О.А. Овсянникова*, Д.В. Карпеева, М.Д. Осипенко

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», Астрахань, Россия

ВЛИЯНИЕ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА МАЛАТА НА АБСОЛЮТНОЕ КОЛИЧЕСТВО ЭРИТРОБЛАСТИЧЕСКИХ ОСТРОВКОВ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ СЕРОСОДЕРЖАЩЕГО ГАЗА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА

O.A. Ovsyannikova*, D.V. Karpeeva, M.D. Osipenko

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

THE INFLUENCE OF THE ETHYLMETHYLHYDROXYPYRINE MALATE ON THE ABSOLUTE QUANTITY OF ERYTHROCYTE ISLETS IN THE CONDITION OF SULFUR DIOXIDES IMPACT ON THE DIFFERENT STAGES OF ONTOGENY

Резюме

Антропогенное воздействие приводит не только к загрязнению компонентов окружающей среды, но и негативному влиянию на человеческий организм, особенно чувствительна к воздействиям производственных неблагоприятных факторов внешней среды кровь. Поэтому целью работы является изучение влияния этилметилгидроксипиридина малата на абсолютное количество эритробластических островков в условиях воздействия серосодержащих газов на разных этапах онтогенеза.

В работе в качестве материалов и методов использовано 90 белых беспородных крыс-самцов, с которых было сформировано 3 группы видов. Для эксперимента исследовались крысы разного возраста, которые по 5 особей в течение 30 дней находились в герметически закрытой заправочной камере такое же время и в тех же условиях, что и опытные, но без присутствия серосодержащего газа. В качестве токсического агента был применен промышленный природный серосодержащий газ Астраханского газоконденсатного месторождения. Согласно проведенным исследованиям, было выявлено, что использование этилметилгидроксипиридина малата на фоне интоксикации газообразными серосодержащими поллютантами приводит к относительной нормализации пролиферации и созревания эритроцитов на всех изучаемых этапах онтогенеза, что позволяет рассматривать этот препарат как эффективное средство нейтрализации негативных эффектов воздействия токсикантов. Также установлено, что на молодых животных оказывает положительное воздействие этилметилгидроксипиридина малат, а на старых животных не проявляется статистически значимого влияния. Поэтому представленные результаты свидетельствуют о возможности повышения резистентности организма к химическим компонентам газа с помощью антигипоксического и антиоксидантного действия этилметилгидроксипиридина малата.

Ключевые слова: эритропоэз, серосодержащий газ, этилметилгидроксипиридина малат, крысы, этапы онтогенеза

Для цитирования: Овсянникова О.А., Карпеева Д.В., Осипенко М.Д. ВЛИЯНИЕ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА МАЛАТА НА АБСОЛЮТНОЕ КОЛИЧЕСТВО ЭРИТРОБЛАСТИЧЕСКИХ ОСТРОВКОВ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ СЕРОСОДЕРЖАЩЕГО ГАЗА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(4): 278 - 282. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-278-282

*Контакты/Contacts. E-mail: ovolga-a@yandex.ru

Abstract

Anthropogenic impact leads not only to contamination of environmental components, but also to the negative impact on the human body, especially blood is very sensitive to the effects of unfavorable environmental factors. Therefore, the goal of the work is to study the influence of the ethylmethylhydroxypyridine malate on the absolute quantity of erythrocyte islets in the condition of sulfur dioxides impact on the different stages of ontogeny. 90 white mongrel male rats were used as materials and methods in the study, from which 3 groups of species were formed. Rats of different ages were examined for the experiment. For 5 days they were kept in a hermetically closed seeding chamber for the same period of time and under the same conditions as the experimental ones, but without the presence of a sulfur-containing gas.

Natural industrial sulfur-containing gas was applied as the toxic agent of the Astrakhan gas-condensate field. According to the studies, it was found that the use of the ethylmethylhydroxypyridine malate against the background of intoxication gaseous sulfur pollutants leads to a relative normalization of the proliferation and maturation of erythrocytes at all stages of the studied ontogeny. This allows us to consider this preparation as an effective means of neutralizing the negative effects of this toxicants influence. Also it was found that the young animals have a positive effect of the ethylmethylhydroxypyridine malate, and the old animals do not show a statistically significant effect. Therefore, the presented results indicate the possibility of increasing the body's resistance to chemical components of gas with the help of antihypoxic and antioxidant action of the ethylmethylhydroxypyridine malate.

Key words: erythropoiesis, sulfur dioxide, the preparation «Etoxydol», rats, stages of ontogeny

For citation: Ovsyannikova O.A., Karpeeva D.V., Osipenko M.D. THE INFLUENCE OF THE ETHYLMETHYLHYDROXYPYRIDINE MALATE ON THE ABSOLUTE QUANTITY OF ERYTHROCYTE ISLETS IN THE CONDITION OF SULFUR DIOXIDES IMPACT ON THE DIFFERENT STAGES OF ONTOGENY. Archive of internal medicine. 2017; 7(4): 278 - 282. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-278-282

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-278-282

ПОЛ — перекисное окисление липидов, ЭО — эритробластические островки

Введение

Нарушение природного баланса в окружающей среде, связанное с загрязнением воздуха, воды, почвы, возникновение чрезвычайных ситуаций, спровоцированные хозяйственной деятельностью человека, к началу нашего века существенным образом изменили естественный ксенобиотический профиль многих территорий, что особенно проявляется в урбанизированных регионах. Из многочисленных техногенных токсикантов наибольшее значение имеют газообразные вещества — поллютанты, содержащиеся в атмосфере и в воздухе промышленных производств. Постоянный выброс в окружающую среду данных поллютантов приводит к их накоплению, особенно при непрерывном производстве на нефте- и газоперерабатывающих предприятиях, что в конечном итоге приводит к хронической экотоксичности внешней среды [7].

По данным Управления по технологическому и экологическому надзору Ростехнадзора по Астраханской области в атмосферу региона ежегодно выбрасывается более 100 тыс. тонн загрязняющих веществ. Основным загрязнителем воздушного бассейна Астраханской области является предприятие ООО «Газпром добыча Астрахань», доля которого в суммарном количестве выбросов загрязняющих веществ от всех промышленных предприятий области составляет в последние годы около 86%.

Реакции адаптации при воздействии экологических факторов на организм проявляются на уров-

не различных, в первую очередь регуляторных систем (нервной, эндокринной, иммунной, системы неспецифической резистентности). Антропогенные факторы вносят свой дополнительный вклад в раздражительную нагрузку и нередко приводят к срыву нормальных адаптационных процессов.

Система красной крови весьма чувствительна к воздействиям производственных неблагоприятных факторов внешней среды [1, 8, 10]. Одним из важных звеньев в адаптации к ним организма является состояние системы перекисного окисления липидов.

Современные исследования показывают, что большинство ксенобиотиков обладает прооксидантными свойствами. Происходит активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), нарушение баланса между образованием и разрушением перекисей и избыточное накопление токсичных свободных радикалов в плазме крови и эритроцитах, что является важной составной частью патогенеза негативных состояний, в частности, нарушений эритропоэза.

В связи с этим, проблема защиты системы кроветворения населения, проживающего в зоне влияния газохимических предприятий, от воздействия газообразных серосодержащих поллютантов, остается актуальной в настоящее время.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния антиоксидативного средства — этилметилгидроксипиридина малата на абсолютное количество эритробластических островков (ЭО)

красного костного мозга в условиях воздействия серосодержащего газа на разных этапах постнатального онтогенеза.

Материалы и методы исследований

Эксперимент проведен на 90 белых беспородных крысах-самцах. Были сформированы группы трех видов: I — контрольные; II — подвергающиеся воздействию серосодержащих поллютантов; III — подвергающиеся воздействию серосодержащих поллютантов и получающие протекторное воздействие. Каждый вид состоял из трех групп по 10 особей в каждой, животные в которых находились на тех же этапах индивидуального развития, что и люди на протяжении постнатального онтогенеза (таблица 1). Группы II и III видов подвергались воздействию газообразных серосодержащих поллютантов в тот момент, когда животные в них имели возраст: неполовозрелые — от 6 до 36 суток, зрелые — от 300 до 330 суток и старческого возраста — от 700 до 730 суток.

Таблица 1. Распределение экспериментальных животных в соответствии с периодами онтогенеза человека
Table 1. Distribution of experimental animals in the accordance with the periods of human ontogeny

Человек / Human	Лабораторные крысы / Laboratory rats	
Период / Period		Возраст, сут. / Age, days
Детский / Children's	Неполовозрелый (молодой) / Immature (young)	6 — 36
Взрослый / Adult	Зрелый / Mature	300 — 330
Пожилой возраст / Elderly age	Старческий / Senile	700 — 730

Таблица построена по данным, приведенным в работах [2, 3, 5, 6, 11, 12].

Токсикантом являлся природный пластовый дегадратированный газ Астраханского газоконденсатного месторождения (АГКМ), полученный из установки «У-121», на которую он поступал из скважины № 17.

В экспериментах использовалась концентрация природного газа в газовоздушной смеси камеры, составляющая $90 \pm 3 \text{ мг/м}^3$ при измерении по

сероводороду, что в 30 раз больше предельно допустимой концентрации сероводорода для рабочих зон при одновременном присутствии углеводородов. Концентрация сероводорода в затравочной камере Курляндского измерялась индикаторными трубками фирмы «Ауег». Затравка серосодержащим газом проводилась 4 часа в осенне-зимние сезоны статическим методом с одновременным нахождением в камере 5 особей ежедневно в течение 30 дней, за исключением воскресных дней, строго с 10 до 14 часов, температура в камере составляла $+22 \pm 2^\circ\text{C}$. Относительная влажность в ходе эксперимента повышалась с $53 \pm 4\%$ до $66 \pm 6\%$.

Концентрация газа и условия эксперимента полностью соответствуют требованиям, изложенным в издании ВОЗ «Принципы и методы оценки токсичности химических веществ» [9].

Препарат, который был выбран в качестве протектора — «Этоксидол», международное непатентованное название: этилметилгидроксипиридина малат, относящийся к группе антиоксидативных средств.

В качестве контрольных исследовались крысы аналогичных экспериментальным возрастным групп, которые по 5 особей в течение 30 дней находились в герметически закрытой затравочной камере такое же время и в тех же условиях, что и опытные, но без присутствия серосодержащего газа. После окончания эксперимента животные опытных и контрольных возрастных подгрупп выводились из опыта путем передозировки эфирного наркоза, после чего забирался красный костный мозг для сравнительного изучения. Расчет количественных показателей, характеризующих состояние эритропоза в ЭО, производился по методу Л.В. Ворговой и Ю.М. Захарова на основе полученных данных о количестве ЭО в костном мозге животных и их распределении по классам зрелости [4].

Полученные данные анализировались методами вариационной статистики с помощью утилиты OpenOffice Calc из свободно распространяемого программного продукта OpenOffice.

Результаты исследований и их обсуждение

Результаты определения абсолютного количества эритробластических островков у интактных животных, у животных после воздействия газообразных серосодержащих поллютантов, а также у крыс с использованием протектора на фоне влияния серосодержащих токсикантов на различных

Таблица 2. Абсолютное количество эритробластических островков на одну бедренную кость у крыс различного возраста в контроле, после воздействия серосодержащего газа и с использованием протектора ($\times 10^3$ / бедр. кость)
Table 2. Absolute number of erythroblastic islets per femur in rats of different ages in the control, after exposure to sulfur-containing gas and with the usage of the protector ($\times 10$ /thigh bone)

Показатель / Index \ Возраст / Age	Неполовозрелый / Immature	Зрелый / Mature	Старческий / Senile
Контроль / Control, M $\pm$ m	337,8 $\pm$ 10,4	263,4 $\pm$ 11,8	201,9 $\pm$ 11,7
P*		<0,01	<0,05
Газ / Gas, M $\pm$ m	446,5 $\pm$ 12,9	312,3 $\pm$ 12,1	173,7 $\pm$ 10,4
P*		<0,05	<0,01
P**	<0,05	<0,05	>0,05
Газ + протектор / Gas + protector, M $\pm$ m	362,9 $\pm$ 11,8	276,3 $\pm$ 11,7	191,9 $\pm$ 12,0
P*		<0,01	<0,01
P**	<0,05	>0,05	>0,05

* По отношению к предыдущему возрасту в той же группе
** По отношению к возрастному контролю

этапах постнатального онтогенеза представлены в таблице 2 и рисунке 1.

В неполовозрелом возрасте использование протектора вызывает статистически достоверное ($P<0,05$) снижение количества эритробластических островков в одной бедренной кости на 19% на фоне воздействия токсиканта. Однако все же остается значимая разница ($P<0,05$) между этой величиной и контрольными значениями данного параметра у интактных животных, которую можно объяснить очень значительным повышением количества эритробластических островков в ответ на воздействие токсиканта, которую мы наблюдаем у животных данной возрастной группы.

В группе экспериментальных животных зрелого возраста применение протектора вызывает схожие эффекты, которые приводят, однако, к иным результатам. Также, как и в предыдущей возрастной группе наблюдается статистически достоверное ($P<0,05$) снижение количества ЭО на 12% при одновременном действии этилметилгидроксипиридина малата и газообразных серосодержащих поллютантов. Но в данной возрастной группе, в отличие от предыдущей, количество ЭО в одной бедренной кости после использования протектора становится статистически неотличимым ($P>0,05$) от аналогичного количества у интактных животных такого же возраста, что предполагает достаточно эффективное положительное патогенетическое воздействие.

Протекторное воздействие на экспериментальных животных старческого возраста этилметилгидроксипиридина малата также вызывает положительный, но неожиданный эффект. Противоположно двум предыдущим случаям, применение протектора сопровождается не снижением,

Рисунок 1. Абсолютное количество эритробластических островков в одной бедренной кости у крыс различного возраста в контроле, после воздействия сероводородсодержащего газа и в условиях действия протектора
Figure 1. Absolute number of erythroblastic islets in one femur in rats of various ages in the control, after exposure to hydrogen sulphide-containing gas and under the action of the protector

а повышением на 9% на границе статистической достоверности количества эритробластических островков в одной бедренной кости по сравнению с просто воздействием газа, что приводит к практической нормализации количества ЭО, так как разница между группами «газ+протектор» и «контроль» становится статистически недостоверной ($P>0,05$). Подобная реакция эритрона животных старческого возраста и на воздействие газообразных серосодержащих поллютантов и на воздействие «газ+протектор» свидетельствует об

изменении его механизмов адаптации по сравнению с предыдущими этапами онтогенеза и требует дальнейшего изучения.

Сравнительное морфологическое изучение эритроцитов периферической крови животных, получавших протектор на фоне токсического воздействия, свидетельствует о том, что в этом случае наблюдаются признаки нормализации эритропоэза. Так, содержание нормоцитов у неполовозрелых, зрелых и старых животных составляет соответственно $70,2 \pm 1,3\%$; $66,7 \pm 1,2\%$ и $63,6 \pm 1,3\%$. Таким образом, разница в содержании нормоцитов между интактными животными и животными получавшими протектор на фоне действия газообразных серосодержащих поллютантов у неполовозрелых животных статистически недостоверна ($P > 0,05$), у зрелых животных становится статистически значимой ($P < 0,05$), а у особей на старческом этапе онтогенеза является высоко значимой ($P < 0,01$).

Заключение

Таким образом, хроническое воздействие серосодержащих загрязняющих веществ значительно влияет на процессы эритропоэза в костном мозге у всех изучаемых групп экспериментальных животных, но наиболее выражен токсический эффект у более молодых животных и животных старческой группы. Применение этилметилгидроксипиридина малата обладающего антигипоксическим и антиоксидантным действием, было оправдано и сопровождалось положительным влиянием на эритропоэз, особенно у молодых неполовозрелых животных.

Результаты исследования помогут выявить механизмы и способы повышения неспецифической защиты в случае хронического воздействия опасных и вредных факторов окружающей среды на этапах постнатального онтогенеза.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/ References:

- Бойко В.И., Салько В.Н., Евдошенко М.П. Гигиенические аспекты освоения Астраханского газоконденсатного месторождения. Тез. докл. обл.научно-практ.конф. «Медико-биологические аспекты экологических проблем Астраханского газового комплекса». Астрахань. 1989; 3-7.
Boyko V.I., Sal'ko V.N., Evdoshenko M.P. Hygienic aspects of development of the Astrakhan gas condensate field. Author's thesis: Medico-biological aspects of environmental problems in the Astrakhan gas complex. Astrakhan. 1989; 3-7 [in Russian].
- Гелашвили О.А. Вариант периодизации биологически сходных стадий онтогенеза человека и крысы. Саратовский научно-медицинский журнал. 2008; 22(4): 125-126.
Gelashvili O.A. The variant of periodization of biologically similar stages of human and rat ontogenesis. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2008; 22(4): 125-126 [in Russian].
- Душкин В.А. Лабораторное животноводство. М.: Россельхозиздат. 1980; 48 с.
Duhkin V.A. Laboratory cattle breeding. M.: Rossel'hozizdat. 1980; 48 p. [in Russian].
- Захаров Ю.М., Мельников М.Ю., Рассохин А.Г. Классификация эритробластических островков костного мозга с учетом изменения их клеточного состава. Арх. анат., гистол. и эмбриол. 1990; 5: 38-42.
Zaharov Yu.M., Melnikov M.Yu., Rassokhin A.G. Classification erythroblastic bone marrow islets, taking into account changes in their cellular composition. Archives of Anatomy, Histology and Embryology. 1990; 5: 38-42 [in Russian].
- Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. Киев: Вища школа. 1983; 381 с.
Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I., Zahariya E.A. Laboratory animals. Kiev: Vischa shkola. 1983; 381 p. [in Russian].
- Карнаухова Н.Г. Определение возраста серых и черных крыс. Экология. 1971; 2: 97-100.
Karnauhova N.G. Determination of the age of gray and black rats. Ecology. 1971; 2: 97-100 [in Russian].
- Куценко С.А. Основы токсикологии: научно-методическое издание. СПб.: Фолиант. 2004; 720 с.
Kucenko S.A. Bases of toxicology: scientific and methodical edition. SPb.: Foliant. 2004; 720 p. [in Russian].
- Позднякова О.Н., Просина Л.А. Особенности ранней динамики активности каталазы и степени перекисного гемолиза эритроцитов в крови животных, адаптированных к холоду. 2007; 1: 74-78.
Pozdnyakova O.N., Prosina L.A. Peculiarities of early dynamics of catalase activity and degree of peroxide hemolysis of erythrocytes in blood of animals adapted to cold. 2007; 1: 74-78 [in Russian].
- Принципы и методы оценки токсичности химических веществ. Ч.1. Женева. ВОЗ. 1981; 312 с.
Principles and methods for assessing the toxicity of chemicals. P. 1. Zheneva, VOZ. 1981; 312 p. [in Russian].
- Ярыга В.В. Изучение эритроцитов и гемоглобина в диспансерных группах с высоким риском возникновения профпатологии на АГПЗ. Труды АГМА, IV(XXVIII). Материалы научных исследований по основным направлениям ВУЗа. Астрахань. 1996; 34-36.
Yaryga V.V. The study of erythrocytes and hemoglobin in dispensary groups with a high risk of occupational pathology at AGPP. Proceedings AGMA, IV(XXVIII). Materials of scientific research in the main areas of the university. Astrakhan. 1996; 34-36 [in Russian].
- Farris E.J. et al. The rat in the laboratory investigation. New York. 1962; 364 p.
- Hagemann E., Schmidt G. Ratte und Mans. Berlin. 1960; 320 s.

A

Статья получена/Article received 20.11.2016 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
11.05.2017 г.