выраженное генотоксическое действие в условиях хронического отравления, обусловленное активирующей процессом липопероксидации [3].

В отечественной и зарубежной литературе имеется достаточное количество работ описывающих токсическое действие меди на организм, однако практически полностью отсутствуют материалы, касающиеся кардиотоксического действия ксенобиотика. Известно, что кальций является конкурентным металлом по отношению к меди, и способен снижать выраженность токсических эффектов ксенобиотика в условиях хронического отравления [7].

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

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на 45 крысах-самцах линии Вистар массой 200-300 г. При проведении экспериментов руководствовались статьей 11-й Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964), «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 267). Крысы в течение эксперимента находились на стандартном пищевом рационе, имели свободный доступ к пище и воде в течение суток.

Экспериментальная гиперкальциемия моделировалась путем создания экспериментального гипервитаминоза D, формирующегося посредством ежедневного введения

препарата «Аквадетрим» через атравматичный зонд в желудок в дозировке 3000 МЕ (0,2 мл)/100 г массы тела животного в течение 30 дней, что не является чрезмерной водной нагрузкой [2].

Модель хронической медной интоксикации создавалась путём внутрижелудочного введения раствора сульфата меди в дозировке 20 мг/кг (в пересчёте на металл) в течение 14 дней, ежедневно, 1 раз в сутки. Исследования проводились в 3 группах животных: 1-я группа – интактные животные; 2-я группа – животные с внутрижелудочным введением сульфата меди; 3-я группа – животные с внутрижелудочным введением сульфата меди на фоне интрагастрального введения препарата «Аквадетрим». Определение гемодинамических показателей проводилось в остром эксперименте. Животные находились под тиопенталовым наркозом. Определялись следующие гемодинамические показатели: артериальное давление – инвазивно (крововым способом) путем введения в бедренную артерию пластикового катетера, заполненного 10% раствором гепарина и подключенного к электроманометру «ДДА». В ходе эксперимента животным с целью изучения реактивности сердечно-сосудистой системы в бедренную вену вводились ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) каптоприл в дозе 30 мг/кг и α_1 -адреноблокатор доксазозин в дозе 20 мг/кг. Показания регистрировались с помощью монитора МХ-04, распечатка данных велась на принтере «Epson-1050+». Рассчитывались среднее артериальное давление (САД) по формуле $САД = ДД + 1/3 ПД$, где ДД – диастолическое давление, ПД – пульсовое давление; частота сердечных сокращений (ЧСС) – с помощью монитора МХ-04. При измерении минутного объема крови через левую общую сонную артерию в дугу аорты вводился термистор МТ-54М. Физиологический раствор фиксируемой температуры объемом 0,2 мл вводился в правое предсердие через катетеризируемую правую яремную вену. Кривые термодилуции регистрировались на самописце ЭПП-5. По специальным формулам [1] рассчитывались сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ) и удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС). Результаты обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента по программе «Prizma 4.0».

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты экспериментальных исследований позволили установить, что

у крыс, изолировано получавших сульфат меди, происходило повышение САД, основным механизмом которого явилось увеличение УПСС. Из литературных данных известно, что в условиях хронического отравления, медь приводит к активации симпатического отдела вегетативной нервной системы, итогом чего является системная вазоконстрикция, приводящая к повышению сосудистого сопротивления [6]. Токсическое влияние меди на миокард проявлялось в виде снижения сократительной функции сердца, что проявлялось в виде уменьшения УИ, и как следствие СИ, несмотря на компенсаторное повышение ЧСС (рис.1). Определение реактивности сердечно-сосудистой системы у экспериментальных животных получавших только сульфат меди позволило установить, что спустя 1 минуту после внутривенного введения доксазозина происходило снижение САД относительно исходных значений, что было связано с уменьшением УПСС. Необходимо отметить, что реакция снижения САД у группы животных № 2 спустя 1 минуту после введения доксазозина была более выраженной относительно показателей интактного контроля. Через 60 минут после парентерального введения доксазозина отмечалась тенденция к снижению уровня САД относительно показателей 1-й минуты, что было связано с уменьшением УПСС. Стоит отметить, что величина снижения САД спустя 60 минут после введения доксазозина во 2-й группе животных была менее значимой, чем у интактной группы животных, относительно исходных значений. Таким образом, более выраженная реакция снижения САД и УПСС спустя 1 минуту после внутривенного введения α -адреноблокатора животным группы № 2 допускает считать повышенной α_1 -адренореактивность сердечно-сосудистой системы в условиях медной интоксикации. Наряду с этим способность системы кровообращения к восстановлению исходных гемодинамических значений в условиях хронической медной интоксикации была значительно сниженной, что подтверждалось наличием более выраженной реакции снижения САД и УПСС спустя 60 минут после введения доксазозина (табл.). Спустя 1 и 60 минуты после введения каптоприла животным, получавшим только сульфат меди, отмечалась реакция снижения САД и УПСС относительно исходных значений, однако степень снижения данных показателей была значительно меньше, чем у интактных крыс, что свидетельствует о снижении активности ренин-ангиотензиновой системы в условиях хронической медной интоксикации.

Гемодинамические эффекты меди на фоне экспериментальной гиперкальциемии, имели более выраженный характер. Так САД было достоверно выше значений группы животных получавших только сульфат меди, вследствие более значимого увеличения УПСС. Значение УИ в группе животных № 3 не имело достоверных отличий от показателей группы животных № 2, однако более значимое повышение ЧСС приводило к увеличению уровня СИ у крыс с экспериментальной моделью гиперкальциемии на фоне медной интоксикации, относительно значений экспериментальных животных получавших изолированное введение сульфата меди (рис.). Определение α -адренореактивности у экспериментальных животных получавших сульфат меди в условиях экспериментальной гиперкальциемии, спустя 1 и 60 минуты после введения доксазозина, позволило установить наличие более выраженной реакции снижения САД и УПСС, как относительно фоновых значений, так и показателей группы животных получавших только сульфат меди, что позволяет говорить о более значимом повышении α_1 -адренореактивности и снижении способности сердечно-сосудистой системы к восста-

новлению исходных гемодинамических показателей. Определение активности ренин-ангиотензиновой системы у животных группы № 3, позволило установить наличие менее выраженных реакций снижения САД и УПСС спустя 1 и 60 минуты после введения каптоприла, относительно фоновых значений, что свидетельствует о снижении активности ренин-ангиотензиновой системы.

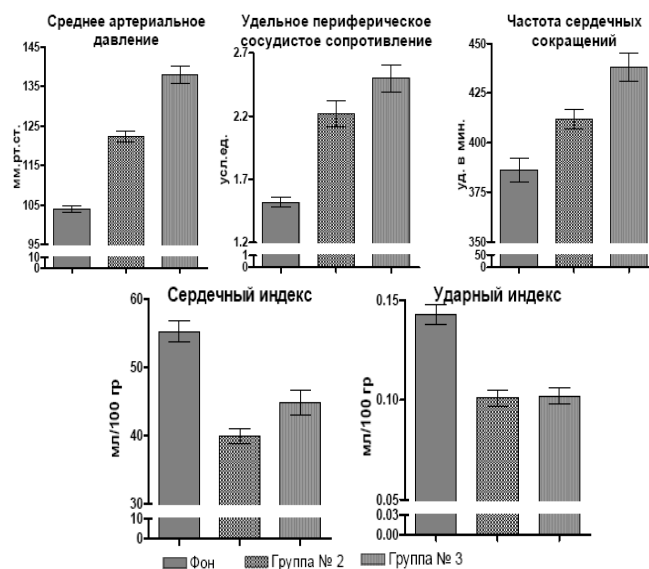


Рис. Показатели системной гемодинамики

Таблица

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

Условия опыта	САД (доксазозин)		УПСС (доксазозин)		САД (каптоприл)		УПСС (каптоприл)	
	1 минута	60 минута	1 минута	60 минута	1 минута	60 минута	1 минута	60 минута
Фон	- 41,1%	- 12,8%	- 43,4%	- 11,2%	- 40,1%	- 24,8%	- 46,7%	- 25,6%
Группа №2	- 46,6%	- 30,5%	- 44,2%	- 31,3%	- 21,9%	- 20,5%	- 26,4%	- 22,7%
Группа №3	- 48,3%	- 32,9%	- 45,6%	- 32,0%	- 25,5%	- 22,6%	- 28,8%	- 24,9%

Таким образом, из вышеизложенного следует, что медь в условиях хронической интоксикации приводит к формированию артериальной гипертензии. Гемодинамические эффекты меди приобретают более выраженный характер в условиях экспериментального гипервитаминоза D, что, по-видимому, объясняется усиленным всасыванием сульфата меди из желудочно-кишечного тракта под влиянием кальцитриола, который, как известно, повышает количество кальциевых транспортных систем [5], используемых тяжелыми металлами для абсорбции в системе пищеварения и поступления в организм. Увеличение адренореактивности сердечно-сосудистой системы в условиях медной интоксикации и сочетанного отравления медью с экспериментальной гиперкальциемией сочеталось со снижением активности ренин-ангиотензиновой системы, относительно значений интактного контроля.

Литература

1. Брин В.Б., Зонис Б.Я. Физиология системного кровообращения. Формулы и расчеты. Изд-во Ростовского университета, 1984. 88 с.
2. Митчиев К.Г., Брин К.Г., Митчиев К.Г., Кабисов О.Т.

Влияние гиперкальциемии, вызванной кальцитриолом, на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы // Владикавказский медико-биологический вестник. 2012. Т. XIV. № 22. С. 120–123.

3. Darwish W.S., Ikenaka Y., Nakayama Y., Ishizu M. The effect of copper on the mRNA expression profile of xenobiotic-metabolizing enzymes in cultured rat H4-II-E cells // Biological Trace Element Research. 2014. Vol. 158. № 2. P. 243–248.

4. Gaetke L.M., Chow L.M. Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients // Toxicology. 2003. Vol. 189. № 1-2. P. 147–163.

5. Hoenderop J.G., Bindels R.J. Calcitropic and Magnesium-tropic TRP Channels // Physiology. 2008. Vol. 23. P. 32–40.

6. Lukaski H.C., Klevay H.C., Milne D.B. Effects of dietary copper on human autonomic cardiovascular function // European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology. 1988. Vol. 58. № 1-2. P. 74–80.

7. Poulsen S.B., Svendsen J.C., Aarestrup K., Malte H. Calcium-dependent behavioural responses to acute copper exposure in *Oncorhynchus mykiss* // Journal of Fish Biology. 2014. Vol. 84. № 5. P. 1326–1339.

8. Wang X., Wang H., Li J., Yang Z., Zhang J., Qin Z., Wang Z., Kong Z. Evaluation of Bioaccumulation and Toxic Effects of Copper on Hepatocellular Structure in Mice // Biological Trace Element Research. 2014.

brashcheniya. Formuly i raschety: Izd-vo Rostovskogo universiteta; 1984. Russian.

2. Mittsiev KG, Brin KG, Mittsiev KG, Kabisov OT. Vliyanie giperkal'tsiemii, vyzvannoy kal'tsitriolom, na funktsional'noe sostoyanie serdechno-sosudistoy sistemy. Vladikavkazskiy mediko-biologicheskii vestnik. 2012; XIV(22):120-3. Russian.

3. Darwish WS, Ikenaka Y, Nakayama Y, Ishizu M. The effect of copper on the mRNA expression profile of xenobiotic-metabolizing enzymes in cultured rat H4-II-E cells. Biological Trace Element Research. 2014;158(2):243-8.

4. Gaetke LM, Chow LM. Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients. Toxicology. 2003;189(1-2):147-63.

5. Hoenderop JG, Bindels RJ. Calcitropic and Magnesium-tropic TRP Channels. Physiology. 2008;23:32-40.

6. Lukaski HC, Klevay HC, Milne DB. Effects of dietary copper on human autonomic cardiovascular function. European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology. 1988;58(1-2):74-80.

7. Poulsen SB, Svendsen JC, Aarestrup K, Malte H. Calcium-dependent behavioural responses to acute copper exposure in *Oncorhynchus mykiss*. Journal of Fish Biology. 2014;84(5):1326-39.

8. Wang X, Wang H, Li J, Yang Z, Zhang J, Qin Z, Wang Z, Kong Z. Evaluation of Bioaccumulation and Toxic Effects of Copper on Hepatocellular Structure in Mice. Biological Trace Element Research; 2014.

References

1. Brin VB, Zonis BYa. Fiziologiya sistemnogo krovo-

УДК 616.728.2-089.28-089.5

DOI 10.12737/5007

ПРОБЛЕМА ОБЕЗБОЛИВАНИЯ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

С.С. КИРЕЕВ, Л.В. МАТВЕЕНКОВА

Медицинский институт, Тульский государственный университет, ул. Болдина, д. 128, Тула, Россия, 300028

Аннотация. Стандартом лечения больных с заболеваниями тазобедренных суставов, сопровождающимися болевым синдромом и ограничением движений, является эндопротезирование, которое позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов данной категории. Объектом исследования явились 120 пациентов с коксартрозом обоего пола в возрасте 49-80 лет, находившихся на хирургическом лечении в Тульской областной клинической больнице в 2012-2013 гг. Анализируя полученные результаты, мы выделили некоторые особенности послеоперационной реакции на боль при протезировании тазобедренного сустава. Болевая импульсация по визуально-аналоговая шкале в 4-7 баллов у больных после операции под общей эндотрахеальной анестезией, появлялась через 20-40 минут, а после эпидуральной и смешанной анестезии на 20-50 минут позже. Причем более выраженными эти показатели были у больных после операции под общей эндотрахеальной анестезией, а температура и сатурация достоверно были ниже на прооперированной ноге: разница с показателями на здоровой достигала 1-1,2 °С и 1,5-2% соответственно.

Ключевые слова: эндопротезирование тазобедренного сустава, послеоперационное обезболивание.

THE PROBLEM OF POSTOPERATIVE ANALGESIA IN HIP REPLACEMENT

S.S. KIREEV, L.V. MATVEENKOVA

Medical Institute, Tula State University, ul. Boldin, etc. 128, Tula, Russia, 300028

Abstract. Standard treatment for patients with diseases of the hip joint, accompanied by pain and restriction of movements, is joint replacement, which can significantly improve the quality of life of patients in this category. The object of the study, 120 patients with coxarthrosis of both sexes aged 49-80 years who were on the surgical treatment in the Tula Oblast hospital in 2012, 2013. Analyzing the results obtained, we have identified some features of post-operative pain in response to the prosthetic hip joint. Pain impulses by VAS score of 4-7 patients after surgery under general endotracheal anesthesia, appeared after 20-40 minutes, and after epidural anesthesia and mixed for 20-50 minutes later. And the more pronounced these figures were in patients after surgery under