

УДК 612.816+612.1:546.881+546.76]:616-092-08

Ж. А. КУЛАНЧИЕВА

КОРРЕКЦИЯ ГЕМОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВАНАДИЯ

Изучено корригирующее влияние аскорбиновой кислоты, рувимина и их комбинаций в дозе по 50 мг/кг м.т. на гемотоксическое действие ванадата аммония (10 мг/кг м.т.). Выявлено, что указанные препараты, в большей степени аскорбиновая кислота и комплексный раствор препаратов (аскорбиновая кислота и рувимин), оказывают защитное действие при ванадатзависимой анемии, нормализуя сниженное количество форменных элементов, содержание гемоглобина в крови, значение осмотической резистентности эритроцитов и изменения в антикоагулянтной системе.

Соли тяжелых металлов, в том числе соединения ванадия, неблагоприятно влияют на организм человека и животных, вызывая нарушения в деятельности различных органов и систем [1–3, 6]. Вместе с тем токсическое действие ванадия на систему крови и его коррекции изучены недостаточно.

В связи с этим целью настоящей работы явилось изучение защитного значения аскорбиновой кислоты, препарата рувимина и комплексного введения препаратов (аскорбиновой кислоты и рувимина) при ванадийзависимых нарушениях морфологического, морфо- и цитометрического, химического состава и физико-химических свойств крови у экспериментальных животных.

Материалы и методы

Опыты проведены на 65 беспородных крысах массой тела (м.т.) 140–240 г. Все опыты подразделены на 5 серий:

1-я серия – интактные (контроль), где животные получали равный объем физиологического раствора (0,9% NaCl) (13);

2-я серия – опытные, животным однократно в/м вводили ванадат аммония (ВА) в дозе 10 мг/кг м.т. (13);

3-я серия – животным, получавшим ВА, перорально вводили аскорбиновую кислоту (50 мг/кг м.т.) в течение 3 суток (13);

4-я серия – животным после инъекции ВА в течение 3 дней вводили перорально раствор препарата корня солодки голой – рувимин (50 мг/кг м.т.) (13);

5-я серия – животным, получавшим ВА, вводили регос комплексный раствор, состоящий из аскорбиновой кислоты и рувимина (по 50 мг/кг м.т. каждого) по той же схеме.

Исследования крови проведены на 12-е сутки после введения ванадата аммония. Изучали общее

количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, содержание гемоглобина по лабораторным методам [4, 5]. Коагулограмму изучали по методу Е. П. Иванова (1991). Осмотическую резистентность эритроцитов определяли по общепринятой методике [4].

В целях углубленной диагностики методом компьютерной морфоденситометрии на комплексе «Диаморф» исследовали оптические и геометрические характеристики эритроцитов [6]. Материалом служили фиксированные эритроциты в мазках крови экспериментальных животных, выполненных по методике [7]. Согласно алгоритму изучали информацию, заключенную в матрице оптических плотностей эритроцитов, проводя статистический анализ пяти результативных параметров в каждой серии: площадь (Area), периметр (Perim) эритроцитов, угол наклона эритроцитов (AngDM), оптическая (OD) и интегральная оптическая (IOD) плотности эритроцитов.

Важным интегральным показателем состояния всей клетки в целом является ее форма, изменение которой свидетельствует о степени морффункциональной сохранности эритроцита.

Полученные результаты обрабатывали с использованием компьютерной программы Excel, изменения считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У животных, получавших ванадат аммония, количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов уменьшалось соответственно на 36,3, 26,6, 43,2% ($p < 0,05$), а содержание гемоглобина – на 43,2% (табл. 1). В лейкоцитарной формуле снижалось количество лимфоцитов на 22,3% ($p < 0,05$).

Осмотическая резистентность эритроцитов под воздействием ванадата аммония снижалась на 33,2% ($p < 0,05$) (табл. 2).

У животных, получавших ванадат аммония,

Таблица 1. Изменение числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и содержания гемоглобина в крови у животных, получавших ванадат аммония

Воздействие	Показатели крови			
	Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Содержание гемоглобина, г/л
1. Контроль	$9,1 \pm 0,6$	$7,4 \pm 0,5$	$233,5 \pm 39,2$	$144,0 \pm 4,5$
2. Ванадат аммония	$5,8 \pm 1,2^*$	$4,2 \pm 0,5^*$	$171,5 \pm 56,2^*$	$81,8 \pm 18,3^*$
3. Ванадат аммония + аскорбиновая кислота	$8,3 \pm 0,8^{**}$	$6,4 \pm 0,5^{**}$	$213,0 \pm 52,6$	$120,4 \pm 8,4^{**}$
4. Ванадат аммония + рувимин	$6,6 \pm 1,4$	$2,9 \pm 0,7$	$226,5 \pm 55,2^{**}$	$86,5 \pm 21,7$
5. Ванадат аммония + комплексная терапия (аскорбин.кислота+рувимин)	$7,8 \pm 0,5^{**}$	$5,9 \pm 0,3^{**}$	$338,6 \pm 11,0^{*}(**)$	$130 \pm 4,3^{**}$

Примечание. В табл. 1–4 обозначено: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** – $p < 0,05$ по сравнению с ванадием.

Таблица 2. Изменения осмотической резистентности эритроцитов у животных, получавших ванадат аммония

Воздействие	OP, %
1. Контроль	$2,7 \pm 0,1$
2. Ванадат аммония	$1,8 \pm 0,3^*$
3. Ванадат аммония + аскорбиновая кислота	$2,6 \pm 0,1^{**}$
4. Ванадат аммония + рувимин	$2,7 \pm 0,01^{**}$
5. Ванадат аммония + комплексная терапия (аскорбиновая кислота + рувимин)	$2,9 \pm 0,1^{**}$

Таблица 3. Изменение показателей свертываемости крови у животных, получавших ванадат аммония

Воздействие	Коагулогия		
	Время свертываемости крови, с	Фибриноген, г/л	Протромб. индекс, у.е.
1. Контроль	$175,9 \pm 19,4$	$3,4 \pm 0,1$	$132,8 \pm 4,4$
2. Ванадат аммония	$34,7 \pm 7,0^*$	$5,3 \pm 0,7^*$	$135,2 \pm 11,6$
3. Ванадат аммония + аскорбиновая кислота	$70,9 \pm 12,5^{**}$	$5,3 \pm 0,8$	$128,8 \pm 11,1$
4. Ванадат аммония + рувимин	$106,4 \pm 5,8^{**}$	$4,5 \pm 0,7^{**}$	$118,2 \pm 5,5^{*}(**)$
5. Ванадат аммония + комплексная терапия (аскорбиновая кислота+рувимин)	$107,3 \pm 5,8^{**}$	$1,55 \pm 0,2^{*}(**)$	$67,8 \pm 3,8^{*}(**)$

время свертываемости крови ускорялось примерно в 5 раз. При этом отмечалось увеличение содержания фибриногена более чем в 1,5 раза, тогда как протромбиновый индекс оставался на уровне контрольных величин (табл. 3).

В мазках крови опытных животных наблюдалось

уменьшение площади (Area) и периметра (Perim) эритроцитов по сравнению с контролем на 15,6 и 9,1% соответственно, а также снижение оптической (OD) и интегральной оптической плотностей (IOD) на 16,1 и 20,5%. У животных, получавших ВА, в мазке крови отмечалось наличие деформированных клеток в

Таблица 4. Изменение параметров морфометрического профиля эритроцитов у животных, получавших ванадат аммония

Воздействие	Area	Perim	AngDM	OD	IOD
1. Контроль	$34,51 \pm 0,98$	$21,17 \pm 0,3$	$9,99 \pm 0,03$	$74,0 \pm 1,7$	$2259,6 \pm 77,47$
2. Ванадат аммония	$29,13 \pm 0,83^*$	$19,25 \pm 0,27^*$	$15,25 \pm 0,05^*$	$62,06 \pm 1,43^*$	$1796,59 \pm 61,5^*$
3. Ванадат аммония + аскорбиновая кислота	$32,2 \pm 0,92^{**}$	$20,37 \pm 0,29^{**}$	$11,3 \pm 0,03^{**}$	$71,0 \pm 1,63^{**}$	$2250,6 \pm 77,2^{**}$

виде множества сфероцитов и книзоцитов, нарастание угла наклона эритроцитов (AngDM) на 52,7% ($p < 0,05$) (табл. 4).

У животных, получавших ванадат аммония, после лечения аскорбиновой кислотой количество форменных элементов крови, содержание гемоглобина и лимфоцитов достигало контрольных значений. Под влиянием аскорбиновой кислоты у опытных животных осмотическая резистентность эритроцитов была на контролльном уровне, а укорочение времени свертываемости крови более чем в 2 раза было менее выраженным (см. табл. 2, 3). Однако у леченных крыс увеличение содержания фибриногена в крови оставалось на уровне значений опытных животных и снижение протромбинового индекса было незначительным. Под влиянием аскорбиновой кислоты у опытных крыс отмечалось увеличение Area и Perim эритроцитов, OD и IOD до контрольных величин, нарастание значения AngDM было на 39,6% менее выраженным ($p < 0,05$).

Трехдневное введение препарата корня солодки голой – рувимины (Radix Glycrrhizae) [8] корректирует снижение количества тромбоцитов, тогда как число эритроцитов и содержание гемоглобина оставались на уровне опытных значений. Однако рувимин способствовал снижению количества лейкоцитов и лимфоцитов по сравнению с контролем на 60,8 и 29,8% соответственно. У леченных животных осмотическая резистентность эритроцитов достигла контрольных величин, а укорочение времени свертываемости крови в 1,7 раза было менее выраженным (табл. 3). Наряду с этим заметно снизилось содержание фибриногена в крови ($p < 0,05$) и уменьшился протромбиновый индекс на 11% по сравнению с контролем.

У животных, получавших ванадат аммония, под влиянием комплексного введения препаратов (аскорбиновой кислоты и рувимины в дозе по 50 мг/кг м.т. каждого) заметно возросло количество форменных элементов крови до контрольных значений, при этом число тромбоцитов увеличилось на 45% по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Вместе с тем осмотическая резистентность эритроцитов опытных животных под воздействием комплексной терапии превышала уровень контрольных значений на 7%, а укорочение времени свертываемости в 1,6 раза было менее выраженным (см. табл. 3). Между тем в крови уменьшилось содержание фибриногена в 2,2 раза, а протромбиновый индекс – более чем в 1,9 раза по сравнению с

контролем ($p < 0,05$).

На основании полученных данных можно заключить, что от однократного введения субтоксической дозы ванадата аммония у животных развивается анемия. Снижение осмотической резистентности эритроцитов и изменение их формы указывают на гемолиз эритроцитов. Морфоденситометрическое исследование показывает, что эта анемия является микроцитарной, гипохромной и гемолитической. Вместе с тем уменьшение количества наряду с эритроцитами, лейкоцитов лимфоцитов свидетельствует о подавлении функции костного мозга и возможном развитии неэффективного эритропоэза.

Изменения показателей коагулограммы у животных, получавших ванадат аммония, указывают на ингибирование внутреннего механизма активации свертывания крови, тогда как внешние механизмы активации изменились несущественно. Увеличение фибриногена в крови необходимо рассматривать как фактор «острой фазы». В связи с указанным можно предположить, что гиперкоагуляция крови у опытных животных, по-видимому, обусловлена изменениями антикоагулянтной системы.

Таким образом, введение аскорбиновой кислоты и комплексного раствора препаратов (аскорбиновой кислоты и рувимины) в течение трех суток после инъекции ванадата аммония нормализует количество форменных элементов и содержание гемоглобина, повышает осмотическую резистентность эритроцитов, ослабляет повышение свертываемости крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Elinder C.G., Kessler E. Toxicity of metals. // “ Util. Sewage Sludge Land: Raties Appl. And Long-Term Eff. Metals. Proc. Semin. Uppsala, June 7-9, 1983. Dordrecht e. a., 1984. P. 116-125. Discuss. P. 186-192.
2. Parsadanian H.K., Marchenko S.N., Parsadanian K.H., Ter-Tatevosian L.P., Barilyak I.R. Assessment of the vanadium effect upon the enzymes of carbohydrate and phosphorus metabolism in rat nervous tissue // Neurochem. 1997. V. 14, N 2. P. 193-199.
3. Hansen T.V., Aaseth J., Skaug V. Hemolytic activity of vanadylsulphate and Sodium vanadate // Acta pharmacol. Et toxicol. 1986. V. 59, Suppl. N 7. P. 562-565.
4. Кост Е.А. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. М., 1975. 359 с.
5. Пименова Л.М., Дервиз Г.В. Об определении концентрации гемоглобина в крови унифицированным гемиглобинцианидным методом с использованием ацетонцианогидридного трансформирующего раствора // Унифицированные методы клинических лабораторных исследований. М., 1974. Вып. 6. С. 63-

113.

6. Жукоцкий А.В. Компьютерная телевизионная морфоденситометрия нормальных и патологических структур клеток и тканей: Дис. ... докт. мед. наук. М., 1992. 357 с.

7. Жукоцкий А.В. и др. Методика цитофотометрического структурного анализа клеточного яда (экспериментальное и клиническое обоснование) // Автоматизация научных исследований. Пущино, 1985. С. 78-87.

8. Байдурин С.А. и др. Рувимин – новый отечественный гепатопротектор из корня солодки голой // Астана медициналық журналы. 2004. №2. 152-154 с.

Резюме

Ванадат аммонийінің(10 мг/кг д.с.) қан жүйесіне уытты әсерін аскорбин қышқылы, рувимин және олардың біріктілген

ерітінділерімен (50 мг/кг д.с. әрқайсы) емдеу жолдары зерттелді. Қолданылған дәрі-дәрмектер: жеке аскорбин қышқылы және рувимин қосылған. Оның кешені ванадийдің уытты әсерін әлсіретті, одан туындағыны анемиядан сақтандырыды. Бұл емделген жануарларда эритроциттердің осмостық төзімділігін көтерді және қан үло үрдістерінде де жағымды өзгерістер байқалды.

Summary

We studied, a correcting influence of ascorbic acid, ruvamine and their combination in dose 50 mg/kg of body mass to hemotoxic action of ammonium vanadate (10 mg/kg of body mass). It was revealed, that above mentioned preparations, mostly ascorbic acid and complex solution of preparations (ascorbic acid and ruvamine) had protective significance in vanadate-dependence anemia, normalizing decreased number of form elements, the content of hemoglobin in blood, significance of osmotic resistancy of erythrocytes and change in anticoagulating system.