

УДК 57.082.1:546.77

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ МОЛИБДЕНА НА СИСТЕМУ ИММУНОГЕНЕЗА И КРОВЕТВОРЕНИЯ У КРОЛИКОВ И КРЫС

А. Т. ТЕР-АВETИСЯН, М. А. БАРОСЯН, А. А. ПЕТРОСЯН

Длительное хроническое отравление различных животных молибденом весьма отрицательно сказывается на процессах клеточной жизнедеятельности таких важнейших систем организма, как органы кроветворения и иммуногенеза.

Ключевые слова: стабильный молибден, иммуногенез, кроветворение.

Результаты проведенных в последние десятилетия исследований по изучению роли микроэлементов в течении физиологических и патологических процессов имеют весьма важное значение для практической медицины [1—5]. Исходя из этого, на наш взгляд, весьма своевременным было изучение некоторых звеньев иммуногенеза и кроветворения у кроликов и крыс после длительного поступления молибдена (Mo) различными путями в их организм.

Материал и методика. Опыты были поставлены на половозрелых животных: на 21-м кролике и 10-ти крысах-самцах.

Эксперименты проводились в двух сериях. В первой серии животные (кролики) были распределены на две группы: I—получавшая Mo в течение трех месяцев; II—в течение 9-ти месяцев; контроль—здоровые животные.

Порошкообразный Mo растворяли в 12%-ном HNO_3 при кипячении. После нейтрализации аммиаком объем доводили до 1500 мл дистиллированной водой, pH 7,0, полученная концентрация—16 мг/мл. Каждому животному вводилось по 0,5 мл раствора, в котором содержалось 5 мг стабильного Mo на 1 кг массы.

Животные I и II групп были забиты на третий и девятый месяцы от начала введения Mo. В каждый срок забивалось по 6—8 кроликов.

Во второй серии опытов были использованы крысы, которые затравлялись ингаляционным способом. Ингаляционная затравка животных порошком металлического Mo производилась в 750-литровой камере в течение 5-ти месяцев. Ежедневно (кроме субботы и воскресенья) в затравочную камеру с воздухом подавался Mo.

Концентрация Mo превышала ПДК (предельно допустимые концентрации) перастворимых соединений и металлического Mo (6 мг/м^3) в 10 раз и составляла $56,30 \pm 3,063 \text{ мг/мл}$ (среднее от 138-ми измерений).

В начале эксперимента концентрация Mo в затравочной камере определялась весовым методом на фильтре АФА-10, затем для сравнения—химическим методом. Порошок металлического Mo распыляли в камере с помощью распылителя Н. Г. Широкова, через который подавался воздух. Крысы были забиты через пять месяцев от начала подачи Mo.

Мазки костного мозга, тимуса, лимфатических узлов, селезенки, периферической крови окрашивались по методу Паппенгейма. Одновременно производился общий анализ крови. Материал подвергнут обработке методом вариационной статистики.

Результаты и обсуждение. Данные исследований показали, что длительное введение стабильного Mo вызывает в организме кроликов довольно четкие сдвиги в клеточном равновесии системы костного мозга и периферической крови (табл. 1,2).

Таблица 1

Количественные изменения клеток костного мозга в организме у кроликов
под влиянием молибдена (средние данные)

Показатели, %	Сроки исследований		
	контроль	через 3 месяца	через 9 месяцев
Миелоциты	15,0 $\pm$ 2,1	20,0 $\pm$ 0,85 P $\geq$ 0,1	18,33 $\pm$ 2,298 P $\geq$ 0,25
Метамиелоциты	8,16 $\pm$ 2,1	6,4 $\pm$ 0,85 P $\geq$ 0,5	10,5 $\pm$ 1,59 P $\geq$ 0,5
Палочкоядерные	5,66 $\pm$ 2,0	7,6 $\pm$ 1,27 P $\geq$ 0,5	5,666 $\pm$ 0,53 P $\geq$ 0,6
Сегментоядерные	20,0 $\pm$ 1,6	27,0 $\pm$ 2,76 P $\geq$ 0,1	20,333 $\pm$ 1,414 P $\geq$ 0,5
Эозинофилы	2,0	4,33 $\pm$ 0,53	4,333 $\pm$ 0,53
Моноциты	4,5 $\pm$ 1,2	4,8 $\pm$ 0,42 P $\geq$ 0,5	5,5 $\pm$ 0,53 P $\geq$ 0,5
Лимфоциты	7,16 $\pm$ 1,6	14,0 $\pm$ 2,34 P $\leq$ 0,05	8,666 $\pm$ 0,883 P $\geq$ 0,5
Базофилы	0,66	2,8 $\pm$ 0,85	2,5
Мегакариобласты, мегакариоциты	1,66	2,0	4,333 $\pm$ 0,53
Эритробласты, нормоциты	7,66 $\pm$ 2,3	8,0 $\pm$ 0,63 P $\geq$ 0,5	9,5 $\pm$ 1,237 P $\geq$ 0,5
Ретикулоциты	8,16 $\pm$ 0,9	7,4 $\pm$ 1,5 P $\geq$ 0,5	7,166 $\pm$ 1,59 P $\geq$ 0,5
Плазменные клетки	2,66 $\pm$ 0,3	2,0	4,166

Таблица 2

Влияние молибдена на периферическую кровь в организме кроликов
(средние данные)

Показатели, %	Сроки исследования		
	контроль	через 3 месяца	через 9 месяцев
Гемоглобин, (ЕД)	94,3 $\pm$ 2,0	73,2 $\pm$ 1,7 P $\leq$ 0,05	77,166 $\pm$ 11,75 P $\geq$ 0,5
Эритроциты	4,95 $\pm$ 0,025	4,2 $\pm$ 0,31 P $\geq$ 0,5	4,016 $\pm$ 0,371 P $\geq$ 0,5
Лейкоциты	14,03 $\pm$ 2,1	3,46 $\pm$ 0,7 P $\leq$ 0,001	3,833 $\pm$ 0,494 P $\leq$ 0,001
Лейкоформула	метамиелоциты	—	—
	палочкоядерные	1,3	0,333
	сегментоядерные	41,5 $\pm$ 7,8	56,0 $\pm$ 3,0 P $\leq$ 0,05
	эозинофилы	3,16 $\pm$ 1,2	2,5
	моноциты	5,1 $\pm$ 0,5	1,4
	базофилы	0,66	1,0
	лимфоциты	48,0 $\pm$ 7,4	36,0 $\pm$ 2,1 P $\leq$ 0,25
	мегалобласты, мегакариоциты	—	2,4
			3,833

Нормальный фон эритроидного роста костного мозга сопровождался статистически достоверным снижением концентрации гемоглобина через три месяца от начала опытов. Однако к 9-му месяцу постэкспериментального периода отмечалась тенденция к восстановлению гемоглобина в периферической крови до контрольных величин.

Что же касается нейтрофильного ряда миелоидного кроветворения, то число миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных клеток не отличалось от такового в контроле. Констатировалось довольно отчетливое снижение количества сегментоядерных элементов в периферической крови через три месяца после введения Мо (табл. 2), при отсутствии существенных колебаний тех же элементов в костном мозге. Установленная нами активация эозинофилов, базофилов в системе костного мозга отразилась в картине периферической крови.

Процент моноцитов находился в пределах контрольных величин.

Был выявлен значительный лимфоцитоз в костном мозге только на 3-й месяц опытов, с последующей тенденцией к нормализации через 9 месяцев от начала введения Мо. В периферической крови лимфоциты сохранялись в пределах нормы во все сроки исследований.

Резко выраженная лейкопения отмечалась у кроликов в течение всех 9-ти месяцев.

Считаем необходимым отметить, что в оба срока исследований наблюдалось достоверное увеличение числа мегалобластов, мегакариоцитов в костном мозге, которые проявили патологическую тенденцию к выплыванию в периферическую кровь.

Характерно, что изучение органов иммунологической системы в постэкспериментальный период (табл. 3) выявило в тимусе, в лимфатических узлах значительную активацию как молодых форм (лимфобластов, пролимфоцитов), так и зрелых элементов (лимфоцитов) по сравнению с нормой. В селезенке отмечена четкая лимфопения спустя 3 месяца от начала введения Мо.

Таблица 3

Количественные изменения клеток в системе иммуногенеза в организме кроликов под влиянием молибдена (средние данные)

Показатели, %		Сроки исследований		
		контроль	через 3 месяца	через 9 месяцев
Тимус	лимфобласты, пролимфоциты	50,0±4,048	76,8±5,0 P<0,01	72,33±3,005 P<0,001
	лимфоциты	397,33±104,54	723,2±52,6 P<0,02	652,16±36,4 P<0,01
Лимфатические узлы	лимфобласты, пролимфоциты	15,33±2,727	6,2±1,06 P<0,02	17,66±1,944 P>0,5
	лимфоциты	397,33±90,0	126,0±5,1 P<0,02	423,5±44,723 P>0,5
Селезенка	лимфобласты, пролимфоциты	—	—	—
	лимфоциты	303,83±65,45	440,0±28,7 P<0,01	280,5±10,783 P>0,5

Несколько иного характера результаты были получены на крысах, которые в течение 5-ти месяцев затравлялись пылью металлического Мо.

Анализ исследований свидетельствует о выраженном угнетении молодых элементов красного ростка костномозгового кроветворения (эритробласты, нормоциты — 3,6%, контроль — 8,2%, $P > 0,001$; ретикулоциты — 5,6%, контроль — 13,0%, $P > 0,001$). В периферической крови элементы красной крови — эритроциты, гемоглобин — через 5 месяцев после затравки Мо находились в пределах нормы. Подобные изменения, надо думать, связаны со сдвигами в эритроидном ряде костного мозга.

Необходимо отметить довольно четкую активацию несегментированных элементов нейтрофильного ряда миелоидного кроветворения, а именно число миелоцитов по сравнению с контролем увеличилось почти в 6 раз.

Количество метамиелоцитов и палочкоядерных элементов колебалось в пределах контрольных величин.

В отличие от здоровых крыс у подопытных животных число сегментоядерных элементов в костном мозге увеличилось почти в 3 раза. Это изменение сопровождалось одновременным уменьшением их числа в периферической крови.

Уровень моноцитов в костном мозге был значительно ниже контрольных величин (3,6%, норма — 5,4%, $P > 0,001$).

Отчетливая эозинофилия, базофилия и уменьшение числа мегалобластов, мегакариоцитов в костном мозге наблюдались нами через 5 месяцев после затравки крыс пылью Мо. Такая же картина наблюдалась в периферической крови.

Однако следует указать, что нормальный фон лимфоцитов костномозгового кроветворения сопровождается статистически достоверным лимфоцитозом в периферической крови (71,6%, норма — 49,6%, $P > 0,001$), а также проникновением мегалобластов, мегакариоцитов из органов кроветворения в периферическую кровь.

В то же время при общем анализе крови была отмечена выраженная лейкопения (6,32%, контроль — 11,2%, $P > 0,01$).

В тимусе в тот же срок отмечалась тенденция к увеличению числа как незрелых, так и зрелых форм лимфоидного ряда. В лимфатических узлах выявлена обратная картина весьма заметного уменьшения количества тех же элементов, особенно зрелых лимфоцитов. В то же время в селезенке особых клеточных нарушений, выходящих за пределы нормы, не было обнаружено.

Таким образом, результаты исследований, проведенных на двух видах животных свидетельствуют о сдвигах в системе кроветворения и иммуногенеза, которые возникают после длительного, хронического воздействия Мо на организм. Так, например, хотя длительное введение МО в организм кроликов не изменило фона эритроцитов, однако оно вызвало резкое снижение концентрации гемоглобина через 90 дней от начала опытов. У крыс изменения в красном кроветворении носили более глубокий характер и выразились в значительном угнетении эритробластов, нормоцитов, ретикулоцитов в костном мозге при одновременном сохранении нормального уровня эритроцитов и гемоглобина в перифериче-

ской крови. У этих животных длительное введение Мо вызвало резкую активацию как зрелых, так и незрелых элементов миелопоэза.

Если в костном мозге кроликов Мо вызвал развитие эозинофилии, базофилии, лимфоцитоза в период экспериментов, то у крыс, наоборот, он обусловил развитие эозинофилии, базофилии, моноцитопении, а также одновременный лимфоцитоз периферической крови.

Однако в организме животных обоих видов выявлена довольно устойчивая лейкопения в течение всего срока исследований, что очень важно.

Патологическим явлением в обоих случаях явилось также наличие мегалобластов и мегакариоцитов в системе периферической крови, которые, как известно, не встречаются в крови здоровых животных.

О достоверных нарушениях в системе иммуногенеза свидетельствуют также весьма выраженные сдвиги в тимусе, лимфатических узлах, а также в селезенке.

Таким образом, надо полагать, что длительное отравление различных животных Мо весьма отрицательно сказывается на процессах жизнедеятельности таких важнейших систем организма, как органы кроветворения и иммуногенеза.

В результате воздействия указанного микроэлемента, надо полагать, нарушается деятельность органов, ответственных за естественный иммунитет. Механизм развития изменений кроветворной и иммунологической системы, наблюдаемых в опытах, связан, по-видимому, с косвенным воздействием МО на обмен веществ (белковый, углеводный, водно-солевой и т. д.). Не исключается также ответная реакция нервной, гормональной и других систем на молибденовую интоксикацию организма. Все это, по всей вероятности, откладывает свой отпечаток на изменения, возникающие в изучаемых органах.

По-видимому, нарушения эритро-, лейко- и лимфопоэза, описанные выше, тесно связаны с изменениями в процессах развития клеток, ходом их дифференциации и последующей трансформации. В то же время немаловажную роль играет извращенная циркуляция их между органами кроветворения и иммуногенеза.

Институт кардиологии им. Л. А. Оганесяна
МЗ Армянской ССР

Поступило 21.III 1983 г.

ՄՈԼԻԲԴԵՆԻ ՔՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՃԱԳԱՐՆԵՐԻ ՈՒ ԱՌՆՏՆԵՐԻ
ԻՄՈՒՆՈԳԵՆԵԶԻ ԵՎ ԱՐՅՈՒՆԱՍՏԵՂՅ ՆԱՄԱԿԱՐԳԻ ՎՐԱ

Ա. Տ. ՏԵՐ-ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Մ. Հ. ՎԱՐՈՍՅԱՆ, Ա. Ա. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ

Անենսների ու ճագարների վրա շնչառական և ենթամաշկային ուղիներով մոլիբդենի երկարատև ազդեցությունն իմունածին և արյունաստեղծ համակարգերի բջիջների կենսագործունեության պրոցեսներում առաջացնում է անբարենպաստ հետևանքներ:

CHRONIC INFLUENCE OF MOLYBDENUM ON THE IMMUNOGENESIS AND BLOOD-CREATION SYSTEM OF RABBITS AND RATS

A. T. TER-AVETISIAN, M. A. VAROSIAN, A. A. PETROSIAN

Chronic intoxication of rats and rabbits by molybdenum Inhalation and hypodermic injections has brought to negative results, which are expressed in cells vital activity processes of the blood-creation and immunogenesis organs.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Израэльсон О. Я., Могилевская С. В., Суворов К. Л. В кн.: Вопросы гигиены труда и проф. патологии при работе с едкими металлами. М., 1973.
2. Ковальский В. Е., Яроеая Т. А. Природа, 6, 1966.
3. Каталымова М. В. Микроэлементы. М., 1962.
4. Школьник М. Я. Сб.: Микроэлементы в сельском хозяйстве и в медицине. Киев, 1963.
5. Testa N. J. Clin. Haemat., 8, 2, 311—333, 1979.

«Биолог. ж. Армении», т. XXXVI, № 9, 1983

УДК 577.15

ЗАВИСИМОСТЬ АКТИВНОСТИ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ ГИСТИДИНА И СЕРИНА В ГОМОГЕНАТАХ ПОЧЕК И КИШОК НЕКОТОРЫХ ЖИВОТНЫХ

Г. Т. АДУНЦ, Л. В. САРКИСЯН

Активация щелочной фосфатазы кишок и почек крыс и кур осуществляется в основном под действием гистидина и серина. Гистидин и серин являются активаторами щелочной фосфатазы кишок крольчат, у взрослых особей подобного эффекта не наблюдается. Предполагается, что в аллостерических участках фермента в ходе онтогенеза происходят некоторые структурно-конформационные изменения, в результате чего фермент по отношению к гистидину и серину становится нечувствительным. Подобное явление имеет важное значение в регуляторной деятельности фермента.

Ключевые слова: щелочная фосфатаза, гистидин, серин.

Остатки серина и гистидина обнаружены в активных центрах многих щелочных и кислых фосфатаз [5]. Эти ферменты осуществляют гидролиз фосфорных эфиров с отщеплением фосфорной группы. По аналогии с серин-гистидиновыми ферментами кислотно-основных процессов обычно предполагают, что в неспецифических фосфатазах при образовании промежуточного продукта осуществляется фосфорилирование фермента по серину с участием гистидина, действующего по механизму обобщенного катализа [3].

Изучение влияния комплексообразующих аминокислот (гистидина, цистеина) на активность очищенной щелочной фосфатазы показало не-