Кокаев Р.И.¹, Дзиццоева А.А.², Ислаев А.А.^{1,2}

Применение антиоксиданта ацизола в профилактике гематологических эффектов кобальтовой интоксикации

¹ФГОУН Федеральный научный центр
«Владикавказский научный центр РАН»

²ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения РФ
(Россия, Владикавказ)

doi:10.18411/spc-15-05-2019-13

idsp: sciencepublic-15-05-2019-13

Для организма кобальт является биологически значимым химическим элементом. Основной биологической ролью его считается присутствие в молекуле витамина В₁₂, осуществляющего кофакторную активность в синтезе ДНК [1]. Кобальт входит в структуру ряда жизненно важных ферментов – рибонуклеозид-трифосфатредуктазы, метилтрансферазы, метилмалонил-СоА-мутаза, может влиять на активность ферментов [4]. Вместе с тем, в избытке, как и многие другие элементы, он токсичен для организма. Повышенное содержание кобальта может наблюдаться у лиц, работающих в металлургической, стекольной и цементной промышленности. Повышенное количество кобальта в организме может наблюдаться при избыточном приеме витамина В₁₂. Основные симптомы избытка кобальта в организме: контактный дерматит, легочные отеки и кровотечения [11, 12, 14], повышение клеточного показателя периферической крови и костного мозга, поражение сердечной мышцы и др [5]. Избыток поступающего в организм кобальта может приводить к эритроцитозу вследствие стимуляции кроветворения. В ряде работ, также, отмечается повышение активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) [6, 8, 9, 12], канцерогенез и генотоксические эффекты [10, 13] на фоне острой и хронической кобальтовой интоксикации. Однако, в литературе мало данных о сопоставлении состояния ПОЛ и антиоксидантной системы с функциональным состоянием эритроцитов и системы гемопоза, а также о возможных способах коррекции эффектов кобальта препаратами несущими антиоксидантные свойства. Обладающим данными свойствами является препарат ацизол – цинкорганическое соединение, заявленное, как антигипоксанта, антидот при отравлении угарным газом. В ряде наших предыдущих работ были показаны его антиоксидантные эффекты на фоне отравления солями тяжелых металлов [2].

В связи с чем, **целью** нашего исследования было изучение эффектов хлорида кобальта на некоторые показатели крови и системы гемопоза, а также профилактические эффекты ацизола на фоне длительного введения металла.

Материалы и методы.

Работа проводилась на крысах-самцах линии Вистар массой 180-300 г. Двум группам крыс (n-20) вводили подкожно раствор хлорида кобальта в дозе по 4 мг/кг (в пересчете на металл) каждый день в течение месяца. Части этих животных (n-10) металл вводили изолированно (контроль – Со), а другой части вводили дополнительно раствор ацизола (опыт – Со+Az) через зонд в желудок ежедневно в дозе 30 мг/кг также в течение того же времени.

Исследуемые показатели определяли в конце эксперимента у контрольных и опытных групп животных и сравнивали их с соответствующими показателями интактных животных. Определяли содержание гемоглобина, гематокрит, наличие метгемоглобина и осмотическую стойкость эритроцитов, уровень малонового диальдегида (МДА), как показатель активности перекисного окисления липидов (ПОЛ), а так же компоненты антиоксидантной системы (АОС) - активность каталазы в эритроцитах.

В конце эксперимента животные забивались под зоветиловым наркозом для исследования красного костного мозга, получаемого из бедренной кости. Мазки костного мозга приготавливались двумя способами: 1 способ – без разведения, для оценки

клеточности; 2 способ – с разведением, для определения процентного соотношения бластных форм и клеток предшественников. Окрашивание мазков проводилось по методу Романовского-Гимзы.

Определения малонового диальдегида, активность каталазы в эритроцитах, уровень гемоглобина и метгемоглобина в крови определяли спектрофотометрически (спектрофотометр UNICO). Определение осмотической резистентности эритроцитов (ОРЭ) проводили на основании степени гемолиза эритроцитов во время нахождения их в смеси растворов с разным объемным содержанием изотонического и гипотонического растворов хлористого натрия и мочевины, с пересчетом по отношению к стопроцентному гемолизу. Об отсутствии значимых различий и факторных влияний судили при критическом уровне достоверности (p) меньшем 0,05. В проведении экспериментов руководствовались статьёй 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 № 267).

Результаты и обсуждение.

Исследования мазков красного костного мозга показали следующие результаты. Клеточность, как показатель соотношения в костном мозге стромы и клеточных структур у интактных – фоновых животных составляет 65-80%. Введение хлорида кобальта привело к увеличению клеточности до 80-100%, что характерно для различных гиперпластических процессов в костном мозге и стимуляции гемопоэза. Подобный уровень клеточности отмечался и при сочетанном введении кобальта и ацизола (рис.1).

Рисунок 1. Показатели клеточности костного мозга у интактных животных (А), на фоне введения хлорида кобальта (Б), при сочетанном введении кобальта и ацизола (В). Увеличение $\times 600$.

При сопоставлении показателей периферической крови и костного мозга у животных с введением соли кобальта отмечаются отмечено значительное увеличение красных кровяных телец – эритроцитов (рис.2.А), чему соответствует увеличение процента пронормоцитов и полихроматофильных нормоцитов в мазке костного мозга (рис.2.Б). На фоне введения ацизола количество эритроцитов в крови также было повышено, но в меньшей степени, а в мазке костного мозга отмечалось снижение процента пронормоцитов и нормализация полихроматофильных нормоцитов.

Рисунок 2. Изменение количества эритроцитов периферической крови (А) и некоторых их предшественников в красном костном мозге (Б) на фоне интоксикации кобальтом и профилактического применения ацизола.

Отмечено увеличение количества лейкоцитов в периферической крови у животных с изолированным введением кобальта, так-же как и на фоне сочетанного введения ацизола и кобальта (рис.3.А). В мазке костного мозга процент миелобластов и промиелоцитов не изменялся (рис.3.Б), как в группе животных с изолированным введением кобальта, так и при сочетанном введении металла и ацизола. Из них процент нейтрофильных миелоцитов у животных с введением кобальта оказался ниже фона, а у животных с введением ацизола, незначительно выше фона.

Рисунок 3. Изменение количества лейкоцитов периферической крови (А) и некоторых их предшественников в красном костном мозге (Б) на фоне интоксикации кобальтом и профилактического применения ацизола.

Как показатель повреждающего действия длительного введения хлорида кобальта и активации перекисного окисления липидов в нашем эксперименте отмечалось увеличение концентрации малонового диальдегида (табл. 1) в крови у животных с изолированным введением соли кобальта. У этих же животных отмечалось компенсаторное увеличение активности каталазы в эритроцитах. На фоне введения ацизола наблюдались подобные изменения – увеличение концентрации малонового диальдегида и активности каталазы в эритроцитах, однако с меньшей выраженностью.

Таблица 1.

Изменение некоторых показателей крови на фоне интоксикации кобальтом и профилактического применения ацизола.

Показатель	Стат. п-ли	Группы животных		
		Фон (n-10)	Co (n-10)	Co+Az (n-10)
МДА, мкмоль/л	M $\pm$ m	6,1 $\pm$ 0,12	9,72 $\pm$ 0,18	8,17 $\pm$ 0,11
	p		↑	↑Δ
Каталаза, мкат/л	M $\pm$ m	214,3 $\pm$ 4,2	318,4 $\pm$ 6,1	266,2 $\pm$ 5,5
	p		↑	↑Δ
Гемоглобин, г/л	M $\pm$ m	153,1 $\pm$ 5,9	191,9 $\pm$ 7,5	209,3 $\pm$ 4,8
	p		↑	↑Δ
Гематокрит, %	M $\pm$ m	45,7 $\pm$ 2,6	62,4 $\pm$ 3,6	65,4 $\pm$ 2,7
	p		↑	↑

↑ - достоверное отличие от фона; Δ - достоверное отличие от контроля с введением кобальта.

Косвенной оценкой изменения активности ПОЛ является состояние клеточных мембран [7], что отражается в изменении осмотической стойкости мембран эритроцитов (рис. 3). В нашем опыте отмечено выраженное снижение этого показателя и, следовательно, повешение степени гемолиза в растворах со снижающейся осмолярностью, у животных с введением соли кобальта, что подтверждается данными других исследователей [3]. В группе животных с сочетанным введением кобальта и ацизола осмотическая стойкость мембран эритроцитов также была снижена, но в достоверно меньшей степени.

Рисунок 3. Изменение осмотической резистентности эритроцитов (% гемолиза в растворах со снижающейся осмотической концентрацией хлорида натрия) на фоне кобальтовой интоксикации и профилактического применения ацизола.

Введение кобальта привело к значительным изменениям других показателей крови (табл.1). Так повысился уровень гемоглобина со 143-х до 199-ти, а также и гематокритный показатель с 45,7 до 62,4%. У животных с профилактическим введением ацизола уровень гемоглобина оказался повышенным в большей степени – до 209,3, как и гематокритный показатель до 65,4%. Цветной показатель, как показатель насыщения эритроцитов гемоглобином у животных с введением только кобальта ($Fi=0,52$) оказался достоверно ниже, чем у интактных животных ($Fi=0,82$) и, чем у животных с профилактическим применением ацизола на фоне кобальтовой интоксикации ($Fi=0,63$).

Выводы.

В нашем эксперименте показано влияние хлорида кобальта на костномозговое кроветворение, в большей степени на эритроцитарный росток, что проявилось в стимуляции гемопоэза и увеличении количества эритроцитов периферической крови, то есть развитии эритроцитоза с гипохромией. Профилактическое применение ацизола уменьшает выраженность гипохромии эритроцитов. Также кобальтовая интоксикация приводит к повышению активности процессов перекисного окисления липидов мембран и, как возможное следствие, снижение осмотической резистентности эритроцитов. Применение ацизола уменьшает выраженность, как активации процессов перекисного окисления липидов, так и снижения осмотической стойкости мембран эритроцитов, что указывает на его мембранопротекторное действие.

1. Fredriksson E., Brekke. H.K., Ellegard, L. Dietary intake in Swedish medical students during 2007 – 2012 // Scandinavian Journal of Public Health. 2016. Vol. 44. Issue 1. P. 77 – 83. doi: 10.1177/1403494815611767. (дата обращения: 04.04.2019).
2. Quick V.M., Byrd-Bredbenner C. Disturbed eating behaviours and associated psychographic characteristics of college students // Journal of Human Nutrition and Dietetics. 2013. Vol.26. Issue SUPPL.1. P. 53-63. doi: 10.1111/jhn.12060. (дата обращения: 04.04.2019).
3. Yu Z., Tan M. Disordered Eating Behaviors and Food Additions among Nutrition Major College Students // Nutrients. 2016. Vol. 8. Issue 11. doi: 10.3390/nu8110673. (дата обращения: 05.04.2019).
4. Лакшин А.М., Кожевникова Н.Г. Питание как фактор формирования здоровья и работоспособности студентов // Вопросы питания - 2008 г. - №1 – С. 43 – 45.
5. Зиновьев Н.А. Активность студентов в соблюдении принципов здорового образа жизни // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта – 2012 г. - №12 – С. 73 – 77.

6. Дрожжина Н.А., Максименко Л.В. Организация питания студентов // Вестник РУДН, серия Медицина – 2013 г. - №1 – С. 112 – 116.
7. Сетко А.Г., Каштанова С.Г., Тришина С.П. и др. Особенности функционирования органов и систем студентов медицинского вуза при недостаточной нутриентной обеспеченности // Здоровье населения и окружающая среда – 2013 г. - №6 (243) – С. 7 - 9.
8. Петрова Т.Н., Зуйкова А.А., Красноруцкая О.Н. Оценка фактического питания студентов медицинского вуза: проблемы и пути их решения // Вестник новых медицинских технологий – 2013 г. - №2 – С. 72 – 77.
9. Лысцова Н.Л. Оценка здоровья студенческой молодежи // Фундаментальные исследования – 2015 г. - №2 – С. 1699 – 1702.
10. Аминова О.С., Уварова Ю.Е., Тятенкова Н.Н. Оценка фактического питания и пищевого статуса студентов // В мире научных открытий – 2017 г. – том 9, №1 – С. 66 – 72.
11. Калюжный Е.А., Михайлова С.В., Кузмичев Ю.Г., Болтачева Е.А., Жулин В.Н. Внутригрупповые особенности физического развития сельских школьников // Научное мнение: научный журнал / Санкт-Петербургский университетский консорциум. – СПб., 2013. - № 1. – С.197-202.
12. Калюжный Е.А., Кузмичев Ю.Г., Михайлова С.В., Маслова В.Ю. Результаты мониторинга физического здоровья студентов на основе активной самооценки // Научное мнение: научный журнал / Санкт-Петербургский университетский консорциум. – СПб., 2012. - №4. – С.133-137.

Краснов М.В., Краснов В.М., Абрукова А.В., Кириллов А.Г.

**Генетические и этно-территориальные особенности наследственных болезней у детей
Чувашской Республики**

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»

ГУЗ «Президентский перинатальный центр» МЗ Чувашской Республики

(Россия, Чебоксары)

doi:10.18411/spc-15-05-2019-14

idsp: sciencepublic-15-05-2019-14

Аннотация

Изучены эпидемиология, этно-территориальные, генетические, клинко-патогенетические особенности некоторых наследственных болезней, отягощенность аутомно-доминантными и аутомно-рецессивными заболеваниями, факторы риска наследственных болезней для разработки научно обоснованных рекомендаций по профилактике, ранней диагностики и организации лечения.

Установлено наличие этнотерриториальных особенностей некоторых наследственных болезней, как гипотрихоз, наследственный летальный остеопетроз, семейный наследственный эритроцитоз, брахиодактилия.

Ключевые слова: этно-территориальные особенности, аутомно-рецессивные заболевания, отягощенность аутомно-доминантными и аутомно-рецессивными заболеваниями.

Abstract

The epidemiology, ethno-territorial, genetic, clinical and pathogenetic features of some hereditary diseases, the burden of autosomal dominant and autosomal recessive diseases, risk factors of hereditary diseases for the development of scientifically based recommendations on prevention, early diagnosis and treatment are studied.

The presence of ethnoterritorial features of some hereditary diseases, such as hypotrichosis, hereditary lethal osteopetrosis, familial hereditary erythrocytosis, brachiodactyly, have been established.

Key words: ethno-territorial features, autosomal recessive diseases, burden of autosomal dominant and autosomal recessive diseases.