

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

ИССЛЕДОВАНИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИНДОЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНОГО 1-БЕНЗИЛИНДОЛА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА И ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС

Горохова Л.Г.^{1,2},
Михайлова Н.Н.¹,
Жукова А.Г.^{1,2},
Казицкая А.С.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (654041, г. Новокузнецк, ул. Кузцова, 23, Россия)

² Кузбасский гуманитарно-педагогический институт ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» (654041, г. Новокузнецк, ул. Циолковского, 23, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Горохова Лариса Геннадьевна,
e-mail: ponomarikova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Индол и его производные широко используются во всех сферах фармацевтического производства. Токсикометрия индольных соединений достаточно изучена. Вместе с тем сведения о токсическом влиянии на отдельные органы и системы при длительном поступлении в организм большинства соединений до сих пор отсутствуют.

Цель исследования. Экспериментальное изучение токсического влияния индола и его производного 1-бензилиндола на функциональное состояние сердца и показатели крови.

Материал и методы. Работа проведена на 46 белых крысах, разделённых на группы: контрольная (n = 22); животные, получавшие индол 1 раз в день в течение 1 месяца (n = 12); животные, получавшие 1-бензилиндол 1 раз в день в течение 1 месяца (n = 12). Вещества вводили внутривенно 5 дней в неделю. Состояние животных оценивали по интегральным параметрам, показателям периферической крови и биохимических анализов сыворотки, морфологическим данным.

Результаты. Введение индола и 1-бензилиндола приводило к увеличению электрической активности предсердий, уменьшению продолжительности комплекса QRS и статистически значимо снижало артериальное давление и температуру тела по сравнению с контролем. Поступление индола и 1-бензилиндола снижало количество эритроцитов и гемоглобина, повышало активность аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, увеличивало концентрации мочевины, общего холестерина и триглицеридов в крови. На фоне длительного воздействия индола и 1-бензилиндола в сердце крыс выявлены нарушения дистрофического характера, гипертрофические и атрофические изменения отдельных волокон с резко выраженным полнокровием сосудов микроциркуляторного русла.

Заключение. Индол и 1-бензилиндол в условиях длительного поступления в организм приводят к функциональным нарушениям сердечно-сосудистой системы, которые являются причиной развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, атеросклеротических поражений сосудов. Профилактические мероприятия на производствах, где возможен контакт с индолом и его производными, должны включать регулярные профосмотры работников с обязательным контролем электрокардиографии и расширенными показателями общего и биохимического анализов крови.

Ключевые слова: индол, 1-бензилиндол, экспериментальные крысы, функциональное состояние сердца, биохимия крови, морфология сердца

Для цитирования: Горохова Л.Г., Михайлова Н.Н., Жукова А.Г., Казицкая А.С. Исследования воздействия индола и его производного 1-бензилиндола на функциональное состояние сердца и показатели крови лабораторных крыс. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(1): 64-72. doi: 10.29413/ABS.2024-9.1.7

Статья поступила: 14.06.2022

Статья принята: 10.11.2023

Статья опубликована: 26.03.2024

STUDIES OF THE EFFECT OF INDOLE AND ITS DERIVATIVE 1-BENZYLINDOLE ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE HEART AND BLOOD VALUES OF LABORATORY RATS

Gorokhova L.G.^{1,2},
Mikhailova N.N.¹,
Zhukova A.G.^{1,2},
Kazitskaya A.S.¹

¹ Research Institute for Complex Problems
of Hygiene and Occupational Diseases
(Kutuzova str. 23, Novokuznetsk 654041,
Russian Federation)

² Kuzbass Humanitarian Pedagogical
Institute, Kemerovo State University
(Tsiolkovskogo str. 23,
Novokuznetsk 654041, Russian Federation)

Corresponding author:
Larisa G. Gorokhova,
e-mail: ponomarikova@mail.ru

ABSTRACT

Background. Indole and its derivatives are widely used in all areas of pharmaceutical production. The toxicometry of indole compounds has been sufficiently studied. At the same time, there is still no information on the toxic effect on individual organs and systems during long-term intake of most compounds.

The aim. To carry out an experimental study of the toxic effect of indole and its derivative 1-benzylindole on the functional state of the heart and blood values.

Materials and methods. The work was carried out on 46 white rats, divided into groups: control group (n = 22); animals receiving indole once a day for 1 month (n = 12); animals receiving 1-benzylindole once a day for 1 month (n = 12). The substances were administered intragastrically 5 days a week. The condition of the animals was assessed by integral parameters, peripheral blood parameters and biochemical serum tests, and morphological data.

Results. Administration of indole and 1-benzylindole caused an increase in the electrical activity of the atria, a decrease in the duration of the QRS complex, and a statistically significant decrease in blood pressure and body temperature compared to the control group. The intake of indole and 1-benzylindole decreased the number of red blood cells and hemoglobin, increased the activity of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase, and increased the concentrations of urea, total cholesterol and triglycerides in the blood. Against the background of long-term exposure to indole and 1-benzylindole, dystrophic disorders, hypertrophic and atrophic changes in individual fibers with a pronounced congestion of the microcirculatory vessels were revealed in the heart of rats.

Conclusion. Indole and 1-benzylindole in case of long-term intake lead to functional disorders of the cardiovascular system, which cause the development of arterial hypertension, coronary heart disease, and atherosclerotic vascular lesions. Preventive measures in industries with possible contact with indole and its derivatives should include regular medical examinations of workers with mandatory monitoring of electrocardiography and advanced indicators of general and biochemical blood tests.

Key words: indole, 1-benzylindole, experimental rats, functional state of the heart, blood biochemistry, heart morphology

Received: 14.06.2022
Accepted: 10.11.2023
Published: 26.03.2024

For citation: Gorokhova L.G., Mikhailova N.N., Zhukova A.G., Kazitskaya A.S. Studies of the effect of indole and its derivative 1-benzylindole on the functional state of the heart and blood values of laboratory rats. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(1): 64-72. doi: 10.29413/ABS.2024-9.1.7

ВВЕДЕНИЕ

Современный фармацевтический промышленный комплекс характеризуется внедрением в производство новых соединений, часто имеющих комплексный характер действия на организм. Этот процесс во многом определяет изменение клинко-патогенетической специфики современных вариантов профессиональных интоксикаций и возникновения новых неспецифических реакций, которые могут доминировать в клинической картине заболеваний. Показано, что сердечно-сосудистый комплекс высокочувствителен к токсическому действию химических веществ, что проявляется в виде дистрофических изменений в миокарде и вегетативно-сосудистой дистонии [1, 2]. Однако выявление механизмов возникновения нарушений, их нозологической дифференциации и диагностики значительно усложняет тот факт, что поражения кардиоваскулярной системы химической этиологии развиваются при сочетанном воздействии на организм целого комплекса технологических факторов. Поэтому проведение расширенных экспериментальных исследований позволяет вычлнить фактор химического воздействия из общего комплекса неблагоприятных факторов и ранжировать его значение в развитии различных патологий сердечно-сосудистой системы.

Индол (2,3-бензпиррол) – органическое соединение ряда азотсодержащих гетероциклов, родоначальник обширной группы синтетических и существующих в природе соединений. Его содержание достаточно высоко в каменноугольных смолах, в некоторых растительных эфирных маслах (например, в растениях семейства маслиновые, цитрусовые). Индол и его многочисленные производные широко применяются в химическом производстве, особенно в фармацевтической отрасли. Среди них выявлены соединения, обладающие высокой степенью биологической активности и широкой гаммой фармакологического воздействия на организм человека [3]. Так, у индольного производного – 1-бензилиндола –

выявлена кардиотропная, антиаритмическая, противовоспалительная и местноанестезирующая активность [4].

Широкое использование индола и его соединений отразилось в подробном изучении токсикометрических показателей веществ [5, 6]. Вместе с тем сведения о токсическом влиянии индола и 1-бензилиндола на сердечно-сосудистый комплекс при их длительном поступлении в организм до сих пор отсутствуют. Поэтому целью исследования было экспериментальное изучение токсического влияния индола и его производного 1-бензилиндола на функциональное состояние сердца и показатели крови.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн и условия проведения исследования. Физико-химические и токсикометрические свойства индола и его производного 1-бензилиндола представлены в таблице 1.

Исследования выполнены на 46 белых лабораторных половозрелых крысах-самцах. Животные содержались и выводились из эксперимента в соответствии с требованиями руководства Министерства здравоохранения и социального развития России «Об утверждении правил лабораторной практики» (№ 708-н от 23.08.2010) и международных правил «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (Страсбург, 1986).

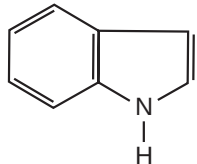
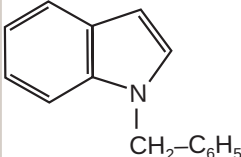
Этическая экспертиза. На проведение экспериментального исследования получено положительное решение Комитета по биомедицинской этике при ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (протокол № 3, § 1 от 12.05.2022). Все животные проходили необходимый карантин и находились в стандартных условиях содержания при естественном световом режиме и свободном доступе к воде. Кормили крыс по нормам, установленным приказом Министерства здравоохране-

ТАБЛИЦА 1

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ТОКСИКОМЕТРИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИССЛЕДУЕМЫХ ВЕЩЕСТВ

TABLE 1

PHYSICOCHEMICAL AND TOXICOMETRIC PROPERTIES OF THE STUDIED SUBSTANCES

Вещество	Структурная формула	Брутто-формула	Молекулярная масса	Агрегатное состояние	DL ₅₀ (перорально)	Класс опасности
Индол (2,3-бензпиррол) CAS Registry 120-72-9		C ₈ H ₇ N	117,15	Кристаллический порошок бледно-жёлтого цвета с резким характерным индольным запахом	Крысы – 1200 мг/кг [7, 8]	III (умеренно опасно)
1-бензилиндол CAS Registry 3377-71-7		C ₁₅ H ₁₃ N	207,262	Аморфный порошок розовато-кремового цвета со специфическим индольным неприятным запахом	Крысы – 5800 мг/кг	IV (малоопасно)

ния СССР № 1179 от 10.10.1983 «Об утверждении нормативов затрат кормов для лабораторных животных в учреждении здравоохранения».

Продолжительность исследования, описание и методы регистрации. Одновременно проводили две серии опытов. В первой крысы были разделены на контрольную группу ($n = 11$) и группу животных, получавших индол ($n = 12$). Во второй серии крысы были разделены на контрольную группу ($n = 11$) и группу животных, получавших 1-бензилиндол ($n = 12$). Продолжительность введения веществ составляла 1 месяц с перерывами на выходные дни. Изучаемые вещества вводили внутривентрикулярно металлическим зондом в дозе $0,1 \text{ DL}_{50}$ в виде 20%-й взвеси на крахмальном геле 5 дней в неделю 1 раз в день. Контрольные животные получали крахмальный гель внутривентрикулярно в соответствующих дозах. Внешний осмотр каждого животного проводили в течение первого часа после введения препарата и каждые 10 дней. Животных еженедельно взвешивали и визуально отмечали отклонения в потреблении корма и воды в отдельных клетках каждый день.

Заключение о степени воздействия веществ на общее состояние животных делали с учётом динамики массы тела и измерения ректальной температуры с помощью электротермометра ТПЭМ-1; оценивались двигательная активность и величина суммационно-порогового показателя (СПП). У животных снимали показатели артериального давления неинвазивным методом с помощью тонометра LE 5001 (PANLAB, S.L. Energia, 112 08940 Cornell, Испания).

В процессе эксперимента, на 10-е и 20-е сутки, у крыс снимали показатели электрокардиограммы (ЭКГ), которые регистрировали во втором стандартном отведении по методу Л.В. Лирмана (1962).

Забор крови осуществляли у крыс из хвостовой вены. Исследования проводили по ряду общепринятых клинических исследований периферической крови: количеству эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, анализу лейкоцитарной формулы. Для определения содержания гемоглобина использовали стандартный цианметгемоглобиновый фотометрический метод [9]. Подсчёт количества эритроцитов и лейкоцитов проводили пробирочным методом в камере Горяева. Расчёт числа эритроцитов и лейкоцитов производили по стандартным формулам.

Стандартными методами с помощью диагностических наборов фирмы «Вектор-Бест» (Россия) определялись следующие биохимические показатели сыворотки крови: активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), глюкозы, мочевины, общего холестерина и триглицеридов.

Проводили гистоморфологическое исследование ткани сердца, печени и почек. В качестве фиксатора использовали 12%-й раствор формалина. После гистологической проводки на аппарате АГП-1 (Россия) образцы заливали в парафин. Готовили срезы толщиной 5–7 мкм на ротационном микротоме МЗП-01 (Россия). Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону для выявления эла-

стических и коллагеновых волокон. Гистологические препараты исследовали методом световой микроскопии на Nikon Eclipse E 200 (Nikon, Япония) с передачей цифрового изображения на монитор и обработкой в программе BioVision 4.0.

Статистический анализ. Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica for Windows v. 10 (StatSoft Inc., США) методами вариационной статистики с расчётом следующих показателей: среднего значения, стандартной ошибки среднего, статистической значимости отличий между группами сравнения по параметрическому критерию Стьюдента (t) в случаях нормального распределения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведённые исследования выявили значительные нарушения в организме экспериментальных животных, подвергшихся воздействию индола и 1-бензилиндола. Электрокардиографическое обследование группы опытных животных, затравленных индолом, выявило статистически значимое увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и увеличение продолжительности зубца Р на 10 %, являющееся идентификатором увеличения электрической активности предсердий (табл. 2) [10]. Кроме того, ЭКГ крыс, получавших как индол, так и 1-бензилиндол, показало уменьшение продолжительности комплекса QRS.

Статистически значимое увеличение высоты зубца R при снятии ЭКГ с крыс, переживших отравление 1-бензилиндолом, также является показателем наличия функциональных нарушений сердца.

Показатели электрической активности сердечной мышцы при поступлении в организм индола коррелируют со снижением уровня общей возбудимости опытных животных, которое отразилось в изменении СПП и двигательной активности (табл. 3). Негативное влияние введения индола и 1-бензилиндола на физиологические и поведенческие реакции выразилось в повышении способности нервной системы суммировать подпороговые импульсы на 12 % и снижении двигательной активности животных в лабиринте: общей горизонтальной – на 30 %; направленной горизонтальной и вертикальной – на 40 %, интегрального показателя – на 20 %. На протяжении подострого введения отмечено статистически значимое снижение температуры тела на $0,4\text{--}0,6\text{ }^{\circ}\text{C}$. У животных, переживших отравление индолом, выявлено статистически значимо выраженное снижение артериального давления.

Анализ состава компонентов периферической крови показал, что введение животным исследуемых токсикантов привело к относительной эритропении и снижению концентрации гемоглобина (табл. 4). В количественной характеристике белой крови отмечена относительная лейкопения, развивающаяся за счёт снижения на 21–23 % числа палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. Уменьшение количества лейкоцитов привело к относительному лимфоцитозу. Отмечена стати-

ТАБЛИЦА 2
ПОКАЗАТЕЛИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ КРЫС
ПРИ ПОДОСТРОМ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОМ ВВЕДЕНИИ
ВЕЩЕСТВ (M ± m)

TABLE 2
ELECTROCARDIOGRAM PARAMETERS OF RATS
WITH SUBACUTE INTRAGASTRIC ADMINISTRATION
OF SUBSTANCES (M ± m)

Показатели	Группы животных (количество)	Индол	1-бензилиндол
ЧСС, в мин	Опыт (n = 12)	524,0 ± 7,50*	540,0 ± 9,54
	Контроль (n = 11)	496,9 ± 7,74	528,0 ± 11,53
Продолжительность зубца Р, мс	Опыт (n = 12)	21,2 ± 0,73*	19,9 ± 0,21
	Контроль (n = 11)	19,2 ± 0,34	19,7 ± 0,22
Высота зубца Р, мВ	Опыт (n = 12)	0,12 ± 0,02	0,13 ± 0,02
	Контроль (n = 11)	0,15 ± 0,019	0,16 ± 0,01
Продолжительность интервала Р–Q, мс	Опыт (n = 12)	44,5 ± 1,25	43,4 ± 0,73
	Контроль (n = 11)	44,1 ± 1,16	43,1 ± 1,19
Продолжительность комплекса QRS, мс	Опыт (n = 12)	19,5 ± 0,25*	19,4 ± 0,21**
	Контроль (n = 11)	20,6 ± 0,46	20,3 ± 0,21
Высота зубца R, мВ	Опыт (n = 12)	0,62 ± 0,07	0,77 ± 0,07*
	Контроль (n = 11)	0,65 ± 0,07	0,95 ± 0,05

Примечание. Различия с контрольной группой животных статистически значимы: * – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$.

ТАБЛИЦА 3
ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ КРЫС
ПРИ ПОДОСТРОМ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОМ ВВЕДЕНИИ
ВЕЩЕСТВ (M ± m)

TABLE 3
INTEGRAL INDICATORS OF THE CONDITION OF RATS
WITH SUBACUTE INTRAGASTRIC ADMINISTRATION
OF SUBSTANCES (M ± m)

Показатели	Группы животных (количество)	Индол	1-бензилиндол
Суммационно-пороговый показатель, В	Опыт (n = 12)	4,9 ± 0,19*	4,8 ± 0,10
	Контроль (n = 11)	4,4 ± 0,15	4,6 ± 0,10
Температура тела, °C	Опыт (n = 12)	37,7 ± 0,12**	37,5 ± 0,14***
	Контроль (n = 11)	38,1 ± 0,08	38,1 ± 0,06
Давление, мм рт. ст.	Опыт (n = 12)	132,2 ± 5,81	–
	Контроль (n = 11)	136,3 ± 3,72	–
	Опыт (n = 12)	81,5 ± 4,01*	–
	Контроль (n = 11)	93,5 ± 3,65	–
	Опыт (n = 12)	98,2 ± 3,18*	–
	Контроль (n = 11)	108,5 ± 3,61	–
Двигательная активность	Опыт (n = 12)	21,8 ± 2,78*	24,0 ± 3,91
	Контроль (n = 11)	28,9 ± 1,76	27,8 ± 2,68
	Опыт (n = 12)	5,7 ± 1,03	5,3 ± 1,03
	Контроль (n = 11)	8,2 ± 1,04	7,2 ± 1,03
	Опыт (n = 12)	6,3 ± 1,12	5,3 ± 1,03*
	Контроль (n = 11)	9,2 ± 0,77	8,3 ± 1,04
интегральный показатель активности	Опыт (n = 12)	11,8 ± 1,05*	13,0 ± 1,04
	Контроль (n = 11)	14,8 ± 0,32	13,8 ± 0,41

Примечание. Различия с контрольной группой животных статистически значимы: * – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$.

стически не значимо выраженная тенденция к увеличению на 12–15 % количества эозинофилов в крови животных, подвергшихся отравлению индолом.

Уровень гликемии является значимым диагностическим маркером, показывающим степень тяжести биохимических расстройств при интоксикациях. У крыс, за-

травленных индолом, наблюдалось повышение уровня глюкозы в сыворотке крови на 24 %, при затравке 1-бензилиндролом – на 14 % (табл. 4). Отмечено увеличение концентрации мочевины в крови на 20 %.

При введении как индола, так и 1-бензилиндола в сыворотке крови определялась статистически значи-

ТАБЛИЦА 4
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС ПРИ ПОДОСТРОМ
ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОМ ВВЕДЕНИИ ВЕЩЕСТВ ($M \pm m$)

TABLE 4
HEMATOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS
OF BLOOD SERUM OF RATS WITH SUBACUTE
INTRAGASTRIC ADMINISTRATION OF SUBSTANCES
($M \pm m$)

Показатели	Группы животных (количество)	Индол	1-бензилиндрол
Показатели периферической крови			
Гемоглобин, г/л	Опыт ($n = 12$)	156,2 $\pm$ 3,87	148,5 $\pm$ 4,48*
	Контроль ($n = 11$)	161,6 $\pm$ 3,26	161,0 $\pm$ 3,36
Эритроциты, $10^{12}/л$	Опыт ($n = 12$)	7,10 $\pm$ 0,12	6,65 $\pm$ 0,12*
	Контроль ($n = 11$)	7,30 $\pm$ 0,11	7,0 $\pm$ 0,11
Лейкоциты, $10^9/л$	Опыт ($n = 12$)	12,0 $\pm$ 1,22	12,5 $\pm$ 1,08
	Контроль ($n = 11$)	13,6 $\pm$ 1,47	15,2 $\pm$ 1,34
Палочкоядерные нейтрофилы, %	Опыт ($n = 12$)	1,0 $\pm$ 0,01	0,9 $\pm$ 0,12
	Контроль ($n = 11$)	1,3 $\pm$ 0,12	1,0 $\pm$ 0,24
Сегментоядерные нейтрофилы, %	Опыт ($n = 12$)	14,9 $\pm$ 1,12	20,1 $\pm$ 1,83
	Контроль ($n = 11$)	21,7 $\pm$ 1,84	24,1 $\pm$ 2,82
Эозинофилы, %	Опыт ($n = 12$)	2,8 $\pm$ 0,62	2,8 $\pm$ 0,62
	Контроль ($n = 11$)	2,2 $\pm$ 0,87	2,2 $\pm$ 0,37
Моноциты, %	Опыт ($n = 12$)	6,1 $\pm$ 0,50	6,6 $\pm$ 0,37
	Контроль ($n = 11$)	7,1 $\pm$ 0,74	6,8 $\pm$ 0,74
Лимфоциты, %	Опыт ($n = 12$)	76,6 $\pm$ 1,12	67,8 $\pm$ 1,85
	Контроль ($n = 11$)	67,6 $\pm$ 3,36	63,0 $\pm$ 3,48
Биохимические показатели сыворотки крови			
Активность АсАТ, ммоль/(ч • л)	Опыт ($n = 12$)	1,99 $\pm$ 0,074***	1,73 $\pm$ 0,040***
	Контроль ($n = 11$)	1,49 $\pm$ 0,075	1,47 $\pm$ 0,047
Активность АлАТ, ммоль/(ч • л)	Опыт ($n = 12$)	1,27 $\pm$ 0,115***	0,77 $\pm$ 0,073
	Контроль ($n = 11$)	0,62 $\pm$ 0,050	0,67 $\pm$ 0,044
Холестерин, ммоль/л	Опыт ($n = 12$)	2,0 $\pm$ 0,097**	2,0 $\pm$ 0,125***
	Контроль ($n = 11$)	1,6 $\pm$ 0,086	1,4 $\pm$ 0,051
Триглицериды, ммоль/л	Опыт ($n = 12$)	0,67 $\pm$ 0,054**	0,65 $\pm$ 0,042*
	Контроль ($n = 11$)	0,45 $\pm$ 0,054	0,43 $\pm$ 0,078
Мочевина, ммоль/л	Опыт ($n = 12$)	5,9 $\pm$ 0,164	6,7 $\pm$ 0,470**
	Контроль ($n = 11$)	4,9 $\pm$ 0,122	5,2 $\pm$ 0,156
Глюкоза, ммоль/л	Опыт ($n = 12$)	7,7 $\pm$ 0,222***	8,0 $\pm$ 0,347
	Контроль ($n = 11$)	6,2 $\pm$ 0,261	7,0 $\pm$ 0,295

Примечание. Различия с контрольной группой животных статистически значимы: * – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$.

мо повышенная в 1,2–1,3 раза активность АсАТ и АлАТ. Изучение липидного обмена обнаружило увеличение концентрации общего холестерина в сыворотке крови на 25 % при введении индола и на 40 % при введении 1-бензилиндола, а также триглицеридов – на 45 и 50 % соответственно.

Выявленные на функциональном и биохимическом уровнях изменения подтверждаются данными морфологических исследований ткани сердца, печени и почек. Так, в миокарде выявлены следующие изменения: кардиомиоциты истончённые, с наличием подчёркнутой истерченности; сосуды микроциркуляторного русла выражено полнокровны; межмышечные пространства расширены; в некоторых участках миокарда выявлены остаточные следы круглоклеточной инфильтрации. За счёт некоторой «гомогенизации» среднего слоя сосудистой стенки наблюдается утолщение сосудов; в них отмечается незначительная инфильтрация с элементами лимфоидного ряда. В сосудистом просвете – явления стаза со скоплением агрегированных эритроцитов.

В печени отмечена умеренно выраженная жировая дистрофия, которой сопутствовало значительное уменьшение содержания гликогена в цитоплазме гепатоцитов в сравнении с контролем.

Поступление токсикантов вызвало ответную компенсаторно-приспособительную реакцию организма, которая проявилась в диффузной пролиферации купферовых клеток. Ренальные повреждения выражены в виде увеличенных в размерах клубочков; в результате набухания капиллярного эндотелия просвет капсулы Шумлянского – Боумана сужен, эпителий канальцев почек набухший, в просвете канальцев обнаруживаются рыхлые белковые массы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о токсическом влиянии индола и 1-бензилиндола на сердечно-сосудистую систему в российских и иностранных открытых источниках незначительны, в то время как индол и его производные являются ценным промышленным сырьём для химической и фармацевтической промышленности. Проведённые исследования определили изученные ксенобиотики как умеренно и малоопасные при остром внутрижелудочном поступлении в организм, но это не исключает возможного токсического действия, особенно на сердце и систему крови, при подостром и хроническом воздействии.

Результаты проведённого эксперимента обнаружили функциональные нарушения в работе сердца. При ЭКГ-мониторинге группы животных, получавших индол, выявлены признаки увеличения электрической активности предсердий. Выявленное на ЭКГ крыс, подвергшихся отравлению обоими веществами, укорочение продолжительности комплекса QRS по сравнению с контролем может свидетельствовать об ускорении процесса депolarизации и служить признаком электрической нестабильности миокарда [11].

Поражения кардиососудистого тракта не являются обособленными, а развиваются в сочетании с другими общими и специфическими проявлениями повреждающего действия химического агента на организм. Введение как индола, так и 1-бензилиндола статистически значимо снижало артериальное давление и температуру тела, вызывало изменение показателей двигательной активности и СПП, что демонстрирует снижение общей возбудимости организма животных.

Являясь универсальной, система защиты организма вызывает целый ряд монотипных ответных гематологических реакций. Поступление веществ в организм вызывает системное поражение процессов гемопоэза, которое проявляется в виде уменьшения количества эритроцитов и концентрации гемоглобина [12, 13]. Наиболее типичной защитной реакцией организма на воздействие токсинов может считаться изменение процентного соотношения элементов белой крови. При исследовании состава белой крови отмечена относительная лейкопения за счёт снижения числа палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, что может иметь диагностическое значение. Уменьшение количества лейкоцитов привело к относительному лимфоцитозу. Количество эозинофилов в крови животных, подвергшихся отравлению индолом, увеличено.

Повышенный уровень активности ферментов в медико-биологических исследованиях служит маркером больного органа, отражающим уровень его морфологических деструктивных изменений и физиологической интенсивности метаболизма. Уровень гликемии отражает масштаб тяжести биохимических расстройств при интоксикациях. У крыс, затравленных индолом и 1-бензилиндолом, отмечено повышение уровня глюкозы в сыворотке крови, что может свидетельствовать о нарушении окисления основных энергетических субстратов в органах в результате их токсического повреждения.

В стандартных клинических исследованиях определение изменения активности аминотрансфераз считается одним из наиболее высокочувствительных маркерных анализов для изучения функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Данные ферменты являются индикаторами состояния мембран органов, для которых характерна их наибольшая активность. Для АсАТ в первую очередь таким органом является миокард [14, 15]. Поэтому повышенная активность АсАТ в сыворотке крови животных, получавших индол и 1-бензилиндол, отражает вероятные мембранные нарушения, сопровождающиеся выходом фермента в кровь. При этом повышение активности АлАТ может сигнализировать не только о поражении гепатоцитов, но и о доминирующих в организме экспериментальных животных анаболических процессах [16].

При изучении липидного обмена выявлено увеличение концентрации общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови опытных групп животных. Протерогенное действие токсикантов может стать одним из преморбидных факторов, вызывающих развитие артериальной гипертензии в условиях хронического отравления. Развивающаяся в условиях интоксикации ги-

перхолестеринемия может быть обусловлена как способностью ксенобиотиков к активации ряда ферментов, участвующих в биосинтезе холестерина, так и параллельным ингибированием энзимов, участвующих в его расщеплении [17].

Выявленное в эксперименте увеличение концентрации мочевины в сыворотке крови на 20 % может сигнализировать о начальных стадиях нарушения портального кровообращения с присоединением почечной недостаточности.

Морфогистологические исследования подтвердили токсический эффект на сердце животных, подвергшихся отравлению индолом и 1-бензилиндолом. В строении сердца крыс, затравленных этими соединениями, прослеживались изменения дистрофического характера, гипертрофических и атрофических изменений отдельных волокон, в микроциркуляторном сосудистом русле стенки утолщены за счёт гипертрофии клеток мышечного слоя, резко выражено полнокровие.

Ограничения исследования. Исследование ограничено изучением токсикологических характеристик индола и 1-бензилиндола. Опыты *in vivo*, проведённые в соответствии с директивными документами по охране экспериментальных животных, ограничивают их количество, связанное с опасностями животных и с общественными этическими взглядами на опыты *in vivo*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты экспериментальных исследований показали, что индол и 1-бензилиндол в условиях длительного поступления в организм приводят к нарушениям работы сердца, клиническими проявлениями которых могут стать такие заболевания, как артериальная гипертензия, кардиосклероз, стенокардия, аритмии сердца, атеросклеротическое поражение сосудов. С целью профилактики на производствах, где возможен контакт работающих с индолом и его производными, кроме постоянного мониторинга рабочих мест и обязательного использования средств индивидуальной защиты, необходимы регулярные профосмотры работников с расширенными показателями общего и биохимического анализов крови и обязательным контролем ЭКГ.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование

Исследование не имело финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ядыкина Т.К., Коротенко О.Ю., Панев Н.И., Семенова Е.А., Жукова А.Г., Михайлова Н.Н. Клинико-экспериментальные исследования особенностей формирования сердечно-сосуди-

стых нарушений в условиях фтористой интоксикации организма. *Медицина труда и промышленная экология*. 2020; 60(6): 375-380. [Yadykina TK, Korotenko OYu, Panev NI, Semenova EA, Zhukova AG, Mikhailova NN. Clinical and experimental studies of cardiovascular disorders in the conditions of fluoride intoxication of the body. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2020; 60(6): 375-380. (In Russ.)]. doi: 10.31089/1026-9428-2020-60-6-375-380

2. Еропкин М.Ю. Механизмы и модели исследования токсичности на клеточном уровне. *Прикладная токсикология*. 2010; 1(2): 30-49. [Eropkin MYu. Mechanisms and models for studying toxicity at the cellular level. *Prikladnaya toksikologiya*. 2010; 1(2): 30-49. (In Russ.)].

3. Малышкина Н.А., Юшков Г.Г., Моторина И.Г., Юшков А.Г. Индол и его производные в медицине. *Вестник Ангарского государственного технического университета*. 2022; 16: 192-197. [Malyshkina NA, Yushkov GG, Motorina IG, Yushkov AG. Indole and its derivatives in medicine. *Bulletin of the Angarsk State Technical University*. 2022; 16: 192-197. (In Russ.)]. doi: 10.36629/2686-777X-2022-1-16-192-197

4. Богус С.К., Галенко-Ярошевский П.А., Суздаев К.Ф. Антиаритмическая активность производного индола SS-68 при желудочковых и предсердных формах нарушений ритма сердца. *Новые технологии*. 2012; 4: 274-279. [Bogus SK, Galenko-Yaroshevsky PA, Suzdalev KF. Antiarrhythmic activity of indole derivative SS-68 in ventricular and atrial forms of heart rhythm disorders. *New Technologies*. 2012; 4: 274-279. (In Russ.)].

5. National Center for Biotechnology Information (NCBI). PubChem compound summary for CID 798, indole. 2021. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Indole> [date of access: 28.05.2022].

6. National Center for Biotechnology Information (NCBI). PubChem compound summary for CID 96913, 1-benzylindole. 2021. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1-Benzylindole> [date of access: 28.05.2022].

7. Мартынова Н.А., Горохова Л.Г. Токсикологическая характеристика индола как основа его гигиенического нормирования. *Гигиена и санитария*. 2012; 91(6): 61-64. [Martynova NA, Gorokhova LG. Toxicological characteristics of indole as the basis for its hygienic regulation. *Hygiene and Sanitation*. 2012; 91(6): 61-64. (In Russ.)].

8. Мартынова Н.А., Горохова Л.Г. Токсикологическая оценка индола. *Acta biomedica scientifica*. 2009; 1(65): 248-251. [Martynova NA, Gorokhova LG. Toxicological evaluation of indole. *Acta biomedica scientifica*. 2009; 1(65): 248-251. (In Russ.)].

9. Чечеткин А.В., Касьянов А.Д., Голованова И.С., Гришина Г.В., Кирьянова Г.Ю., Потихонова Н.А., и др. Анализ соответствия гематологических методов исследования при контроле качества эритроцитсодержащих компонентов крови. *Трансфузиология*. 2019; 20(3): 81-192. [Chechetkin AV, Kas'yanov DA, Golovanova IS, Grishina GV, Kiryanova GY, Potihonova NA, et al. Compliance analysis of haematological research methods for the quality control of red blood cell components. *Transfusiology*. 2019; 20(3): 81-192. (In Russ.)].

10. Привалова И.Л., Шевелев О.А., Ходорович Н.А. Кузнецова Т.Ш., Глотова И.В., Легостаева Т.Н., и др. Электрокардиография у крыс в экспериментальных исследованиях (обзор литературы). *Генетика и разведение животных*. 2019; (2): 108-120. [Privalova IL, Shevelev OA, Hodorovich NA, Kuznetsova TS, Glotova IB, Legostaeva TN, et al. Electrocardiography in rats in experimental studies (literature review). *Genetika i razvedenie zhivotnykh*. 2019; (2): 108-120. (In Russ.)].

Glotova IV, Legostaeva TN, et al. Electrocardiography in rats in experimental studies (review of the literature). *Genetics and Breeding of Animals*. 2019; (2): 108-120. (In Russ.)). doi: 10.31043/2410-2733-2019-2-108-120

11. Лычева Н.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г., Рыбакова А.В. Влияние различных видов анестезии на параметры электрокардиограммы у крыс. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2018; 2: 16-23. [Lycheva NA, Makarova MN, Makarov VG, Rybakova AV. Effect of different species of anesthesia on electrocardiogram parameters in rats. *Laboratory Animals for Science*. 2018; 2: 16-23. (In Russ.)). doi: 10.29296/2618723X-2018-02-02

12. Салахутдинов Н.Ф., Лаев С.С., Сергеевичев Д.С. Модуляторы нарушения гемопоэза (обзор). *Химия в интересах устойчивого развития*. 2020; 28(4): 343-365. [Salakhutdinov NF, Laev SS, Sergeevichev DS. Modulators of hematopoiesis disorders (a review). *Chemistry for Sustainable Development*. 2020; 28(4): 343-365. (In Russ.)). doi: 10.15372/KhUR2020239

13. Mandarapu R, Prakhya BM. *In vitro* myelotoxic effects of cypermethrin and mancozeb on human hematopoietic progenitor cells. *J Immunotoxicol*. 2015; 12(1): 48-55. doi: 10.3109/1547691X.2014.880535

14. Кудяева И.В., Маснавиева Л.Б., Дьякович О.А. Бейгель Е.А., Шаяхметов С.Ф., Авраменко К.А. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции и состояния сердечно-сосудистой системы у лиц с профессиональной бронхолегочной патологией. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; 1: 6-10. [Kudaeva IV, Masnavieva LB, D'yakovich OA, Beygel' EA, Shayahmetov SF, Avramenko KA. Biochemical markers of endothelial dysfunction and cardiovascular system state in patients with occupational bronchopulmonary diseases. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2017; 1: 6-10. (In Russ.)).

15. O'Connor RE, Brady W, Brooks SC, Diercks D, Egan J, Ghaemmaghami C, et al. Part 10: Acute coronary syndromes. 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2010; 122(2): 787-817. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971028

16. Рослый И.М., Водолажская М.Г. *Правила чтения биохимического анализа. Руководство для врача*; 3-е изд. М.: МИА; 2020. [Rosly IM, Vodolazskaya MG. *Rules for reading biochemical analysis. Guide*; 3rd ed. Moscow: MIA; 2020. (In Russ.)).

17. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Землянова М.А., Горяев Д.В., Лужецкий К.П., Валина С.Л., и др. Роль химических факторов риска в развитии сосудистых нарушений у взрослого населения селитебных территорий в зоне влияния предприятий алюминиевого производства. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; 11: 8-13. [Zaitseva NV, Ustinova OYu, Zemlyanova MA, Goryaev DV, Luzhetskiy KP, Valina SL, et al. Role of chemical risk factors in vascular disorders development in adult residents of populated area influenced by aluminium production enterprises. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2017; (11): 8-13. (In Russ.)).

Сведения об авторах

Горохова Лариса Геннадьевна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний»; доцент кафедры естественнонаучных дисциплин, Кузбасский гуманитарно-педагогический институт ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», e-mail: ponomarikova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0545-631X>

Михайлова Надежда Николаевна – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», e-mail: napmih@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1127-6980>

Жукова Анна Геннадьевна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний»; заведующая кафедрой естественнонаучных дисциплин, Кузбасский гуманитарно-педагогический институт ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», e-mail: nyura_g@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4797-7842>

Казницкая Анастасия Сергеевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», e-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8292-4810>

Information about the authors

Larisa G. Gorokhova – Cand. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Molecular Genetic and Experimental Research, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases; Associate Professor at the Department of Natural Sciences, Kuzbass Humanitarian Pedagogical Institute, Kemerovo State University, e-mail: ponomarikova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0545-631X>

Nadezhda N. Mikhailova – Dr. Sc. (Biol.), Chief Research Officer at the Laboratory of Molecular Genetic and Experimental Research, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, e-mail: napmih@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1127-6980>

Anna G. Zhukova – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Genetic and Experimental Research, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases; Head of the Department of Natural Sciences, Kuzbass Humanitarian Pedagogical Institute, Kemerovo State University, e-mail: nyura_g@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4797-7842>

Anastasiya S. Kazitskaya – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Molecular Genetic and Experimental Research, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, e-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8292-4810>