

УДК: 616.61-01/09;
616.71

DOI: 10.24412/2075-4094-2023-6-3-7 EDN COVNTU **



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ ОРГАНИЧЕСКИМ СЕЛЕНОМ
И МАЛЫМИ ДОЗАМИ ЦИНКА ИЗМЕНЕНИЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ
ПРИ НИКЕЛЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
(краткое сообщение)

Д.Х. ОГАНЕСЯН^{*,**}, В.Б. БРИН^{*,**}

* ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава РФ, ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362025, РСО-Алания, Россия,
e-mail: datosever@mail.ru

** ФГБУН Институт биомедицинских исследований ВНЦ РАН,
ул. Пушкинская, д.47, г. Владикавказ, 362025, РСО-Алания, Россия, e-mail: vbbrin@yandex.ru

Аннотация. Цель исследования. Задачей исследования стало изучение особенностей влияния органического селена и малых доз цинка на интоксикацию никелем при активации антиоксидантной защиты. **Материалы и методы исследования.** Селен и цинк вводились ежедневно однократно в дозе 4 и 1 мг/кг. Хлорид никеля (5 мг/кг) вводили внутривентрикулярно с помощью зонда, ежедневно на протяжении одного месяца. По истечении времени эксперимента (30 дней) определяли основные показатели перекисного окисления липидов. **Результаты и их обсуждение.** Изолированное введение металла в течение тридцати дней привело к усилению процессов перекисного окисления липидов, что сопровождалось компенсаторной стимуляцией активности каталазы и супероксиддисмутазы. Экспериментальное сочетание введения селена и малых доз на фоне интоксикации никелем ослабляет интенсивность перекисного окисления липидов и снижает выраженность токсических эффектов, таким образом, установлено, что антиоксиданты селен и цинк могут быть эффективными средствами снижения токсичности никеля

Ключевые слова: селен, цинк, никель, перекисное окисление липидов.

EXPERIMENTAL CORRECTION OF LIPID PEROXIDATION CHANGES
AT NICKEL POISONING USING ORGANIC SELENIUM AND SMALL ZINC DOSAGES
(short message)

D.Kh. OGANESYAN^{*,**}, V.B. BRIN^{*,**}

* Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North Ossetian State Medical Academy" of Ministry of Healthcare of Russia, Pushkinskaya str., 40, Vladikavkaz, 362025, North Ossetian Republic Alania, Russia, e-mail: datosever@mail.ru

** Federal State Budgetary Institution of Science "Institute of Biomedical Researches" of Vladikavkaz Scientific Center of Russian Academy of Science, Pushkinskaya str., 47, Vladikavkaz, 362025, North Ossetian Republic Alania, Russia, e-mail: vbbrin@yandex.ru

Abstract. Purpose of the research. The purpose of the research was to study the effect of organic selenium and small zinc dosages on nickel poisoning after the antioxidant defense has been activated. **Materials and methods.** 4 and 1 mg/kg dosage of selenium and zinc was administered once a day. For a month, nickel chloride was daily administered intragastrically at a 5 mg/kg dosage using a probe. At the end of the 30-days experiment, main indicators of lipid peroxidation were determined. **Results and their discussion.** Isolated metal administration for 30 days resulted in enhancing the lipid peroxidation process which was followed by compensatory stimulation of catalase and superoxide dismutase activity. Experimental combined administration of selenium and small doses of zinc at nickel poisoning weakens the intensity of lipid peroxidation and reduces the pronunciation of toxic effects. Thus, it has been stated that selenium and zinc can serve as antioxidants and are effective medication for nickel toxicity reduction.

Key words: selenium, zinc, nickel, lipid peroxidation

Введение. Селен является жизненно важным микроэлементом, присутствующим в виде селеноцистеина в белках, которые известны как селенопротеины. У человека имеется 25 селенопротеинов, большинство из которых функционально характеризуются как оксидоредуктазы, где остаток белка играет каталитическую роль в редокс-регуляции и антиоксидантной активности.

Биологическая доступность селена в различных тканях и органах после всасывания очень высока. Выполняя важные биологические функции, он регулирует синтез селенопротеинов, будучи включенным

в состав белков. Кроме того, некоторые селенопротеины также участвуют в регуляции активации сигнальных путей и клеточных функций [12].

Антиоксидантные ферменты, такие как супероксиддисмутаза, каталаза и другие ферменты, включая селенопротеины и молекулы антиоксидантов с низким весом, такие как каротиноиды, аскорбиновая кислота, витамин E, [1], необходимы для поддержания концентрации активных форм кислорода в «устойчивом состоянии», что помогает регулировать окислительно-восстановительный баланс и поддерживать клеточный гомеостазис.

Цинк является важнейшим микроэлементом организма, участвуя в различных биологических процессах у животных и человека. Человеческий организм не аккумулирует цинк, поэтому дефицит его может возникнуть относительно быстро, например, в результате неправильного рациона питания [4].

Цинк входит в состав таких металлоэнзимов, как карбоксипептидаза, карбоангидраза и ДНК-полимераза, а также является кофактором более 300 металлоферментов и более 200 транскрипционных факторов. Исследования последних лет на животных выявили важное значение цинка в пренатальный и постнатальный периоды развития [9].

Известно активное участие цинка в осуществлении стабилизации клеточных мембран, что обеспечивает мощное антиоксидантное функционирование системы. Магний, кобальт, цинк и их сочетания существенно влияют на показатели перекисного окисления липидов у крыс, подвергшихся воздействию кадмия, а также на фоне нарушенного постоянства кальция в организме, при котором определяющую роль корректора состояния играет хлорид цинка [11, 3].

Никель является широко используемым металлом в различных отраслях промышленности, таких как производство и использование печатных красок, проведение сварочных работ, производство сплавов, электроники и электротехники. Воздействие никеля на производстве или из окружающей среды может привести к онкопатологии, аллергическим реакциям, нефротоксичности, гепатотоксичности, нейротоксичности, а также к повреждению клеток, апоптозу и окислительному стрессу [7].

Имеются исчерпывающие сведения о том, что длительная интоксикация соединениями никеля ведет к развитию сердечно-сосудистых заболеваний [10].

Никель – это токсичный металл, ведущий к развитию серьезных заболеваний, включая астму, хронический бронхит, пневмонию и рак легких. Однако, наиболее серьезным является его кардиотоксическое действие. В частности, было показано, что никель может вызывать различные нарушения сердечной деятельности и кровообращения – изменение сердечного ритма (аритмии), повышение артериального давления, нарушение метаболизма кальция и др. [6].

Установлено, что у рабочих при повышении содержания никеля в воздухе рабочей зоны отмечаются изменения функционального состояния сердца, внутрисердечной и периферической гемодинамики. Отдельные аспекты механизмов токсического действия цветных металлов остаются нераскрытыми. В их развитии основную роль играют нарушение баланса про- и антиоксидантных систем, генерирование свободных радикалов, усиление процессов перекисного окисления липидов на фоне угнетения энергопродукции митохондриями и снижения энергетического потенциала клетки. [13, 5]

Повышенное загрязнение окружающей среды соединениями тяжелых металлов, в том числе и никелем, требует дополнительного изучения механизмов возможного развития токсического действия и необходимость разработки методов профилактики и коррекции [2].

Материалы и методы исследования. Эксперимент был поставлен на 95 крысах-самцах линии Вистар массой 250-280 г. Исследования проводились в 7 опытных группах: 1-ая группа животных – интактный контроль, 2-ая группа – животные с внутрижелудочным введением хлорида цинка в дозе 1 мг\кг, 3-я группа – животные с интрагастральным введением селена (селексена, органический селен) в дозе 4 мг\кг, 4-ая группа – с внутрижелудочным введением хлорида никеля в дозе 5 мг\кг, 5-ая группа – крысы с интрагастральным сочетанным введением никеля и хлорида цинка, 6-ая группа – крысы с внутрижелудочным сочетанным введением никеля и селена, 7-ая группа – крысы с интрагастральным сочетанным введением никеля, хлорида цинка, и селена.

Животные в течение эксперимента находились на стандартном пищевом рационе, имели свободный доступ к воде и пище в течение суток. Световой режим – естественный.

При проведении экспериментов руководствовались статьей 11-й Хельсинской 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).

Для оценки процессов перекисного окисления липидов определяли концентрацию в крови *гидроперекисей* (ГП) 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 и *супероксиддисмутазы* (СОД). Принцип метода основан на способности аутоокисления адреналина с ранее появляющимися продуктами свободнорадикального окисления.

Количественные данные обрабатывали общепринятыми методами с использованием программы STATISTICA версии 10. Статистическая обработка данных проводилась с применением «t»-критерия Стьюдента. Выборка и распределение рядов сравнения устанавливались с помощью критерия Шапиро-Уилка ($W_f \gg W_m$). Различия в экспериментальных показателях и специфика факторных влияний принимались при критическом уровне достоверности (p) меньшем 0,05.

Результаты и их обсуждение. Токсическое действие хлорида никеля сопровождалось активацией процессов липопероксидации, что подтверждалось значительным повышением концентрации конечных продуктов перекисного окисления липидов – МДА и ГП. При этом можно отметить, что введение тяжелого металла экспериментальным животным вызвало развитие окислительного стресса, так как наряду с усилением ПОЛ наблюдалось снижение активности ферментов антиоксидантной защиты (каталазы и СОД).

Таблица

Содержание продуктов перекисного окисления липидов и активность ферментов антиоксидантной системы

Условия опыта	Стат. Показатель	МДА	ГП	Каталаза	СОД
1 группа	$M \pm m$	24,9±0,24	6,74±0,12	7,89±0,33	66,67±0,59
2 группа	$M \pm m$	26,12±0,56	7,43±0,87	9,26±0,38	71,52±0,67
	p	-	-	*	*
3 группа	$M \pm m$	24,89±0,92	7,03±0,68	10,57±0,24	82,35±0,61
	p	-	-	*	*
4 группа	$M \pm m$	56,75±0,73	11,25±0,76	5,17±0,51	53,94±0,42
	p	*)**)#)	*)**)#)	*)**)#)	*)**)#)
5 группа	$M \pm m$	43,79±1,01	9,81±0,23	8,27±0,31	69,77±1,25
	p	*)**##)	*)**##)	**##)	##)
6 группа	$M \pm m$	32,18±0,75	8,69±0,42	9,65±0,43	76,73±0,86
	p	*)##)!)	*)##)!)	*)##)!)	*)##)!)
7 группа	$M \pm m$	28,5±0,91	7,79±0,17	13,26±0,85	85,97±1,31
	p	*)**)###)!!)	*)##)!!)	*)**)###)!!)	*)**)###)!!)

Примечание: (*) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с 1 группой; (**) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению со 2 группой; (#) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с 3 группой; (##) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с 4 группой; (!) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с 5 группой; (!!)) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с 6 группой

Применение соединений селена и цинка для профилактики отравления хлоридом никеля привело к уменьшению содержания МДА и ГП, при этом более выраженный профилактический эффект проявлялся у животных, получавших селексен. Антиоксидантные свойства селена и цинка были связаны с повышением активности каталазы и СОД, что корригировало соотношение баланса про- и антиоксидантов и снижало оксидативный стресс, индуцированный никелем.

Сочетанное введение селексена и хлорида цинка привело к значительному подавлению процессов ПОЛ, о чем свидетельствовало снижение МДА и ГП практически до интактных показателей и мощная активация ферментов АОС.

Выводы:

1. Токсические дозы хлорида никеля привели к развитию мощного окислительного стресса, связанного не только с повышением конечных продуктов липопероксидации, но и с угнетением антиоксидантной защиты.
2. Соединения селена и цинка, как изолированно, так и совместно корригировали обнаруженные изменения у животных с никелевой интоксикацией благодаря своим антиоксидантным свойствам, более выраженным у селексена.

Литература

1. Влияние витамина Е и мелатонина на гемодинамические эффекты интрагастрального поступления хрома и перекисное окисление липидов / Оганесян Д.Х., Брин В.Б., Кабисов О.Т. и др. //

Вестник новых медицинских технологий. 2022. Т. 29, № 3. С. 96-99.

2. Хадарцев А.А., Волков А.В., Грачев Р.В., Кашинцева Л.В., Митюшкина О.А., Панышина М.В., Седова О.А., Токарев А.Р., Токарева С.В., Хромушин В.А., Валентинов Б.Г., Наумова Э.М., Хадарцев В.А., Брин В.Б., Бузоева М.Р., Гаглоева Э.М., Датиева Ф.С., Иванов Д.В., Кабисов О.Т., Кокаев Р.И. и др. Медико-экологические технологии обеспечения здоровья человека. Тула, 2022.

3. Экспериментальная профилактика мелатонином и малыми дозами цинка нарушений гомеостаза кальция при интоксикации кобальтом / Оганесян Д. Х., Брин В.Б. и др. // Вестник новых медицинских технологий. 2021. Т. 28, № 2. С. 84-88.

4. Abukhadra M. R., Adlii A., Bakry B. M. Green fabrication of bentonite/ oxide composite (BE/) of enhanced adsorption and advanced oxidation removal of Congo red dye and Cr (VI) from water //Int. J. Biol. Macromol. 2019. Т. 126. С. 402-413.

5. Chatterjee S., Chatterjee P., Dey P. Protective effect of selenium on nickel-induced oxidative stress and apoptosis in HEK-293 cells // Biological Trace Element Research. 2020. Vol. 199(7) P. 2417-2424.

6. Chen C.Y. Nickel induces oxidative stress and genotoxicity in human lymphocytes // Toxicology and applied pharmacology. 2003. Vol. 189. №. 3. P. 153-159.

7. Elangovan P. Beneficial protective effect of troxerutin on nickel-induced renal dysfunction in wistar rats // Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology. 2018. Vol. 37. №. 1. P. 101-102

8. Oganessian D., Brin V., Kabisov O. Hemodynamic changes in nickel intoxication and their experimental correction with organic selenium and small doses of zinc // Archiv Euromedica. 2023. Vol. 13. №. 4. P. 105-106

9. Oyagbemi A.A. Cobalt chloride toxicity elicited hypertension and cardiac complication via induction of oxidative stress and upregulation of COX-2/Bax signaling pathway // Hum Exp Toxicol. 2019. Vol. 38(5) P. 519-532.

10. Saylor D.M. Predicting patient exposure to nickel released from cardiovascular devices using multi-scale modeling //Acta Biomaterialia. 2018. Vol. 70. P. 304-314.

11. Song C., Shen X. Effects of Environmental Zinc Deficiency on Antioxidant System Function in Wumeng Semi-fine Wool Sheep // Biol Trace Elem Res. 2020. Vol. 195(1). P. 110-116.

12. Wang N. Supplementation of micronutrient selenium in metabolic diseases: its role as an antioxidant // Oxidative medicine and cellular longevity. 2017. Т. 2017. P. 96-97

13. Wu J., Ding T., Sun Y. Zinc protects against nickel-induced cardiotoxicity via inhibition of oxidative stress and calcium dysregulation in rats // Environmental Toxicology and Pharmacology. 2020. Vol. 76. №. 15. P. 103-342.

References

1. Oganessian DH, Brin VB, Kabisov OT. i dr. Vlijanie vitamina E i melatonina na gemodinamicheskie jeffekty intragastral'nogo postuplenija hroma i perekisnoe okislenie lipidov [The effect of vitamin E and melatonin on the hemodynamic effects of intragastric chromium intake and lipid peroxidation]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2022;29(3):96-9. Russian.

2. Hadarcev AA, Volkov AV, Grachev RV, Kashinceva LV, Mitjushkina OA, Pan'shina MV, Sedova OA, Tokarev AR, Tokareva SV, Hromushin VA, Valentinov BG, Naumova JeM, Hadarcev VA, Brin VB, Buzoeva MR, Gagloeva JeM, Datieva FS, Ivanov DV, Kabisov OT, Kokaev RI. i dr. Mediko-jekologicheskie tehnologii obespechenija zdorov'ja cheloveka [Medical and environmental technologies for ensuring human health]. Tula; 2022. Russian.

3. Oganessian DH, Brin VB. i dr. Jeksperimental'naja profilaktika melatoninom i malymi dozami cinka narushenij gomeostazisa kal'cija pri intoksikacii kobal'tom [Experimental prevention of calcium homeostasis disorders with cobalt intoxication with melatonin and small doses of zinc]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2021;28(2):84-8. Russian.

4. Abukhadra MR, Adlii A, Bakry BM. Green fabrication of bentonite/ oxide composite (BE/) of enhanced adsorption and advanced oxidation removal of Congo red dye and Cr (VI) from water. Int. J. Biol. Macromol. 2019;126:402-13.

5. Chatterjee S, Chatterjee P, Dey P. Protective effect of selenium on nickel-induced oxidative stress and apoptosis in HEK-293 cells. Biological Trace Element Research. 2020;199(7):2417-24.

6. Chen CY. Nickel induces oxidative stress and genotoxicity in human lymphocytes. Toxicology and applied pharmacology. 2003;189(3):153-9.

7. Elangovan P. Beneficial protective effect of troxerutin on nickel-induced renal dysfunction in wistar rats. Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology. 2018;37(1):101-2

8. Oganessian D, Brin V, Kabisov O. Hemodynamic changes in nickel intoxication and their experimental correction with organic selenium and small doses of zinc. Archiv Euromedica. 2023;13(4):105-6

9. Oyagbemi AA. Cobalt chloride toxicity elicited hypertension and cardiac complication via induction of oxidative stress and upregulation of COX-2/Bax signaling pathway. *Hum Exp Toxicol.* 2019;38(5):519-32.

10. Saylor DM. Predicting patient exposure to nickel released from cardiovascular devices using multi-scale modeling. *Acta Biomaterialia.* 2018;70:304-14.

11. Song C, Shen X. Effects of Environmental Zinc Deficiency on Antioxidant System Function in Wumeng Semi-fine Wool Sheep. *Biol Trace Elem Res.* 2020;195(1):110-6.

12. Wang N. Supplementation of micronutrient selenium in metabolic diseases: its role as an antioxidant. *Oxidative medicine and cellular longevity.* 2017;2017:96–97

13. Wu J, Ding T, Sun Y. Zinc protects against nickel-induced cardiotoxicity via inhibition of oxidative stress and calcium dysregulation in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology.* 2020;76(15):103-342.

Библиографическая ссылка:

Оганесян Д.Х., Брин В.Б. Экспериментальная коррекция органическим селеном и малыми дозами цинка изменений перекисного окисления липидов при никелевой интоксикации (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №6. Публикация 3-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-6/3-7.pdf> (дата обращения: 27.11.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-6-3-7. EDN COVNTU*

Bibliographic reference:

Oganesyan DKH, Brin VB. Jeksperimental'naja korrekciya organicheskim selenom i malymi dozami cinka izmenenij perekisnogo okislenija lipidov pri nikelеvoj intoksikacii (kratkoe soobshhenie) [Experimental correction of lipid peroxidation changes at nickel poisoning using organic selenium and small zinc dosages (short message)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2023 [cited 2023 Nov 27];6 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-6/3-7.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-6-3-7. EDN COVNTU

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-6/e2023-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY