

УДК616.71-018; 46-003.

**ВЛИЯНИЕ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ ЖИВОТНЫХ НА ФОНЕ ЗАТРАВКИ
ИХ АЦЕТАТОМ СВИНЦА И БИХРОМАТОМ КАЛИЯ НА РЕГЕНЕРАЦИЮ КОСТНОГО МОЗГА**

З.М. Аумолдаева, Р.Р. Тухватшин, Г.С. Аттokuрова

Установлено, что тренировка в условиях гипобарической гипоксии ускоряет регенерацию и восстановление красного и белого ростка костного мозга животных при затравке их ацетатом свинца и бихроматом калия.

Ключевые слова: костный мозг; ацетат свинца; бихромат калия; гипобарическая гипоксия.

**EFFECT OF HYPOBARIC WORKOUT ON THE BACKGROUND DOSE THEIR LEAD
AND POTASSIUM DICHROMATE ACETATE ON REGENERATION OF BONE MARROW**

Z.M. Aumoldaeva, R.R. Tukhvatshin, G.S. Attokurova

It is found that the exercise in conditions of hypobaric hypoxia accelerates regeneration and restoration of the red and white bone marrow germ animals with priming their lead acetate and potassium bichromate.

Keywords: bone marrow; lead acetate; potassium dichromate; hypobaric hypoxia.

По данным Международного института риска здоровью США, в организм 3,9 % детей различными путями попадает увеличенное количество свинца.

Было установлено, что всасывание свинца в ЖКТ у детей в 40–50 раз выше по сравнению со взрослыми, поскольку дети наиболее чувствительны к воздействию данного токсиканта. Величина порога хронического действия свинца, а нередко, попутно и хрома, как при ингаляционном, так и при пероральном поступлении, свидетельствует о его наивысшей потенциальной опасности [1]. Интоксикация им детей преобладает в возрасте 1–6 лет, что было выявлено при проведении скрининга. Чаще всего клиническая симптоматика отсутствует, несмотря на признаки нарушения синтеза гема, выявляемые биохимически. У этих детей повышен риск последующих психомоторных и когнитивных нарушений, что может послужить причиной неуспеваемости в школе [2].

Остановившись на том, что гипоксия способствует выработке почками гормона эритропоэтина, стимулирующего костный мозг, в частности размножение клеток эритроидного ряда, была предпринята попытка уменьшить токсический эффект свинца и хрома тренировкой животных в гипоксических условиях.

Целью данного исследования являлось изучение возможности восстановления костного мозга

у животных при барокамерной тренировке на фоне токсического действия ацетата свинца и бихромата калия.

Материал и методы исследования. Опыты проведены на 68 неинбредных крысах. Для опытов были взяты молодые крысы 2,5–6 мес. с массой тела $180 \text{ г} \pm 10 \%$.

Для изучения токсического влияния тяжелых металлов в течение 21 сут. *per os* с помощью металлического зонда проводилась комбинированная затравка крыс ацетатом свинца в дозе 15 мг на 1 кг м. т. и бихроматом калия 3 мг на 1 кг м. т.

Две группы животных – контрольная и опытная – подвергались тренировке в климатической гипобарической камере в течение одного месяца с подъемом на высоту 6 тыс. метров над ур. моря по 6 часов в сутки.

У животных определяли показатели красного и белого ростка в мазках костного мозга.

Умерщвление животных проведено гуманным способом – эвтаназия хлороформом. Учитывались рекомендации, изложенные в “Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ” под ред. Р.У Хабриева (М., 2005). При проведении экспериментов руководствовались рекомендациями, изложенными в “Европейской конвенции о защите позвоночных животных, использованных в экспериментальных и научных целях” (Страсбург, 18 марта 1986 г.).

Полученный фактический материал подвергли компьютерной обработке с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel с расчетом критерия Стьюдента.

Собственные результаты и их обсуждение.

Установлено, что у молодых животных интактной группы среднее содержание костномозговых клеток соответствует общепринятым нормам для данного вида животных. В то же время отмечаются более низкие показатели со стороны миелоцитов и метамиелоцитов – $2,1 \pm 0,3$; $2,7 \pm 0,2$ в сравнении с общепринятыми нормами, что заметно на показателях 95%-ного доверительного интервала, который составил 1,5828–3,7506 и 9,0–6,8–951, соответственно. Для выявленного количества промиелоцитов и миелоцитов в костном мозге имело место нормальное распределение – 25 и 75 %, процентиля, соответственно, равны 2,0 и 3,0; 7,0 и 9,0.

Отмечалось превышение среднего количества эозинофилов (всех генераций), как и количества лимфоцитов и плазматических клеток. Однако в конечном итоге костномозговой индекс нейтрофилов, лейкоэритробластическое отношение и индекс созревания красной крови находились в рамках средних значений, характерных для данного вида животных, в рамках нормального распределения показателей.

Тренировка животных в условиях барокамерной гипоксии отразилась на показателях костного мозга. В частности, произошло увеличение количества бластных клеток – до $0,7 \pm 0,4$ при 25 и 75 % процентилях – 0,4–4,0; 95%-ный ДИ – 0,758–5,09, что указывает на непараметрическое распределение показателей со сдвигом увеличения у части животных по группе. Увеличился гранулоцитарный росток с $24,3 \pm 0,8$ до $49,1 \pm 3,8$ ($P < 0,05$). Этот эффект реализовался за счет усиления репродукции таких промежуточных форм клеток, как миелоциты нейтрофильного ряда – с $1,1 \pm 0,1$ до $7,7 \pm 1,4$, метамиелоцитов – с $2,1 \pm 0,3$ до $5,2 \pm 0,5$ (25 и 75 % процентиля 16,0–33,0, при 95%-ном ДИ 13,61–42,7). Значительно возрастала генерация палочкоядерных и сегментоядерных клеток – с $2,7 \pm 0,2$ до $15,5 \pm 1,5$ и $9,5 \pm 1,5$ до $18,0 \pm 1,7$, соответственно. В то же время количество эозинофилов (всех генераций) достоверно уменьшалось (25 и 75 % процентиля 1,0–15,0; при 95%-ном ДИ – 2,8973–23,23).

Уровни лимфоцитов и моноцитов в костном мозге у молодых животных имели небольшую тенденцию к росту (U-критерий Манна – Уитни по отношению к контролю равнялся 0,078).

Наблюдалась активация эритроидного ростка, показатель которого возрос с $9,3 \pm 3,9$ до $25,7 \pm 3,0$, U-критерий Манна – Уитни = 0,873 по отношению

к контролю. Несмотря на заметный рост средних показателей они не являются достоверными, что указывает на значительный разброс в группе, связанной с индивидуальной реакцией животных на гипоксию. В частности, клеточность эритроидного ростка возрастала за счет нормоцитов базофильного ряда – с $3,8 \pm 0,2$ до $6,8 \pm 1,6$ ($P > 0,05$) (U-критерий Манна – Уитни = 1,0) и нормоцитов полихроматофильного ряда – с $5,1 \pm 0,3$ до $14,6 \pm 1,5$ ($P < 0,05$) (U-критерий Манна – Уитни 0,078–0,045 по отношению к контрольной группе).

Средние показатели индекса созревания нейтрофилов свидетельствуют о достаточной продукции молодых элементов зернистого ряда в сравнении с процентным содержанием зрелых гранулоцитов. В то же время у отдельных животных имеет место задержка созревания клеток белой крови на стадии зрелых гранулоцитов или возможна задержка их вымывания в кровь, что приводит к большей клеточности картины костного мозга. Анализ не выявил изменений в индексе лейкоэритробластического соотношения. В то же время индекс созревания эритрокариоцитов, который определяет состояние эритроидного ростка, т. е. процентное содержание полихромативных и оксифильных клеток, содержащих гемоглобин, к общему проценту всех нормобластов, свидетельствует о росте гемоглобинизации, что является отражением стимуляции реакции костного мозга животных на барокамерную гипоксию.

При затравке молодых животных токсикантами ацетатом свинца и бихроматом калия в костном мозге регистрируются бластные клетки ($0,2 \pm 0,2$), при 95%-ном ДИ = -0,3133–1,4244 и U-критерий Манна – Уитни = 0,480 к контролю. Фиксируется достоверное увеличение отдельных групп гранулоцитов. Так, в частности, возрастает уровень миелоцитов нейтрофильного ряда при 25 и 75 % процентилях 0,04–1,0, при 95%-ном ДИ = -0,6637–3,304, метамиелоцитов – до $6,6 \pm 1,2$, при U-критерии Манна – Уитни, в сравнении с контрольной группой – 0,029, с предыдущей группой – 0,238, палочкоядерных клеток – с $2,7 \pm 0,2$ до $12,4 \pm 2,0$ ($P < 0,05$). Увеличивается количество сегментоядерных клеток с $2,7 \pm 0,2$ до $19,3 \pm 2,0$ ($P < 0,05$). В то же время происходит значительное снижение уровня базофилов (95%-ный ДИ= -0,2902–0,7347, 3,96–22,9221), соответственно, и эозинофилов всех генераций. Показатель гранулоцитарного ростка возрастает почти в 2 раза, при U-критерии Манна – Уитни 0,51–0,556.

Таким образом, при затравке молодых животных ацетатом свинца и бихроматом калия наблюдается раздражение белого ростка костного мозга. Аналогично возрастает и уровень моноци-

тов на фоне существенного снижения количества лимфоцитов ($с\ 18,7 \pm 0,9$ до $13,0 \pm 3,5$, $P < 0,05$) (U-критерий Манна – Уитни = 0,207 в сравнении с контрольной группой, с гипоксической = 0,052, при $Z = 2,710$).

Иная картина наблюдается со стороны красного ростка костного мозга. Так, в процессе исследования случайно выбранных зон костного мозга не определялись эритробласты. Уровень пронормобластов снизился в два раза, что подтверждалось и анализом динамики показателей непараметрической статистики: так, при 25 и 75 % процентилях $0,0 - 4,0$; 95%-ный ДИ = $0,2709 - 4,17$. В то же время количество нормоцитов с базофильной пунктацией увеличилось с $3,8 \pm 0,2$ до $7,5 \pm 0,7$. Уровень нормоцитов полихроматофильного и оксифильного ряда повысился с $5,1 \pm 0,3$ до $18,1 \pm 0,1$ ($P < 0,05$) и $4,0 \pm 0,2$ до $9,5 \pm 2,0$ ($P < 0,05$).

Показатель эритроидного ростка снизился почти в 2 раза, но с большим разбросом среднего отклонения с $9,3 \pm 3,9$ до $5,6 \pm 2,4$ (U-критерий Манна – Уитни = 1,0 в сравнении с контрольной группой и 0,557 – с барокамерной группой животных).

Суммируя эти данные в форме индексов отметим, что наблюдается тенденция к увеличению костномозгового индекса нейтрофилов и индекса созревания красной крови. Однако одновременно достоверное снижение лейкоэритробластического отношения с $3,0 \pm 0,1$ до $1,9 \pm 0,2$ указывает на значительную редукцию костного мозга, в частности эритроидного ростка, тогда как при тренировке молодых животных в барокамерных условиях этот индекс увеличивался.

Тренировка молодых животных, получавших ацетат свинца и бихромат калия, в гипоксической барокамере привела к активации гранулоцитарного ростка, в частности, к увеличению бластных клеток (при 25 и 75 % процентилях $1,0 - 5,0$, 95%-ном ДИ = $0,9522 - 5,047$), а также промиелоцитов и миелоцитов нейтрофильного ряда с $7,2 \pm 2,1$ до $9,2 \pm 1,7$ (U-критерий Манна – Уитни = 0,02; 0,245; 0,043, соответственно, при $Z = 2,021$). Количество палочкоядерных и сегментоядерных клеток по сравнению с предыдущими группами достоверно не изменилось, хотя и было выше, чем в интактной группе ($P > 0,05$). Снизился уровень эозинофилов (всех генераций).

Показатель гранулоцитарного ростка не отличался от двух предыдущих групп, но достоверность и разброс доверительного интервала были

меньше, чем в других группах (U-критерий Манна – Уитни = 0,02, 0,121, 0,027 соответственно, при $Z = 2,213$). В отличие от животных, получавших токсиканты, но без гипоксической тренировки, уровень лимфоцитов приблизился к показателям интактной группы, также произошло снижение количества моноцитов в костном мозге.

Со стороны красного ростка костного мозга наблюдалось увеличение уровня эритробластов для величин, характерных для группы животных, тренированных в барокамере (при 25 и 75 % процентилях $0,0 - 2,0$ и 95%-ном ДИ = $-0,0937 - 2,3437$; U-критерий Манна – Уитни = 0,017, 0,698, 0,083 при $Z = 2,388$). Наблюдалась тенденция к снижению уровня нормоцитов базофильного, полихроматофильного и оксифильного ряда до границ общепринятой нормы ($P > 0,05$).

Раздражение красного ростка уменьшилось, и показатель эритроидного ростка был ниже, чем в группе животных, получавших токсиканты, но приблизился к показателю контрольной группы животных, подвергавшихся барокамерной тренировке (U-критерий Манна – Уитни = 0,093 – к контрольной группе, 0,302 – к гипоксической группе и 0,336 – к группе животных, получавших токсины). Происходило увеличение уровня миелокариоцитов и мегакариоцитов.

Таким образом, обобщая динамику созревания клеток костного мозга на основе результирующих индексов, можно отметить, что костномозговой индекс нейтрофилов практически не отличался от предыдущих групп так же, как и индекс созревания красной крови, тогда как лейкоэритробластическое отношение по сравнению с животными с загрузкой тяжелыми металлами увеличилось (с $1,9 \pm 0,2$ до $2,9 \pm 0,4$), что свидетельствует о регенераторных процессах, происходящих в красном ростке костного мозга у молодых животных под влиянием тренировки их в условиях гипобарической гипоксии.

Литература

1. Стародумов В.Л. Дефицит нутриентов как возможное условие развития интоксикации, вызванной воздействием малых доз свинца / В.Л. Стародумов // Гигиена и санитария. 2003. № 3. С. 60–62.
2. Кошкина В.С. Клинико-токсикологическая характеристика свинца и его соединений / В.С. Кошкина, Н.Н. Котляр, Л.В. Котельникова и др. // Медицинские новости. Магнитогорск. 2013. № 1. С. 20–25.