

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ИНСТИТУТ ГОРНОЙ ФИЗИОЛОГИИ**

УНПК МУК МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСШАЯ ШКОЛА МЕДИЦИНЫ

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ
РЕСПУБЛИКИ
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
им. И.К. Ахунбаева**

Межведомственный диссертационный совет Д. 03.16.533

На правах рукописи

УДК 619 (035.3)

Аумолдаева Зауре Маратовна

**ОСОБЕННОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА У ЖИВОТНЫХ
ПРИ БАРОКАМЕРНОЙ ТРЕНИРОВКЕ НА ФОНЕ ЗАТРАВКИ
ИХ АЦЕТАТОМ СВИНЦА И БИХРОМАТОМ КАЛИЯ**

14.03.03 – патологическая физиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Бишкек – 2018

Работа выполнена на кафедре нормальной и патологической физиологии Кыргызско-Российского Славянского университета и патологической физиологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Тухватшин Рустам Романович.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Куттубаев Омурбек Ташибекович,

кандидата медицинских наук, доцента
Ильину Людмила Леонидовна.

Ведущая организация: Новосибирский государственный медицинский университет (г. Новосибирск, Красный проспект, 52).

Защита состоится « _____ » _____ в _____ часов на заседании межведомственного диссертационного совета Д.03.16.533 при Институте горной физиологии НАН КР, УНПК МУК Международной высшей школы медицины МОиН КР и Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева в конференц-зале УНПК МУК (720001, Бишкек, пр. Чуй, 255).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УНПК МУК (720001, Бишкек, пр. Чуй, 255).

Автореферат разослан « _____ » _____ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., с.н.с.

Джунусова Г.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

Проблема изучения и разработка методов повышения адаптационных возможностей организма при действии негативных экологических факторов является одной из наиболее актуальных в современной медицине. Очевидно, что знание особенностей адаптации организма человека в различных аспектах имеет, несомненно, практическое значение в связи с возможностью создания на этой основе эффективных профилактических и оздоровительных программ (Казначеев В.П., 1980; Айдаралиев А.А. и соавт., 1982; Баевский Р.М., Берсенева А.П., 1989; Кулкыбаев Г.А., 2003; Саркулова С.М., 2005; Шаназаров А.С. и соавт. 2011; Аканов А.А. и соавт., 2014; Carpenter D.O., Nevin R., 2010).

Современная экологическая ситуация характеризуется тем, что загрязнение городского воздуха выбросами автомобильного транспорта достигло такой степени, что промышленные предприятия являются второстепенным источником загрязнения воздуха свинцом, хромом и другими металлами. Выбросы свинца в воздух атмосферы обуславливают его повышенную концентрацию и в почве и растительности, особенно в местах интенсивного движения транспорта (Зайцева Н.В., Турыкина Т.И. и др., 1999; Болотнова Т.В. и соавт., 2010; Тухватшин Р.Р., Нурмухамбетов А.Н., Балабекова М.К., 2014).

Согласно данным, ранее проведенных исследований, у лиц, проживающих в отдаленных от цивилизации районах, концентрация свинца в крови составляет всего 0,02 мкмоль/л, в то время как у лиц, проживающих в промышленных районах, этот показатель достигает 1,9 мкмоль/л, приводя к развитию токсической анемии (Быков А.А, Ревич Б.А., 2001). Рабочие свинцовоопасного и хромового производства, подвергаются двойной «экспозиции» свинца и хрома: с одной стороны - неблагоприятное воздействие при работе на предприятии, с другой - отрицательное действие свинца из атмосферного воздуха и воды (Смакин В.В., 1999; Болотнова Т.В. и соавт., 2010).

На территории Кыргызской Республики, имеющей развитую горнодобывающую и горноперерабатывающую промышленность, сформировался ряд техногенных геохимических провинций с повышенным содержанием тяжёлых металлов. Так, в Кеминском районе Чуйской долины республики деятельность Ак-Тюзского рудника и Орловского горнометаллургического комбината, привели к формированию геохимической провинции с повышенным содержанием тяжёлых металлов Ак-Тюзского спектра. По данным К.Дж. Боконбаева с соавт. (1997) предельно допустимые концентрации (ПДК) в почве и пойме реки Кичи-Кемин по свинцу превышены от 10 до 250 раз (Боконбаева С.Дж., 2009).

В перспективе, снизить воздействие тяжелых металлов на здоровье населения можно путем организации достоверного и оперативного контроля выбросов токсических металлов (ТМ) в атмосферу и воду, прослеживания цепей миграции ТМ от источников до человека, налаживания широкого и действенного контроля содержания ТМ в продуктах питания, воде и напитках, проведение выборочных, а затем и массовых обследований населения на содержание ТМ в организме (моче, крови) (Рыбкин В.С. и соавт., 2014). В таком аспекте эта экологическая проблема является глобальной, как для наших регионов, так и для человечества в целом и полное ее решение, видимо, в будущем.

Для лечения лиц группы риска возможно назначение препаратов выводящие тяжелые металлы из организма – но их введение должно быть длительным. В то же время их токсическое действие может приводить к вторичной патологии в организме человека.

Нами предлагается, не отвергая стандартных методов профилактики и лечения свинцово-хромовой интоксикации, использовать тренировку в гипобарических условиях, которая, как известно, широко применяется для лечения гипопластической анемии (Кучербаев А.А., Атыканов А.О., Кудаяров Д.К., 2000; Миррахимов М. М. И соавт., 2001; Раимжанов А.Р., 2002). Так показано, что в условиях высокогорья костный мозг продуцирует эритроциты почти вдвое быстрее, чем на уровне моря

С учетом того, что средняя продолжительность жизни эритроцитов 100-120 дней, такая тренировка 1-2 раза в год позволила бы снизить риск развития токсической анемии, уменьшить патологическое влияние соединений свинца и хрома на формирование здоровья ребенка и геронтологическую заболеваемость у пожилых.

Связь темы диссертации с научными программами и с основными научно-исследовательскими работами. Работа выполнена в рамках научно-технического международного проекта «Изучение гемотоксического влияния тяжелых металлов и возможности активации защитно-приспособительных механизмов организма при помощи нормо- и гипобарической гипоксии у взрослых и старых животных в сравнении» при финансовой поддержке МОиН РК. Регистрационный номер 0112РК02602.

Цель исследования

Изучение этиопатогенетического способа активации защитно-приспособительных механизмов организма животных разных возрастных групп для снижения гемотоксического воздействия соединений свинца и хрома с помощью тренировки гипобарической гипоксией.

Задачи исследования

1. Изучить токсическое влияние соединений свинца и хрома на биохимические показатели крови у экспериментальных животных различного возраста при барокамерной тренировке.

2. Установить особенности токсического влияния соединений свинца и хрома на белый росток костного мозга у экспериментальных животных молодого и старого возраста при барокамерной гипоксической тренировке.

3. Изучить особенности токсического влияния соединений свинца и хрома на красный росток костного мозга у экспериментальных животных молодого и старого возраста при барокамерной гипоксической тренировке.

4. Установить влияния барокамерной гипоксической тренировки на гематологические показатели у экспериментальных животных различного возраста при затравке соединениями свинца и хрома.

Научная новизна полученных результатов

Установлено, что тренировка молодых животных, получавших ацетат свинца и бихромат калия, в гипоксической барокамере активизирует гранулоцитарный росток; впервые показано уменьшение патологического раздражения красного ростка костного мозга и нормальное созревание эритроцитов за счет увеличения уровня эритробластов с тенденцией к снижению уровня нормоцитов базофильного, полихроматофильного и оксифильного ряда до границ общепринятой нормы, возрастание уровня миелокариоцитов и мегакариоцитов.

Показано, что тренировка животных в барокамерных условиях, получавших соединения ацетата свинца и бихромата калия, приводила к восстановлению уровня эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови, ЦП близких к контрольным показателям, а также возрастанию уровня лейкоцитов крови за счет сегментоядерных и палочкоядерных форм.

Впервые показано, что тренировка старых животных в гипоксических барокамерных условиях при введении ацетата свинца и бихромата калия увеличивает в костном мозге клетки гранулоцитарного ряда, в частности бласты, промиелоциты и особенно миелоциты. Уменьшение лейкоэритробластического соотношения свидетельствует о восстановительных процессах в красном костном мозге у старых животных.

Практическая значимость научного исследования

Установление механизмов перестройки функционирования костного мозга при отравлении ТМ с тренировкой гипоксией открывает новые возможности в профилактике тяжести отравления ТМ лиц группы риска.

В случае внедрения результатов данной работы в практику и проведения клинических исследований в перспективе, появится возможность уменьшить сочетанное токсическое действие соединений свинца и хрома у лиц детского и

пожилого возраста, относящихся к группе риска, путем периодической тренировки в гипобарической камере.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

Соединения свинца и хрома оказывают менее выраженное токсическое действие на биохимические показатели обмена веществ при тренировке животных в гипобарической барокамере.

Затравка экспериментальных животных соединениями свинца и хрома проявляется у молодых животных раздражением красного ростка костного мозга и гематоксической анемией, у старых животных – снижением общей клеточности костного мозга и выраженной анемией.

Тренировка животных в гипобарической камере активирует гранулоцитарный росток костного мозга и повышает уровень эритробластов с восстановлением количества эритроцитов и гемоглобина, особенно выраженное у молодых животных.

Личный вклад соискателя

Весь базовый материал исследования собран, обработан и проанализирован лично исполнителем работы, в результате чего сформулированы основные заключения и выводы.

Внедрение. Результаты работы внедрены в учебный процесс на кафедре морфологических дисциплин Казахстанско-Российского медицинского университета при чтении лекций на 4 курсе.

Апробация результатов диссертации

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на: V Международной научно-практической конференции «Научные исследования: от теории к практике» (Чебоксары, 2015); XIII Евразийском симпозиуме «Проблемы саногенного и патогенного эффектов эндо- и экзоэкологического воздействия на внутреннюю среду организма», посвященный 80-летию Героя Кыргызской Республики профессора Э.Х.Акрамова (Чолпон-Ата, 2016); Международной летней школе патофизиологов (Бишкек, 2017).

Публикация результатов

По теме диссертации опубликовано 9 статей.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах. Состоит из введения, глав: «Обзор литературы», «Материал и методы исследования», главы собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, указателя списка использованных источников, который содержит 162 литературный источник, из которых 112 - отечественных и стран ближнего зарубежья – 50 других иностранных государств.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации приводится актуальность работы, цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В главе 1 «Обзор литературы» даются современные представления о загрязнении соединениями свинца и хрома окружающей среды, о механизмах их воздействия на человека, методах профилактики и лечения, возможностях лечения гипопластической анемии гипоксией и высокогорным климатом, включающие следующие подглавы: 1.1. Проблема химического загрязнения окружающей среды соединениями свинца; 1.2. Влияние и роль соединений хрома на экологию и здоровье человека и животных. 1.3. Проблема химического загрязнения окружающей среды соединениями хрома; 1.4. Особенности патогенеза действия токсических элементов на человека и животных; 1.5. Клинико-лабораторные показатели при отравлении человека и животных токсическими элементами; 1.6. Влияние гипоксии на кроветворную систему человека и животных в норме и при патологии.

В главе 2 «Материал и методы исследования» дана характеристика используемых в работе материалов и методов исследования. Опыты проведены на 130 самцах белых неинбредных крысах: молодые крысы 2,5 – 6 мес. с массой тела 180 гр. и старые животные в возрасте 1,7- 2 года с массой тела 250 гр. Все животные были разделены на 8 групп.

Молодые животные: 1. Интактная группа (n=11); 2. Контрольная группа - барокамерная тренировка (n = 20); 3. Опытная группа - ацетат свинца и бихромат калия (n=19); 4. Опытная группа - барокамерная тренировка + ацетат свинца и бихромат калия (n=18); **Старые животные:** 1. Интактная группа (n=15); 2. Контрольная группа - барокамерная тренировка (n=19); 3. Опытная группа - ацетат свинца и бихромат калия (n=14); 4. Опытная группа - барокамера+ацетат свинца и бихромат калия (n=14).

Животные 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 (Айдаралиев А.А., 1978).

Для изучения токсического влияния тяжелых металлов в течение 21 сут. рег.os. с помощью металлического зонда проводилась комбинированная заправка крыс ацетатом свинца в дозе 15 мг на 1 кг м.т. и бихроматом калия 3 мг на 1 кг м.т., согласно методике, изложенной в работах Т.П. Ударцевой (2001), А.А. Атаканова, А.Н. Нурмухамбетова, М.К. Балабековой и соавт. (2014).

У всех животных определяли биохимические показатели крови: глюкозу, холестерин, креатинин, мочевины, АлТ, АсТ, общий белок, билирубин в крови

на биохимическом анализаторе Screen master, а также общепринятые показатели периферической крови (Камышников В. С., 2004).

Изучены показатели цитограммы костного мозга: показатели красного и белого ростка в мазках костного мозга. При исследовании пунктата костного мозга, кроме количества подсчитанных клеток, производился расчет индексов соотношения между молодыми и зрелыми формами; костномозговой индекс созревания нейтрофилов; отношение количества элементов лейкопоза к числу ядерных элементов эритропоза (Козловская Л.В., 1975; Воробьев А.И., 1985, Алексеев Г.И., 1970).

Исследования на животных выполнялись в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, использованных в экспериментальных и научных целях» (1986) и рекомендациями, изложенными в «Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (под ред. Р.У Хабриева, 2005). Умерщвление животных проводилось гуманным способом – эвтаназией хлороформом.

В мазке крови исследовали морфологические изменения эритроцитов, связанные с регенеративными процессами – полихроматофилия и ретикулоцитоз. Наряду с показателями периферической крови определяли резистентность эритроцитов с использованием гипотонических растворов разной концентрации (Камышников В.С., 2004).

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

В главе 3 «Этиопатогенетические механизмы влияния токсичных металлов на биохимические показатели и систему крови при тренировке животных в гипобарической барокамере» представлены результаты собственных исследований и их обсуждение.

В подглаве 3.1. изучены биохимические показатели крови у животных различного возраста при отравлении токсическими металлами.

Установлено, что поступление соединений свинца и хрома в организм молодых крыс приводит к развитию относительной гипогликемии, в сравнении с показателями контрольной группы и данных научной литературы для животных молодого возраста.

Так, уровень глюкозы крови у молодых крыс уменьшился на 13,0%, у старых животных несколько больше – на 14,3% ($P < 0,05$). При тренировке животных в барокамере, под влиянием гипоксии происходило повышение уровня глюкозы в крови, что, как известно, обусловлено эффективным понижением толерантности к сахару у молодых и у старых животных (в меньшей степени). При затравке животных ТМ, на фоне барокамерной тренировки, снижение глюкозы в крови происходило в меньшей степени.

Возможно, эта динамика в изменениях концентрации глюкозы обусловлена дополнительной реакцией коры надпочечников и гипофиза на гипоксию, гормоны которых стимулируют синтез гликогена в печени, а углеводы, помимо алиментарного поступления, начинают синтезироваться из белка (рис. 1).

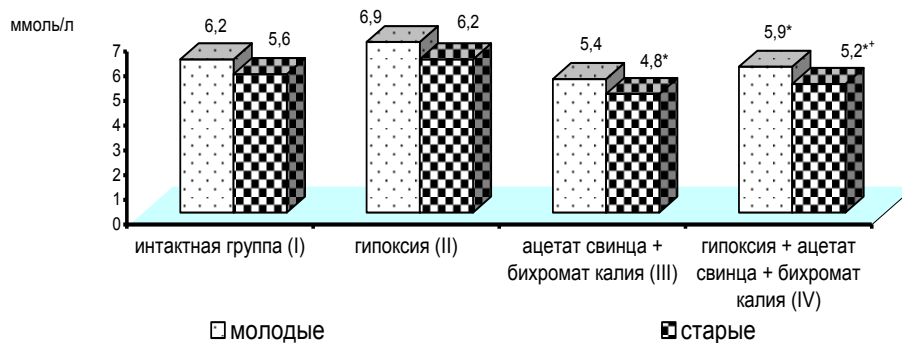


Рис. 1. Показатели концентрации глюкозы у животных при отравлении ацетатом свинца и бихроматом калия.

*- $P < 0,05$ достоверно по отношению к интактной группе.

+ - $P < 0,05$ достоверно по отношению к III группе.

Эти изменения отражают перекрестное повышение устойчивости организма как к гипоксии, и как следствие, к действию токсических элементов.

Под влиянием токсических металлов произошло уменьшение концентрации холестерина в крови – на 29,6% у молодых животных и на 76,0% - у старых животных. При действии токсических металлов на организм животных этой группы уровень холестерина в крови снижался в меньшей степени (рис. 2).

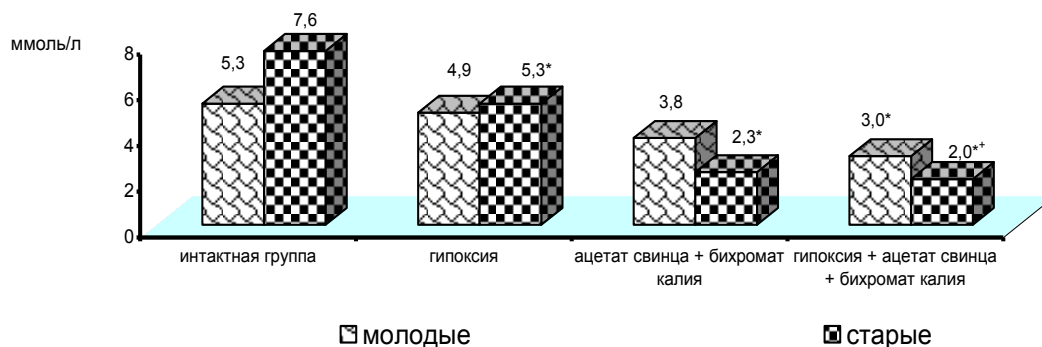


Рис. 2. Показатели концентрации холестерина у животных при отравлении ацетатом свинца и бихроматом калия.

*- $P < 0,05$ достоверно по отношению к интактной группе.

+ - $P < 0,05$ достоверно по отношению к III группе.

Под влиянием ТМ наблюдалось увеличение уровня креатинина в крови у молодых крыс на 20,8%, а у старых – на 63,0%, что указывает на

дистрофические процессы в организме, вызванных поражением почек, мышц, и как видно далее, развитие гипопроотеинонемии (рис. 3).

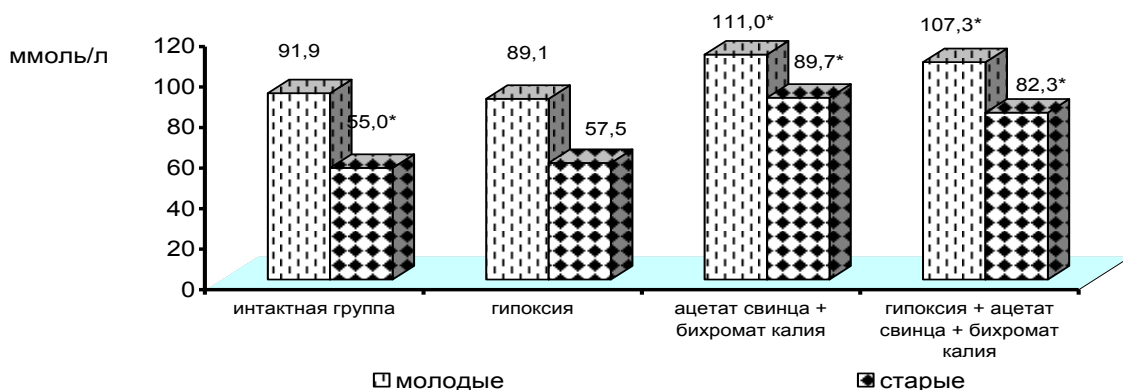


Рис. 3. Показатели креатинина у животных при отравлении ацетатом свинца и бихроматом калия.

*- $P < 0,05$ достоверно по отношению к интактной группе.

Наблюдаемое снижение концентрации общего белка в крови обусловлено падением белково-синтетической функции печени (рис. 4).

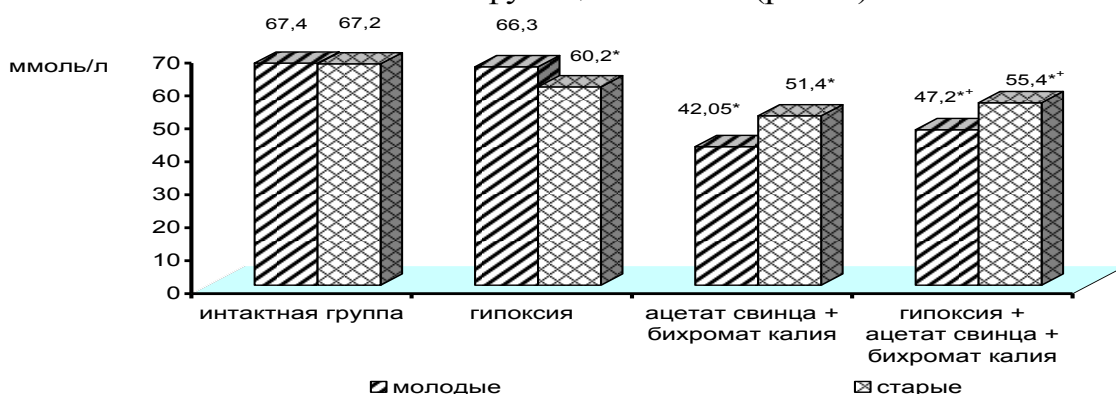


Рис.4. Показатели общего белка у животных при отравлении ацетатом свинца и бихроматом калия.

*- $P < 0,05$ достоверно по отношению к контрольной группе.

** - $P < 0,05$ достоверно по отношению к III группе.

Гипопротениемия ухудшает общее состояние организма животных, вследствие изменения рН крови, нарушения транспорта жиров, стероидных гормонов и потенциальных возможностей иммунной системы.

Со стороны ферментной системы при затравке ТМ у молодых животных происходил рост показателей ферментов крови АлТ и АсТ - на 100% и 66,7%, а у старых – на 233,3% и 333,3% соответственно (рис. 5, 6).

Учитывая, что эти ферменты являются внутриклеточными, увеличение их концентрации в крови свидетельствует о разрушении клеток печени и сердца, где они вырабатываются. Так, рост АлТ в большей степени свидетельствует о

поражении структуры печени, а АсТ – миокарда. Их функция, как известно, взаимосвязана с обменом белков и углеводов, которые в данном случае снижены.

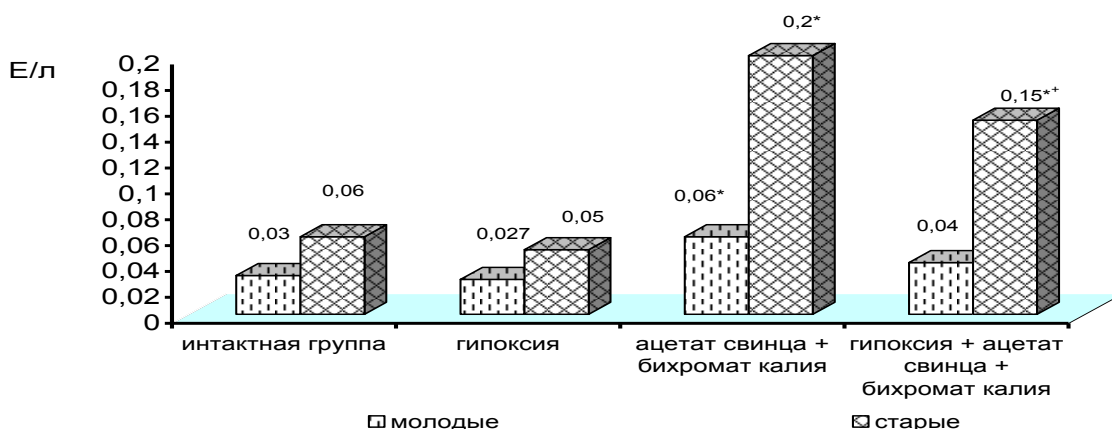


Рис. 5. Показатели АлТ у животных при отравлении ацетатом свинца и бихроматом калия.

*- $P < 0,05$ достоверно по отношению к интактной группе.

+ - $P < 0,05$ достоверно по отношению к III группе.

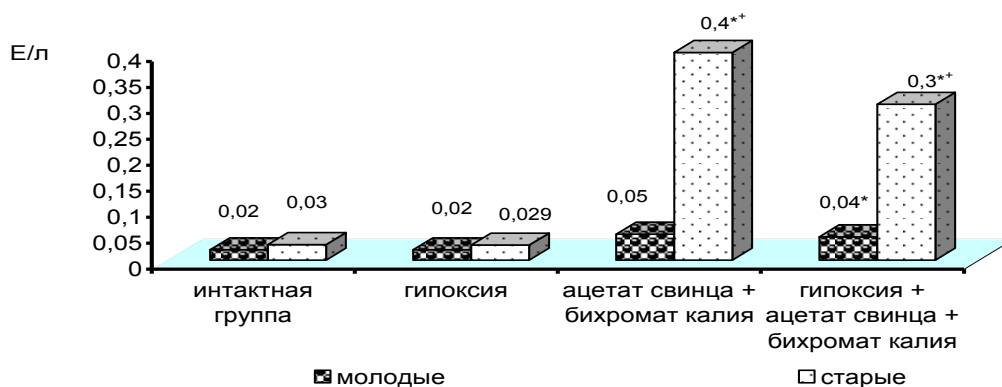


Рис. 6. Показатели АсТ у животных при отравлении ацетатом свинца и бихроматом калия.

*- $P < 0,05$ достоверно по отношению к интактной группе.

+ - $P < 0,05$ достоверно по отношению к III группе.

Превалирование роста уровня фермента АлТ в крови над АсТ указывает на более выраженные повреждения клеток печени и выход эндогенного фермента АлТ в кровь. Тренировка опытных животных в барокамере положительно отразилась на динамике ферментов АлТ и АсТ, уменьшая интенсивность патологических процессов в миокарде и в гепатоцитах ($P < 0,05$).

Хроническое отравление ТМ, в частности свинцом и хромом, изменяет состояние мембраны эритроцита, обуславливая снижение резистентности к механическим повреждениям в органах кровообращения. Так, осмотическая стойкость эритроцитов у молодых животных снижается на 32,3%, а у старых

животных – на 48,9% ($P < 0,05$). В результате, сочетание повреждения печени с усиленным разрушением эритроцитов сопровождается развитием желтухи. В частности, уровень общего билирубина крови у молодых животных увеличился на 27,6%, а у старых животных – на 26,4%, причем происходит увеличение не только билирубина, но и его фракций (рис. 7).

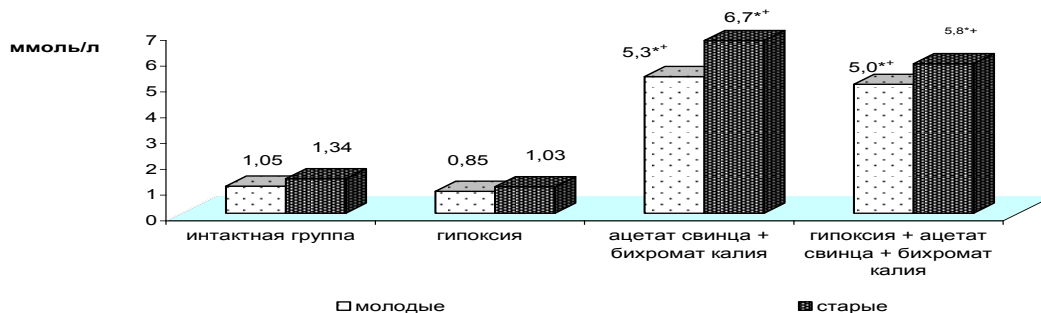


Рис. 7. Показатели билирубина у животных при отравлении ацетатом свинца и бихроматом калия.

*- $P < 0,05$ достоверно по отношению к интактной группе.

+ - $P < 0,05$ достоверно по отношению к III группе.

Так, уровень прямого (связанного) билирубина возрастает на 15% (12,5 – у старых), а непрямого (свободного) – на 23% (27,4 – у старых), что указывает, в первом случае, на дегенеративные процессы в печени, а во втором – на гемолиз эритроцитов.

В отличие от молодых крыс, у старых увеличился также уровень мочевины на 48,38% (рис. 8).

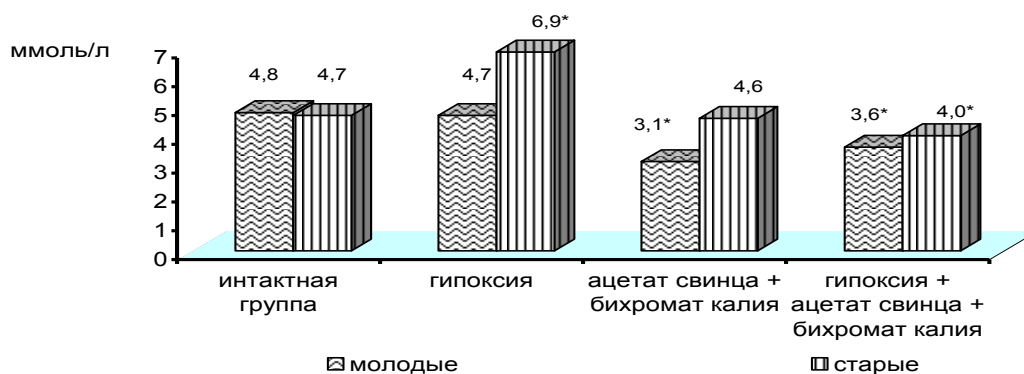


Рис. 8. Показатели мочевины у животных при отравлении ацетатом свинца и бихроматом калия.

*- $P < 0,05$ достоверно по отношению к интактной группе.

Тренировка этих животных в гипоксической камере снизила интенсивность развития желтухи и уровень мочевины, особенно явно у молодых животных ($P < 0,05$).

Таким образом, при затравке животных соединениями свинца и хрома нарушается белково-синтетическая функция печени, развивается гипогликемия, в то же время гипоксическая тренировка уменьшает действие токсичных металлов.

Подглава 3.2. Возможности регенерации костного мозга у животных при барокамерной тренировке на фоне затравки их ацетатом свинца и бихроматом калия.

При затравке молодых животных токсикантами ацетатом свинца и бихроматом калия в белом ростке костного мозга регистрируются бластные клетки. Показатель гранулоцитного ростка возрастает почти в 2 раза (табл.1).

Таблица 1 – Показатели костного мозга у молодых животных при затравке ацетатом свинца и бихроматом калия на фоне барокамерной тренировки

Показатели	Интакт-ная группа, n=11	Контрольная группа (барокамерная тренировка, n = 20)	Ацетат свинца и бихромат калия, n=19	Опытная группа (барокамер-ная тренировка+ ацетат свинца и бихромат калия) n=18
Вид клеток	%	%	%	%
Бласты	0	0,7± 0,4	0,2± 0,2	0,6± 0,2
Промиелоциты	0,4± 0,07	0	0,3± 0,2	1,1 ± 0,5
Миелоциты (нейтроф)	1,1± 0,1	7,7± 1,4*	7,2± 2,1*	9,2± 1,7*
Юные(метамиелоциты	2,1± 0,3	5,2± 0,5*	6,6± 1,2*	5,0± 0,7*
Палочкоядерные	2,7± 0,2	15,5± 1,5*	12,4± 2,0*	12,7± 1,4*
Сегментоядерные	9,5± 1,5	18,0 ± 1,7*	19,3± 2,0*	18,4± 2,0*
Базофилы	2,8± 1,9	0,2± 0,2	0,04± 0,04	0,4 ± 0,1
Эозинофилы (всех генераций)	5,8± 0,3	2,3 ± 1,2*	3,9± 1,4	3,6 ± 1,0
Гранулоцитарный росток	24,3± 0,8	49,1± 3,8*	50,0± 3,3*	50,4 ± 2,9*
Лимфоциты	18,7± 0,9	23,9± 2,3	13,0± 3,5	20,9± 2,9
Моноциты	0,6± 0,04	0,7± 0,2	1,3± 0,3	0,3 ± 0,08*
Эритробласты	0,6 ± 0,08	0,2 ± 0,07*	0	0,2± 0,1*
Пронормобласты	1,1 ± 0,05	0,3± 0,2*	0,5± 0,2	0,5± 0,2
Нормоциты базоф.	3,8± 0,2	6,8± 1,6	7,5 ± 0,7*	4,9± 0,7
Нормоциты полихромат.	5,1± 0,3	14,6± 1,5*	18,1± 1,1*	15,4 ± 2,4
Нормоциты оксифил.	4,0± 0,2	3,9 ± 0,7	9,5± 2,0*	6,5± 0,6*
Эритроидный росток	9,3± 3,9	25,7± 3,0	35,6± 2,4*	27,6± 3,3*
Костномозговой индекс нейтрофилов	0,4 ± 0,07	0,4 ± 0,04	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,08
Лейкоэритробластическое отношение	3,0± 0,1	3,2 ± 0,5	1,9± 0,2*	2,9 ± 0,4
Индекс созревания красной крови	0,7 ± 0,02	0,8 ± 0,05	0,8 ± 0,03	0,8 ± 0,01

*Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно по отношению к интактной группе*

Фиксируется достоверное увеличение отдельных групп гранулоцитов, так, в частности, возрастает уровень миелоцитов нейтрофильного ряда, метамиелоцитов, в сравнении с контрольной группой и с предыдущей группой. Увеличивается количество сегментоядерных клеток. В то же время происходит значительное снижение уровня базофилов и эозинофилов всех генераций. Возрастает и уровень моноцитов на фоне существенного снижения количества лимфоцитов в сравнении с контрольной и гипоксической группами. Таким образом, при затравке молодых животных ацетатом свинца и бихроматом калия, наблюдается раздражение белого ростка костного мозга (табл. 1).

Иная картина наблюдается со стороны красного ростка костного мозга. Так, в процессе исследования случайно выбранных зон костного мозга при отравлении ТМ не определялись эритробласты, уровень пронормобластов снизился в два раза. В то же время количество нормоцитов с базофильной пунктацией увеличилось. Уровень нормоцитов полихроматофильного ряда повысился в три раза. Накопление полихроматофильных клеток с большим количеством гемоглобина приводит к нарушению их созревания, при этом очень быстро проходит последующая стадия деления, когда они, превращаясь в ортохромные нормобласты через 15-20 ч, переходят в кровь. Эти клетки не могут освободиться от тетраплоидного ядра и гибнут – вариант терминального деления. Показатель эритроидного ростка снизился почти в 3 раза, но с большим разбросом среднего отклонения в сравнении с контрольной группой. Суммируя эти данные в форме индексов, становится видно, что формируется тенденция к увеличению костномозгового индексов нейтрофилов и индекса созревания красной крови. Но одновременное, достоверное снижение лейкоэритробластического соотношения ($P < 0,05$) указывает на значительную редукцию костного мозга у молодых животных, в частности эритроидного ростка.

Тренировка молодых животных, получавших ацетат свинца и бихромат калия, в гипоксической барокамере привела к активации гранулоцитарного ростка, в частности, к увеличению бластных клеток, а также промиелоцитов и миелоцитов нейтрофильного ряда. 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. 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 до величин характерных для группы животных тренированных в барокамере. Наблюдалась тенденция к снижению уровня нормоцитов базофильного, полихроматофильного и оксифильного ряда до границ общепринятой нормы.

Раздражение красного ростка уменьшилось и, показатель эритроидного ростка был ниже, чем в группе животных получавших токсиканты, но приблизился к показателю контрольной группы животных, подвергающихся барокамерной тренировке. Происходило увеличение уровня миелокариоцитов и мегакариоцитов.

Обобщая динамику созревания клеток костного мозга у молодых крыс при введении ТМ на основе результирующих индексов, можно отметить, что костномозговой индекс нейтрофилов практически не отличался от предыдущих групп, также как и индекс созревания красной крови, тогда как лейкоэритробластическое отношение по сравнению с животными с заправкой токсическими металлами увеличилось, что свидетельствует о регенераторных процессах, происходящих в красном ростке костного мозга под влиянием тренировки их в условиях гипобарической гипоксии.

При заправке старых животных ацетатом свинца и бихроматом калия со стороны гранулоцитарного ростка в исследуемых зонах костного мозга не были зарегистрированы бласты и промиелоциты. Токсический эффект ТМ проявлялся снижением уровня метамиелоцитов, базофилов и эозинофилов по сравнению с интактной группой (табл. 2). Показатель гранулоцитарного ростка был ниже в 2 раза по сравнению с предыдущей группой. Наблюдалось увеличение количества лимфоцитов с $30,06 \pm 1,8$ в интактной группе до $54,9 \pm 4,0$. Снижился уровень моноцитов. Тренировка в гипоксических барокамерных условиях животных с введением ацетата свинца и бихромата калия привела к увеличению клеток гранулоцитарного ряда, в частности, бластов, промиелоцитов и особенно значительно миелоцитов в сравнении с предыдущей группой, за исключением группы без гипоксического воздействия. Также возросло количество миелоцитов, палочкоядерных, сегментоядерных клеток с одновременным снижением эозинофилов (всех генераций). В итоге наблюдался рост показателя гранулоцитарного ростка, в сравнении с предыдущей группой. В отличие от группы животных, получавших металлы без тренировки, произошла нормализация уровня лимфоцитов и моноцитов – первые – снизились, вторые – увеличились – до общепринятой нормы для данного вида и возраста животных.

При отравлении старых крыс ТМ наблюдалось уменьшение клеточности красного ростка в исследуемых зонах костного мозга - не были выявлены эритробласты и пронормобласты (табл. 2). Отмечалась тенденция к

уменьшению нормоцитов базофильного ряда и достоверное снижение нормоцитов полихроматофильного и оксифильного ряда ($P < 0,05$).

В итоге эритроидный росток был ниже у старых животных по сравнению с интактной группой в два раза и в 1,5 раза в сравнении с группой животных, подвергавшихся гипоксической тренировке.

Таблица 2 – Показатели костного мозга у старых животных при затравке ацетатом свинца и бихроматом калия на фоне барокамерной тренировки

Показатели	Интактная группа, n=15	Барокамерная тренировка, n=19	Ацетат свинца и бихромат калия, n=14	Барокамера + ацетат свинца и бихромат калия, n=14
	%	%	%	%
Бласты	0	0,9 ± 0,3	0	0,9 ± 0,2
Промиелоциты	0	0,3 ± 0,08	0	1,7 ± 0,5
Миелоциты (нейтроф)	3,32 ± 0,6	9,2 ± 1,4*	3,7 ± 2,6	13,1 ± 1,6*
Юные (метамиелоциты)	9,4 ± 2,0	7,0 ± 0,4	2,1 ± 0,4*	6,4 ± 0,6
Палочкоядерные	15,6 ± 0,8	20,7 ± 1,4*	7,0 ± 0,9*	18,1 ± 1,1
Сегментоядерные	19,4 ± 1,1	24,7 ± 1,3*	8,1 ± 1,8*	23,7 ± 1,5
Базофилы	0,6 ± 0,1	0,2 ± 0,1*	0,3 ± 0,2	0,5 ± 0,1
Эозинофилы (всех генераций)	20,1 ± 1,3	4,3 ± 1,4*	8,9 ± 1,0*	5,4 ± 1,1*
Гранулоцитарный росток	68,4 ± 2,0	67,2 ± 3,1	27,5 ± 3,9*	69,7 ± 2,3
Лимфоциты	30,6 ± 1,8	31,7 ± 2,9	54,9 ± 4,3*	29,8 ± 2,3
Моноциты	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,3	0	1,3 ± 0,9
Эритробласты	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,09	0	0,4 ± 0,2
Пронормобласты	0,8 ± 0,3	0,4 ± 0,2	0	0,7 ± 0,2
Нормоциты базоф.	6,6 ± 1,8	9,6 ± 2,1	5,6 ± 1,1	7,3 ± 1,2
Нормоциты полихромат.	31,8 ± 0,6	20,1 ± 2,4*	9,5 ± 1,4*	24,6 ± 4,4
Нормоциты оксифил.	14,6 ± 0,7	3,8 ± 0,9*	9,2 ± 1,5*	8,7 ± 1,0*
Эритроидный росток	54,2 ± 2,6	34,3 ± 4,7	24,2 ± 3,7	42,0 ± 6,4
Костномозговой индекс нейтрофилов	0,5 ± 0,1	0,3 ± 0,03*	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,06
Лейкоэритробластическое отношение	1,8 ± 0,1	3,4 ± 0,5*	3,2 ± 0,6	3,0 ± 0,3*
Индекс созревания красной крови	0,8 ± 0,04	0,7 ± 0,03	0,8 ± 0,03	0,8 ± 0,02

*- $P < 0,05$ достоверно по отношению к интактной группе

Анализ показывает, что костномозговой индекс нейтрофилов костного мозга у старых животных практически не изменился, но произошло увеличение лейкоэритробластического отношения за счет выраженного снижения клеток

эритроидного ростка, что свидетельствует о развитии токсической апластической анемии. Индекс созревания красной крови не изменился.

Тренировка старых животных в гипоксических барокамерных условиях с введенными ацетатом свинца и бихромата калия привела к увеличению клеток гранулоцитарного ряда, в частности бластов, промиелоцитов и особенно значительно миелоцитов в сравнении с предыдущей группой, за исключением группы без гипоксического воздействия. Также возросло количество палочкоядерных, сегментоядерных клеток с одновременным снижением эозинофилов (всех генераций). В итоге наблюдался рост показателя гранулоцитарного ростка в сравнении с предыдущей группой. В отличие от группы животных, с введением только ТМ, произошла нормализация уровня лимфоцитов и моноцитов (первые – снизились, вторые – увеличились) до общепринятой нормы для данного вида и возраста животных.

В красном костном мозге у старых животных, с введением ТМ и тренировкой в барокамере, наблюдалась тенденция к росту эритробластов, нормоцитов базофильного и полихроматофильного ряда с достоверным снижением оксифильных нормоцитов и возрастанием эритроидного ростка ($P < 0,05$).

Индекс созревания красной крови не изменился, а лейкоэритробластическое соотношение уменьшилось, но в меньшей степени, чем в группе без гипоксического воздействия, что свидетельствует о восстановительных процессах в красном костном мозге у старых животных под влиянием гипоксической тренировки.

Подглава 3.3. Показатели периферической крови у животных различного возраста при отравлении ацетатом свинца и бихроматом калия на фоне гипобарической гипоксии

Затравка молодых животных соединениями ацетата свинца и бихромата калия вызывала статистически достоверное снижение уровня гемоглобина и эритроцитов (табл. 3).

Таблица 3 - Показатели красной крови у молодых животных при затравке ацетатом свинца и бихроматом калия

№	Показатель теста	M	SE	Me	25 Процентиль	75 процентиль	95% ДИ	
Ацетат свинца и бихромат калия, n=19								
	Гемоглобин, г/л	114,67	13,35	115	96,75	136,75	80,33	149,00
	Эритроциты	3,98	0,34	3,9	3,45	4,38	3,11	4,85
	ЦП	0,85	0,06	0,85	0,76	0,99	0,69	1,00
	СОЭ, мм/ч	4,00	0,58	4,00	2,75	5,25	2,52	5,48

Последние снижались за счет наслоения терминального деления (патологический процесс) на нормальный эритропоэз полихроматофильных нормобластов, их разрушением в крови, что подтверждалась высоким уровнем свободного билирубина и снижением показателя осмотической стойкости эритроцитов.

У животных, получавших соединения ацетата свинца и бихромата калия на фоне гипоксической тренировки, восстанавливались уровни ретикулоцитов эритроцитов и концентрация гемоглобина, увеличивался ЦП (табл. 4).

Таблица 4 - Показатели белой крови у молодых животных при заправке ацетатом свинца и бихроматом калия

.Показатели	Интактная группа, n=11	Контрольная группа (барокамерная тренировка, n = 20)	Ацетат свинца и бихромат калия, n=19	Опытная группа (барокамерная тренировка+ ацетат свинца и бихромат калия) n=18
Лейкоциты, %	8,16±1,34	6,15±0,83*	1,83±0,54	5,43±0,49*+
Эозинофилы, %	1,20±0,2	1,5±0,22	3,95±2,27*	1,67±0,33 ⁺
П-я	0,20±0,20	2,17±0,60*	0,67±0,33	1,16±0,16*+
С/я	68,00±0,71	59,57±2,83	49,67±5,85*	55,5±3,21*
Лимфоциты, %	27±1,89	29,67±3,76	44,5±5,51*	35,17±3,88*
Лимфоциты, абс	2,13±0,25	1,69±0,17*	1,78±0,35*	1,85±0,19*
Моноциты, %	4±1,58	2±0,52*	3,33±0,76	3,17±0,70

Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к интактной группе.

+ - $P < 0,05$ достоверно по отношению к III группе.

Отравление металлами привело к развитию лейкопении - когда количество лейкоцитов снизилось до 1,83 против 8,16 - в интактной группе. В данном случае это происходило за счет снижения сегментоядерных лейкоцитов - до 49,6% против 68,0 – в контрольной группе. В то же время происходило увеличение уровня лимфоцитов до 44,5% против 27%, но в абсолютных цифрах оно было меньше, почти в 2 раза.

Заправка старых животных соединениями ацетата свинца и бихромата калия сопровождалась снижением уровня эритроцитов и гемоглобина.

В отличие от молодых животных падение гемоглобина у них было более значительным – 104,7 против 114,6 ($P < 0,05$).

Тренировка старых животных в барокамерных условиях, получавших соединения свинца и хрома, привела к восстановлению содержания гемоглобина и количества эритроцитов. Уровень гемоглобина в эритроцитах среднем составил 141,29±9,54, увеличился ЦП (табл. 4).

При исследовании белой крови отметим, что увеличился, по сравнению с молодыми животными, уровень сегментоядерных лейкоцитов (табл. 5).

Таблица 5 - Показатели красной крови у старых животных при затравке ацетатом свинца и бихроматом калия

Показатели	Интактная группа, n=15	Контрольная группа (барокамерная тренировка, n = 19)	Ацетат свинца и бихромат калия, n=14	Опытная группа (барокамерная тренировка+ ацетат свинца и бихромат калия) n=14
Гемоглобин, г/л	140±10,8	148,8±2,3	104,77±5,17*	141,29±9,54*
Эритроциты	4,52±0,31	5,0±0,4	2,61±0,14*	4,97±0,31*
ЦП	0,92±0,03	0,9±0,01	0,86±0,018	0,95±0,03
СОЭ, мм/ч	2,33±0,21	2,0±0,2	2,38±0,21	2,0±0,01
Тромбоциты	258,83±24,81	227,3±3,4	233,15±15,64	214,2±0,26

Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к интактной группе.

Таблица 6 - Показатели белой крови у старых животных при затравки ацетатом свинца и бихроматом калия

Показатели	Интактная группа, n=15	Контрольная группа (барокамерная тренировка, n = 19)	Ацетат свинца и бихромат калия, n=14	Опытная группа (барокамерная тренировка+ ацетат свинца и бихромат калия) n=14
Лейкоциты	0,5±0,34	1,5±0,3*	0,92±0,39	3,86±1,74*
Эозинофилы	5,67±0,94	6,4±0,7	5,27±0,85	5,26±0,76
П-я	1,0±0,52	1,8±0,03	0,85±0,29	1,14±0,55
С/я	52,5±2,78	55,3±1,2	53,61±3,42	61,43±4,02*
Лимфоциты %	43,5±2,68	40,1±0,9	42±3,41	32,71±4,53
Лимфоциты, абс	2,48±0,47	3,8±1,7*	2,24±0,44	1,56±0,15
Моноциты,	2,5±0,5	1,5±0,03	2,38±0,54	1±0,38

Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к интактной группе.

Количество лимфоцитов по сравнению с молодыми животными не изменялось, количество моноцитов уменьшилось.

ВЫВОДЫ

1. Сочетанное воздействие соединений свинца и хрома на фоне гипоксической тренировки у экспериментальных животных уменьшает нарушения белкового, углеводного и жирового обменов и состояние ферментативной системы.

2. Гипобарическая тренировка молодых животных при отравлении токсическими металлами восстанавливает и активизирует гранулоцитарный росток костного мозга, в частности, увеличивая синтез бластных клеток, а также уровень промиелоцитов и миелоцитов нейтрофильного ряда; гипобарическая тренировка старых животных вызывает появление бластов и промиелоцитов в костном мозге, отсутствующих при отравлении токсическими металлами, рост синтеза количества миелоцитов и сегментоядерных клеток, на фоне снижения уровня эозинофилов всех генераций.

3. Впервые показано, что гипоксическая тренировка уменьшает процессы терминального деления клеток красного костного мозга, вызванные введением токсических металлов у молодых животных, в частности, образование избыточного количества полихроматофильных клеток с превращением в ортохромные нормобласты с тетраплоидным ядром и преждевременный выход их в кровь с последующим гемолизом; тренировка старых животных с отравлением токсическими металлами в гипобарической камере благоприятно отражается на восстановлении клеточности красного костного мозга в результате активации основных элементов эритроидного ростка.

4. При гипобарической тренировке экспериментальных молодых и старых животных, получавших токсические металлы, уменьшаются проявления гематоксической анемии, восстанавливаются показатели лейкоцитарной формулы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты диссертационной работы могут стать фундаментальной основой методических рекомендаций по оздоровлению групп риска (детей и пожилых), проживающих а) в городах с большим количеством транспорта; б) проживающих и работающих в зонах ТЭЦ и предприятий по переработке свинца и хрома и подвергающихся сочетанному действию соединений свинца и хрома, путем периодической передислокацией в горные условия с целью активации костномозгового кроветворения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Аумолдаева, З.М. Возможности регенерации костного мозга у животных при барокамерной тренировке на фоне затраки их ацетатом свинца и бихроматом

- калия [Текст] / Р.Р. Тухватшин, З.М. Аумолдаева, М.К. Балабекова // Медицина. – Алматы, 2015. - №8/158. С. – 40-45.
2. Аумолдаева, З.М. Показатели периферической крови у молодых крыс при отравлении ацетатом свинца и бихроматом калия на фоне гипобарической гипоксии [Текст] / З.М. Аумолдаева: Сб. матер. V Межд.-практ. конф. «Научные исследования: от теории к практике». – Чебоксары, 2015. - С.79-87.
3. Аумолдаева, З.М. Профилактика металлиндуцированных нарушений системы кровитренировкой в условиях гипобарической гипоксии [Текст] / Р.Р. Тухватшин, З.М. Аумолдаева, М.К. Балабекова // Хирургия, морфология, лимфология. – Бишкек, 2016. - Т.13. - № 25 (1-2). – С. 119-120.
4. Аумолдаева, З.М. Влияние гипобарической гипоксии на показатели периферической крови у старых крыс при воздействии ацетата свинца и бихромата калия [Текст] / З.М. Аумолдаева // Вестник КРСУ, 2016. – т. 16. - №3. – С. 141-144.
5. Аумолдаева, З.М. Показатели костного мозга у старых животных при заправки их ацетатом свинца и бихроматом калия на фоне гипоксической тренировки / З.М. Аумолдаева // Вестник КРСУ, 2016. – т. 16. - №3. – С. 145-148.
6. Аумолдаева, З.М. Влияние гипобарической тренировки животных на фоне заправки их ацетатом свинца и бихроматом калия на регенерацию костного мозга [Текст] / З.М. Аумолдаева, Р.Р. Тухватшин, Г.С. Аттокурова // Вестник КРСУ, 2016. – Т. 16. - №11. – С. 169 – 172.
7. Аумолдаева, З.М. Биохимические показатели крови у животных различного возраста при отравлении тяжелыми металлами [Текст] / Р.Р. Тухватшин, З.М. Аумолдаева, Т.С. Абаева, А.А. Исупова // Universum: Медицина и фармакология, 2017. - №1 (35). – С. 15-20.
8. Аумолдаева, З.М. Показатели костного мозга у молодых животных при заправки их ацетатом свинца и бихроматом калия на фоне гипоксической тренировки [Текст] / З.М. Аумолдаева // Наука и новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2017. - №7. – С. 128-131.
9. Аумолдаева, З.М. Влияние токсичных металлов на обмен веществ у экспериментальных животных [Текст] / З.М. Аумолдаева, Р.Р. Тухватшин, Т.С. Абаева, А.А. Исупова, А.Н. Жексенова // Известие ВУЗов Кыргызстана. -2017- №8. – С. 34-37

РЕЗЮМЕ

диссертации Аумолдаевой Зауре Маратовны на тему: «Особенности регенерации костного мозга у животных при барокамерной тренировке на фоне заправки их ацетатом свинца и бихроматом калия» на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология

Ключевые слова: крысы различного возраста, биохимические показатели крови, костный мозг, периферическая кровь, ацетат свинца, бихромат калия, гипобарическая гипоксия.

Объект исследования: 130 самцов белых неинбредных крыс: молодые крысы 2,5 – 6 мес. с массой тела 180 гр. и старые животные в возрасте 1,7- 2 года с массой тела 250 гр.

Цель исследования. Разработка этиопатогенетического способа активации защитно-приспособительных механизмов организма животных разных возрастных групп с помощью тренировки гипобарической гипоксией для снижения гемотоксического воздействия солей свинца и хрома.

Методы исследования: клинико-лабораторные методы.

Полученные результаты и их новизна. Установлено, что тренировка молодых животных, получавших ацетат свинца и бихромат калия, в гипоксической барокамере активирует гранулоцитарный росток; впервые показано уменьшение патологического раздражения красного ростка костного мозга и нормальное созревание эритроцитов за счет увеличения уровня эритробластов с тенденцией к снижению уровня нормоцитов базофильного, полихроматофильного и оксифильного ряда до границ общепринятой нормы, возрастание уровня миелокариоцитов и мегакариоцитов.

Показано, что тренировка животных в барокамерных условиях, получавших соединения ацетата свинца и бихромата калия, приводила к восстановлению уровня эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови, ЦП близких к контрольным показателям, а также возрастанию уровня лейкоцитов крови за счет сегментоядерных и палочкоядерных форм.

Впервые показано, что тренировка старых животных в гипоксических барокамерных условиях при введении ацетата свинца и бихромата калия увеличивает в костном мозге клетки гранулоцитарного ряда, в частности бласты, промиелоциты и особенно миелоциты. Уменьшение лейкоэритробластического соотношения свидетельствует о восстановительных процессах в красном костном мозге у старых животных.

Область применения: патофизиология.