

10. Kirsch T., Swoboda B., Nah H. Activation of annexin II and V expression, terminal differentiation, mineralization and apoptosis in human osteoarthritic cartilage // *Osteoarthritis Cartilage*. 2000. No. 8. P. 294–302.
11. McCarthy G.M. Crystal deposition diseases: out of sight, out of mind // *Curr. Opin. Rheumatol*. 2005. Vol. 17. P. 312–313.
12. Mitsuyama H., Healey R.M., Terkeltaub R.A. [et al.]. Calcification of human articular knee cartilage is primarily an effect of aging rather than osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2007. Vol. 15, No. 5. P. 59–65.
13. Resende R.A., Fonseca S.T., Silva P.L. [et al.]. Power at hip, knee and ankle joints are compromised in women with mild and moderate knee osteoarthritis // *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2012. No. 22. P. 87–92.
14. Sadosky A., Bushmakina A., Cappelleri J.C., Lionberger D.R. Relationship between patient-reported disease severity in osteoarthritis and self-reported pain, function, and work productivity // *Arthritis Res. Ther*. 2010. No. 12. P. 162.
15. Yavorsky A., Hernandez-Santana A., McCarthy G. et al. Detection of calcium phosphate crystals in the joint fluid of patients with osteoarthritis – analytical approaches and challenges // *Analyst*. 2008. Vol. 133, No. 3. P. 302–318.

Поступила в редакцию 24.06.2013.

Феномен микрокристаллического стресса при остеоартрозе

М.А. Кабалык¹, А.И. Дубиков¹, Т.Ю. Петрикеева¹,
А.А. Карабцов², И.И. Кузьмин¹, А.В. Череповский¹

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ² Дальневосточный геологический институт ДВО РАН (690022 г. Владивосток, пр-т 100 лет Владивостоку, 159)

Резюме. Обследованы 110 человек, оперированных по поводу коксартроза II–IV стадии по Каллгрену, и 50 человек, подвергшихся тотальному эндопротезированию тазобедренных суставов после переломов (контроль). Срезы суставного хряща исследовали с помощью методов рентгенструктурного анализа. Минерализация хряща при остеоартрозе зарегистрирована в 72,7%, в контроле – в 16% случаев. Распространенность микрокристаллизации увеличивалась по мере прогрессирования рентгенологических симптомов заболевания. Несмотря на большую склонность женщин к ОА минерализация хряща регистрировалась с одинаковой частотой у лиц обоих полов.
Ключевые слова: тазобедренный сустав, хондрокальциноз, микрокристаллические депозиты, дифрактометрия.

УДК 615.246.2: 615.916:1:546.76

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНТЕРОСОРБЦИИ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ХРОМОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Т.Г. Вуд¹, Л.Е. Кривенко², Е.П. Шерстнева²

¹ Griffith University, Gold Coast campus – Teaching Centre for Medicine and Oral Health (16 High St. Southport Qld 4215 Australia), ² Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: альгинат, микроэлементы, легкие, воспаление.

EFICACY OF ENTEROSORPTION DURING A CHROMIC INTOXICATION TEST

T.G. Wood¹, L.E. Krivenko², E.P. Sherstneva²

¹ Griffith University, Gold Coast campus – Teaching Centre for Medicine and Oral Health (16 High St. Southport Qld 4215 Australia), ² Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Background. As the chromic intoxication accompanied by development of exo- and endotoxicoes the previously investigated is the preventive effect of pectins and ion-exchanging resins on this process. In this paper we evaluate the efficiency of the use of salt of alginic acid as an enterosorbent.

Methods. Examined the content of microelements and state of antioxidant and nervous systems of the rats exposed to an environment of the electroplating shop for the period from two weeks to three months after enterosorption with the use of sodium-calcium alginic acid (alginate) and under a proper control.

Results. At all stages of the experiment the content of chromium in the liver tissue of the control animals exceeded the norm in 4–10th times while that of the animals that took alginate it only doubled. Contents of iron, zinc and manganese corresponded to the norm while that of the rats not taking enterosorbent was reduced during the experiment. Marked the elevated level of malondialdehyde (MDA) in blood serum of the rats in the control group. At the final stage of the experiment changes of the «antiperoxide» link of the antioxidant system led to an increment in level of glutathionereductase for rats taking enterosorbent and to a decrement in level of catalase in the blood serum of the rat in the control group. The use of alginate enabled to reduce the neurotoxic effect of chromium resulted in the increased motor activity indices of the animals.

Conclusions. Sodium-calcium alginic acid (alginate) has got a high sorption activity with respect to chromium, improves microelement homeostasis, increases levels of iron, zinc and manganese, inhibits lipid peroxidation and increases activity of the antioxidant system.
Keywords: alginate, microelements, lipid peroxidation, antioxidant system.

Pacific Medical Journal, 2014, No. 1, p. 74–77.

Тяжелые металлы относятся к наиболее опасным экотоксикантам, так как они характеризуются высокой устойчивостью в окружающей среде и биологической доступностью, способны вызывать негативные эффекты в очень малых концентрациях. В этом аспекте хрому и его соединениям принадлежит особая роль из-за способности к биоаккумуляции. При любых способах поступления хром накапливается преимущественно в печени и ретикуло-эндотелиальной системе, в меньшей степени – в легких, почках, трубчатых костях [2, 7]. Хроническая интоксикация хромом возникает в результате длительного систематического действия на организм этого металла и его соединений в малых концентрациях, проявляется поражением дыхательной, пищеварительной, сердечно-сосудистой, нервной, иммунной систем, а также нарушениями тканевого гомеостаза, обусловленными физиологической, биохимической и морфологической перестройкой паренхиматозных органов, головного мозга, кровеносных сосудов [1, 4, 7]. Одной из морфологических особенностей воспаления, возникающего при хромовой интоксикации, является развитие токсических васкулитов [8, 9].

Токсичность соединений хрома проявляется в усилении интенсивности перекисного окисления липидов, угнетении активности окислительных ферментов, в том числе каталазы, что способствует развитию хронического воспалительного процесса [5–7]. Влияние хрома на нейроэндокринно-медиаторную и иммунокомпетентную системы вызывает вторичные иммунодефицитные состояния по Т- и В-типу, снижение показателей клеточного иммунитета, тромбоцитопению, относительный лимфоцитоз и ретикулоцитоз, уменьшение содержания в крови меди, железа и никеля. Иммунодепрессивное действие солей хрома связывают с гибелью клеток, ответственных за иммунные процессы [4, 8, 11].

Поскольку хромовая интоксикация сопровождается развитием экзо- и эндотоксикоза ранее изучалось профилактическое влияние на этот процесс пектинов и ионообменных смол [1, 8]. Однако в литературе недостаточно сведений об эффективности применения в качестве энтеросорбента солей альгиновой кислоты.

Цель исследования: анализ эффективности энтеросорбции с помощью натрий-кальций альгиновокислого (далее – альгинат) в эксперименте при воздействии хрома в условиях гальванического производства.

Материал и методы. Натурный эксперимент проводился в гальваническом цехе в 3 этапа (2 недели, 1 месяц, 3 месяца), в каждом из которых участвовало по 20 белых крыс-самцов линии Вистар массой 180–200 г, разделенных на 2 группы по 10 крыс – контрольную и опытную. Интактным контролем послужили 10 крыс, содержащихся в стандартных условиях вивария. Опытная группа крыс на каждом этапе получала альгинат в дозе 0,2 г/кг в сутки в качестве добавки к пище.

Альгинат был получен в лаборатории биохимии и технологии морских водорослей ТИПРО-Центра (Владивосток) из бурой водоросли ламинарии японской (*Laminaria japonica*, Aresh), разрешен к применению фармакопейным комитетом МЗ СССР от 16.01.1987 г. (ТУ 9284-010-00472012-93 от 01.01.1994 г.). Выбор альгината был обусловлен его способностью к сорбции тяжелых металлов, микроэлементным составом, свойством выполнять функции предлимфатической системы вследствие того, что лимфоидные клетки группируются вокруг гранул сорбента в ассоциации, напоминающие солитарные лимфатические фолликулы или фрагменты пейеровых бляшек, и принимают на себя дренажную, детоксикационную, иммунную функции [3].

Клетки с экспериментальными животными находились в зоне дыхания в течение рабочей смены, после чего убирались из цеха. Условия труда в гальваническом цехе были отнесены к вредным и опасным I степени из-за присутствия в воздухе хромового ангидрида в виде гидроаэрозоля, уровень которого во время эксперимента не превышал предельно допустимой концентрации. Содержание крыс осуществлялось в соответствии с правилами проведения работ и использования экспериментальных животных (приложение

к приказу МЗ СССР № 742 от 13.11.1984 г.). Карантирование крыс продолжалось 14 дней. Выведение животных из опыта выполнялось путем вскрытия сонной артерии, после чего проводили забор крови и взвешивание внутренних органов.

Содержание микроэлементов в печеночной ткани крыс определяли после озоления образцов соляной и серной кислотами на атомно-сорбционном спектрофотометре. Интенсивность свободно-радикального окисления липидов оценивали в сыворотке крови животных путем спектрофотометрического определения содержания малонового диальдегида (по реакции с тиобарбитуровой кислотой), активности каталазы (по реакции с молибдатом аммония) и активности глутатионредуктазы (методом Bergmeyer).

Фрагменты внутренних органов фиксировались в 10% нейтральном формалине, гистологические срезы после стандартной парафиновой проводки окрашивались гематоксилином и эозином.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0. Так как большинство выборок подчинялось закону нормального распределения, данные представлены в виде средней арифметической и ее ошибки. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок, при неравномерности распределения использовали непараметрические критерии Манна и Вилкоксона.

Результаты исследования. На всех этапах эксперимента содержание хрома в печеночной ткани крыс контрольной группы было повышено. Через 2 недели уровень хрома в печени экспериментальных животных контрольной и опытной групп увеличился в 4–5 раз. Через 1 месяц содержание хрома в контрольной группе увеличилось более чем в 10 раз, а в опытной не изменилось. Через 3 месяца содержание хрома в печени крыс контрольной группы в 6,7 раза превышало данные интактных животных, а в печени опытных крыс его уровень к концу эксперимента хотя и превышал данные интактных крыс в 2 раза, но был в 3 раза ниже, чем в контрольной группе. Содержание в печеночной ткани железа, цинка и марганца у крыс опытной группы не отличалось от интактного контроля, а у крыс контрольной группы было снижено на всем протяжении эксперимента (табл. 1).

Положительная динамика в состоянии микроэлементного гомеостаза в группе опытных крыс сопровождалась торможением синтеза конечных продуктов перекисного окисления липидов и увеличением активности показателей антиоксидантной системы. В сыворотке крови контрольных животных уровень малонового диальдегида, одного из конечных продуктов перекисного окисления липидов, на протяжении всего эксперимента был повышен. Изменения «антиперекисного» звена антиоксидантной системы заключались в повышении уровня глутатионредуктазы у «леченых» животных во все сроки наблюдения и снижении содержания каталазы в сыворотке крови крыс контрольной группы к концу

Таблица 1
Содержание микроэлементов в печени крыс

Срок эксперимента		Содержание микроэлемента, мкг/г ткани			
		Zn	Fe	Mn	Cr
2 не- дели	контроль	85,0±4,2 ^{1,2}	248,0±18,0 ^{1,2}	70,0±4,1	56,0±3,3 ^{1,2}
	опыт	113,0±2,5 ¹	310,0±24,0	70,0±2,5	96,0±3,8 ¹
1 ме- сяц	контроль	102,0±3,2 ¹	240,0±22,0 ^{1,2}	70,0±3,1	122,0±4,2 ^{1,2}
	опыт	106,0±2,8 ¹	306,0±20,0 ¹	70,0±2,4	96,0±5,5 ¹
3 ме- сяца	контроль	73,0±1,5 ^{1,2}	258,0±16,0 ^{1,2}	23,0±1,5 ^{1,2}	118,0±5,6 ^{1,2}
	опыт	115,0±4,3	315,0±32,0	46,0±2,2 ¹	40±2,6 ¹
Интактные крысы		122,0±4,6	340,0±12,0	69,0±3,7	18,0±1,4

Здесь и в табл. 2–4:

¹ Разница с группой «интактные крысы» статистически значима.² Разница с группой «контроль» статистически значима.Таблица 2
Содержание малонового диальдегида (МДА), каталазы (КТ) и глутатионредуктазы (ГТР) в сыворотке крови крыс

Срок эксперимента		Содержание вещества		
		МДА, мкмоль/мл	КТ, мкмоль/л•с	ГТР, нмоль/л•с
2 не- дели	контроль	5,07±0,46 ¹	134,94±4,02	5,09±0,43
	опыт	6,56±0,52 ¹	134,22±2,42	6,98±0,54 ^{1,2}
1 ме- сяц	контроль	6,93±0,58 ¹	128,26±3,18 ¹	4,09±0,37
	опыт	6,07±0,36	110,30±4,11 ^{1,2}	6,21±0,48 ^{1,2}
3 ме- сяца	контроль	6,74±0,43 ¹	96,78±3,12 ¹	4,14±0,22
	опыт	5,46±0,46 ²	132,14±4,03 ²	5,98±0,36 ¹
Интактные крысы		4,39±0,41	136,10±3,12	4,34±0,42

эксперимента (табл. 2). При этом наблюдалось снижение массы печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, легких. Масса тимуса в опытной группе крыс не увеличилась, гипертрофия селезенки отмечалась только через 3 месяца исследования.

В клиническом анализе крови после энтеросорбции не наблюдалось лимфоцитоза, нейтропении и моноцитопении (табл. 3). Уровень гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов у крыс обеих групп не имел существенных различий с интактным контролем, что совпадает с данными других авторов [5].

Применение альгината способствовало уменьшению нейротоксического эффекта хрома на всех этапах наблюдения, что сопровождалось увеличением показателей двигательной активности животных. Через две недели число пересекаемых линий в «открытом поле» повысилось на 16%, через месяц – на 23%, а через три месяца – на 19%; показатель вертикального компонента ориентировочной реакции (количество вставаний на задние лапки за 2 мин.) возрос, соответственно, на 31, 55 и 35% в сравнении с контролем (табл. 4).

Морфологические изменения в легких крыс, принимавших альгинат, были менее выраженными, чем в контроле. Так, через 2 недели у животных опытной группы реже диагностировался альвеолит (контроль – 6, опыт – 4 крысы). У 2 крыс контрольной группы на каждом этапе наблюдения выявлялся острый гнойный

бронхит, чего не наблюдалось у крыс опытной группы. У половины животных в обеих группах на всех этапах наблюдения обнаруживались гиперплазия пульпы селезенки и перибронхиальной лимфоидной ткани, эмфизема легких, ателектазы, бронхоспазм, пневмосклероз. Через 1 и 3 месяца у крыс опытной группы реже формировался ангиосклероз (контроль – 3, опыт – 1 крыса). У 2 животных контрольной группы был выявлен хронический бронхит с поражением крупных, средних и мелких бронхов, при этом отмечалась полиморфноклеточная (преимущественно, мононуклеарная) инфильтрация всей стенки бронхов, очаговая гиперплазия и метаплазия бронхиального эпителия и обструкция мелких бронхов. При этом в группе крыс, получавших альгинат, случаев развития хронического бронхита не зарегистрировано.

Обсуждение полученных данных. Энтеросорбция с помощью альгината способствовала активной элиминации хрома у крыс опытной группы. Выраженная сорбционная активность исследуемого соединения по отношению к хрому была отмечена через месяц применения, при этом сохранялась и далее. Энтеросорбция также способствовала повышению содержания в органах железа, цинка и марганца, что в определенной мере можно объяснить составом альгината [7, 11]. Положительная динамика в состоянии микроэлементного гомеостаза в группе живот-

ных, получавших энтеросорбент, сопровождалась торможением синтеза конечных продуктов перекисного окисления липидов и увеличением активности показателей антиоксидантной системы.

Изменение функций нервной системы принадлежит к числу постоянных проявлений хронической хромовой интоксикации [4, 10], и они были зарегистрированы у крыс уже через 2 недели пребывания в гальваническом цехе. Применение альгината сопровождалось значительным уменьшением нейротоксического эффекта хрома, что, несомненно, оказывало положительное влияние на функциональное состояние других систем.

Энтеросорбция с помощью альгината способствовала уменьшению выраженности метаболического стресса, снижению функциональной нагрузки на легкие, органы экскреции, детоксикации, эндокринной, иммунной систем. Менее значительное функциональное напряжение иммунной системы косвенно подтверждалось тем, что у крыс, получавших альгинат, не наблюдалось лимфоцитоза, а отсутствие нейтро- и моноцитопении указывало на его противовоспалительное действие.

У крыс опытной группы не отмечено случаев острого гнойного бронхита и пневмонии, что может быть объяснено влиянием альгината на иммунную систему и увеличением общей сопротивляемости организма к воздействию инфекционных агентов в результате

Показатели периферической крови крыс

Срок эксперимента		Содержание лейкоцитов, отн. %			
		Нейтрофилы п/я	Нейтрофилы с/я	Моноциты	Лимфоциты
2 недели	контроль	3,60±0,31 ¹	12,00±1,17 ¹	1,04±0,16	80,44±5,06 ¹
	опыт	5,71±0,52 ²	15,28±1,40 ^{1,2}	3,11±0,23 ²	72,20±3,11 ^{1,2}
1 месяц	контроль	2,00±0,12 ¹	7,89±0,68 ¹	1,06±0,11	86,88±7,44 ¹
	опыт	3,08±0,24 ²	15,92±0,57 ^{1,2}	2,98±0,22 ²	73,96±4,97 ^{1,2}
3 месяца	контроль	2,88±0,14 ¹	13,22±1,20 ¹	1,00±0,08	80,00±4,40 ¹
	опыт	2,50±0,16 ¹	19,60±1,44 ^{1,2}	2,00±0,18	73,80±5,16 ^{1,2}
Интактные крысы		5,02±0,35	22,00±1,16	2,02±0,14	68,50±2,53

Таблица 4

Параметры двигательной активности крыс

Срок эксперимента		Активность, абс. за 2 мин.	
		Кол-во пересечений	Кол-во вставаний
2 недели	контроль	30,12±2,44 ¹	11,64±1,84 ¹
	опыт	40,75±4,21 ²	16,74±2,01 ^{1,2}
1 месяц	контроль	24,24±1,86 ¹	6,33±1,88 ¹
	опыт	36,24±3,38 ^{1,2}	14,25±1,44 ^{1,2}
3 месяца	контроль	19,52±1,44 ¹	5,42±0,48 ¹
	опыт	24,00±2,26 ^{1,2}	8,25±2,66 ^{1,2}
Интактные крысы		40,82±4,68	21,94±2,86

элиминации хрома [9]. Влияние энтеросорбента на развитие воспаления в легких зависит от его способности элиминировать избыточное количество иммуноглобулина Е, оказывать иммуностимулирующее и гипоаллергенное действие, стимулировать синтез антител местной специфической защиты слизистой оболочки дыхательных путей, в частности, иммуноглобулинов класса А [8, 9]. Противовоспалительное действие альгината подтверждалось и отсутствием в опытной группе случаев формирования хронического бронхита.

У крыс обеих групп уровень гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов не имел существенных различий с интактным контролем, что подтверждает данные других авторов о незначительном влиянии хрома на красный росток крови [5].

Таким образом, натрий-кальций альгиновоксиленный имеет высокую сорбционную активность по отношению к хрому, способствует улучшению микроэлементного гомеостаза, повышению уровня железа, цинка и марганца, торможению перекисного окисления липидов, повышению активности антиоксидантных систем.

Литература

- Абеуова О.А., Ромашов Н.Р., Ахметжанова У.А. Кинетика хрома в организме при пероральном его поступлении и влияние на нее энтеросорбции // Академик Е.А. Букетов – ученый, педагог, мыслитель: сб. тез. междунар. науч.-практ. конф. Караганда, 2005. С. 37–44.
- Айбасова Ж.А. Загрязнение атмосферного воздуха выбросами предприятий хромовой промышленности // Медицинский журнал Западного Казахстана. 2005. № 3 (7). С. 13–19.

Таблица 3

3. Бородин Ю.И. О функциональном взаимодействии сорбирующих веществ с лимфатическими структурами // Проблемы сорбционной детоксикации внутренней среды организма: мат. междунар. симп. Новосибирск, 1995. С. 3–7.

4. Изтлеуов М.К., Мукышева Г.Д., Изтлеуова Г.М., Изтлеуов Е.М. Гематологические показатели крови у рабочих хром-индуцированным микроэлементозом // Актуальные проблемы профилактической медицины и естественных, социально-гуманитарных наук XXI века. Актобе, 2007. С. 40–43.

5. Изтлеуов М.К., Изтлеуов Е.М. Диагностическое значение показателей липопероксидации биосубстратов организма у рабочих хромового производства // Инновации и информационные технологии в диагностической, лечебно-профилактической и учебной работе клиник: мат. науч.-практ. конф. ЦФО РФ. Тверь, 2009. С. 142–143.

6. Кривенко Л.Е. Функционально-метаболические и морфологические аспекты кардио-респираторных нарушений при хроническом бронхите: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Владивосток, 1999. 36 с.

7. Мамырбаев А.А., Сакебаева Л.Д., Сатыбалдиева У.А., Засорин Б.В. Показатели иммунного гомеостаза рабочих хромового производства. // Медицина труда и промышленная экология. 2011. № 6. С. 43–45.

8. Палий И.Г. Роль энтеросорбции в лечении заболеваний печени // Consilium Medicum Ukraina. 2009. № 3. С. 13–16.

9. Чернихова Е.А., Аниховская И.А., Гатаулин Ю.К. Энтеросорбция как важное средство устранения хронической эндотоксической агрессии // Физиология человека. 2007. № 3. С. 135–136.

10. Юлиш Е.И., Кривушев Б.И. Метод энтеросорбции в лечении синдрома интоксикации // Здоровье ребенка. 2011. № 4 (31). С. 25–28.

11. Anderson R.A., Polansky M.M., Bryden N.A. [et al.] Stability and absorption of chromium and absorption of chromium histidinate complexes by humans // Biological Trace Element Research. 2004. Vol. 101. P. 211–218.

Поступила в редакцию 24.02.2012.

Эффективность энтеросорбции при интоксикации хромом в эксперименте

Т.Г. Вуд¹, Л.Е. Кривенко², Е.П. Шерстнева²

¹ Griffith University, Gold Coast campus – Teaching Centre for Medicine and Oral Health (16 High St. Southport Qld 4215 Australia), ² Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Резюме. Исследовали содержание микроэлементов, состояние антиоксидантной и нервной систем у крыс, содержащихся в условиях гальванического цеха от 2 недель до 3 месяцев, после энтеросорбции с помощью натрий-кальций альгиновоксиленного (альгината), с соответствующим контролем. На всех этапах эксперимента содержание хрома в печеночной ткани контрольной группы животных было повышено в 4–10 раз, а у животных, принимавших альгинат, – только в 2 раза, содержание железа, цинка и марганца не отличалось от нормы, тогда как у крыс, непринимавших энтеросорбент, было снижено. В сыворотке крови контрольных животных уровень малонового диальдегида был повышен. Изменения «антиперекисного» звена антиоксидантной системы заключались в повышении уровня глутатионредуктазы у крыс, принимавших энтеросорбент, и снижении содержания каталазы в сыворотке крови крыс контрольной группы к концу эксперимента. Применение альгината способствовало уменьшению нейротоксического эффекта хрома, что сопровождалось увеличением показателей двигательной активности животных.

Ключевые слова: альгинат, микроэлементы, легкие, воспаление.