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 патологичекой 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 конференцзале 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 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.

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» (Чекбоксары, 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 химическогого 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. per.os. с помощью металлического зонда проводилась комбинированная затравка 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, мочевину, 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 лейкопоэза к числу ядерных элементов эритропоэза (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, изложенных 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).

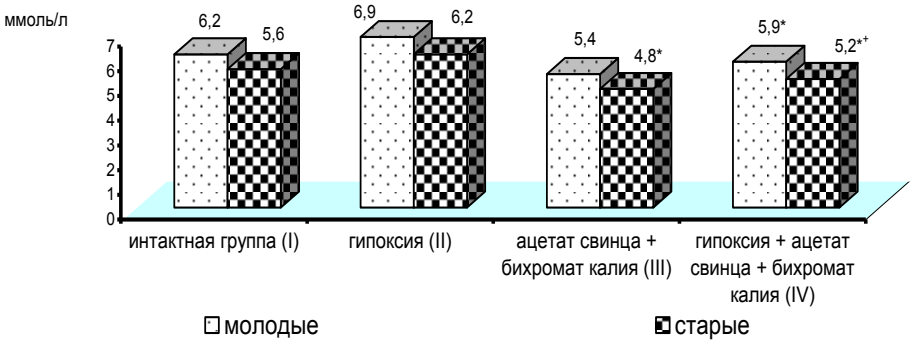

Рис. 1. Показатели концентрации глюкозы у животных при отравлении ацетатом свинца и бихроматом калия.

**-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).

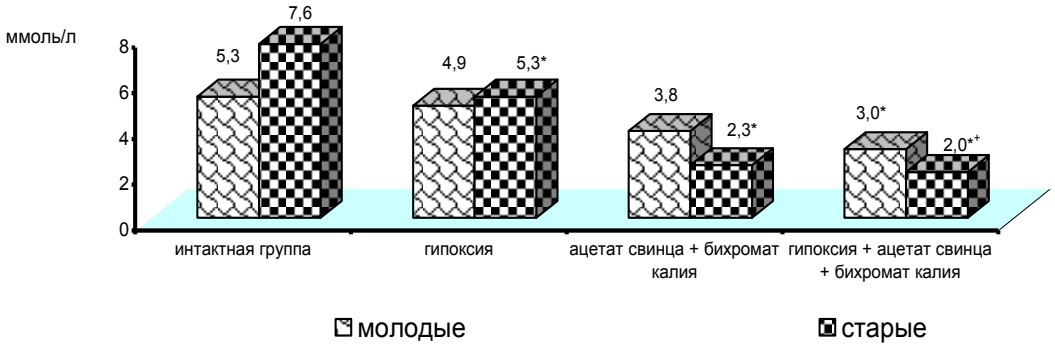

Рис. 2. Показатели концентрации холестерина у животных при отравлении ацетатом свинца и бихроматом калия.

**-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 гипопротеинонемии (рис. 3).

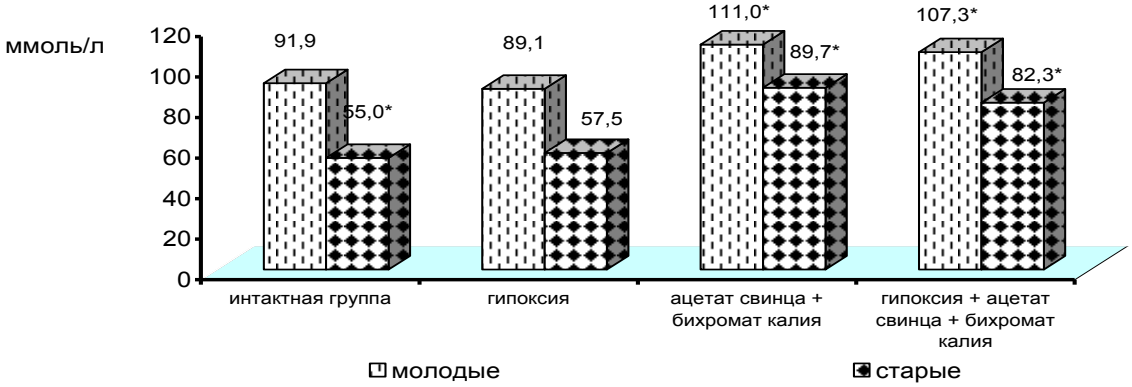

Рис. 3. Показатели креатинина у животных при отравлении ацетатом свинца и бихроматом калия.

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

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

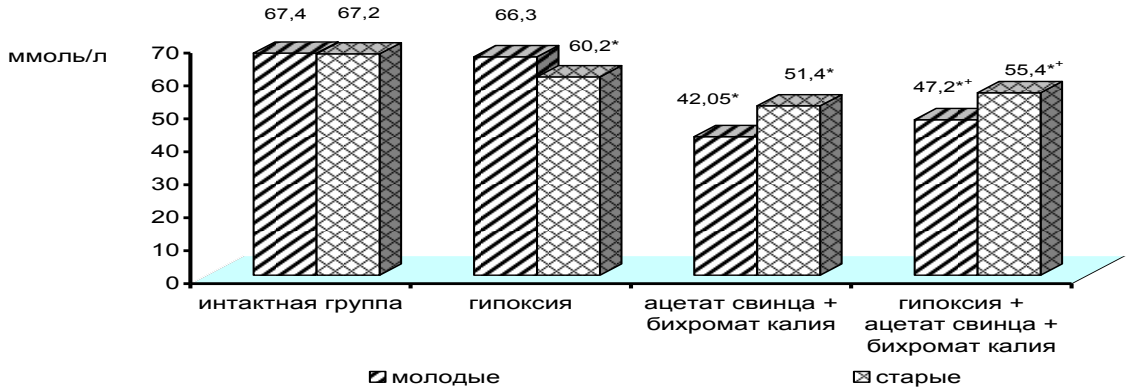

Рис.4. Показатели общего белка у животных при отравлении ацетатом свинца и бихроматом калия.

**-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 pH 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.

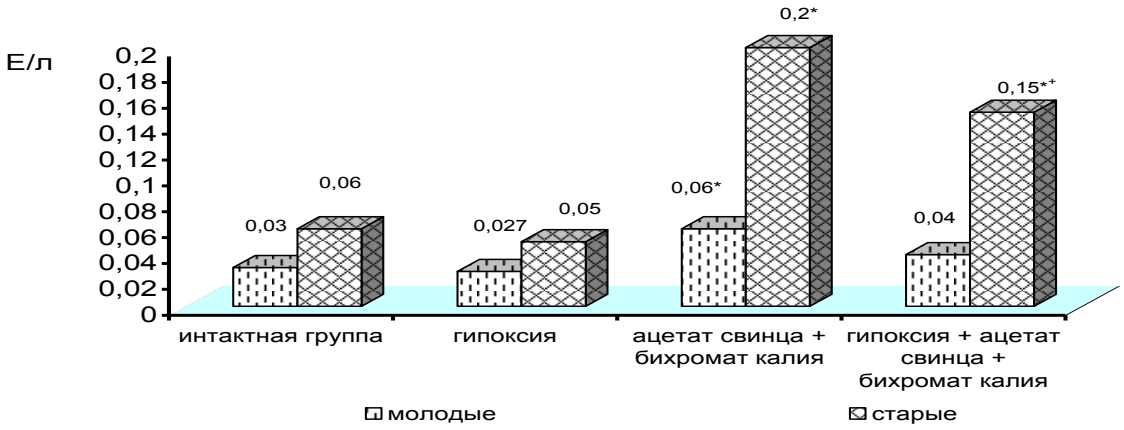

Рис. 5. Показатели АлТ у животных при отравлении ацетатом свинца и бихроматом калия.

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

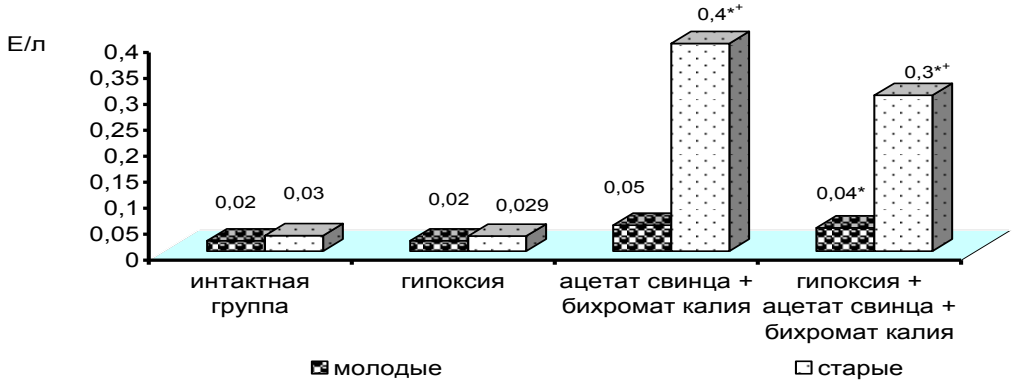

Рис. 6. Показатели АсТ у животных при отравлении ацетатом свинца и бихроматом калия.

**-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, обусловливая 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).

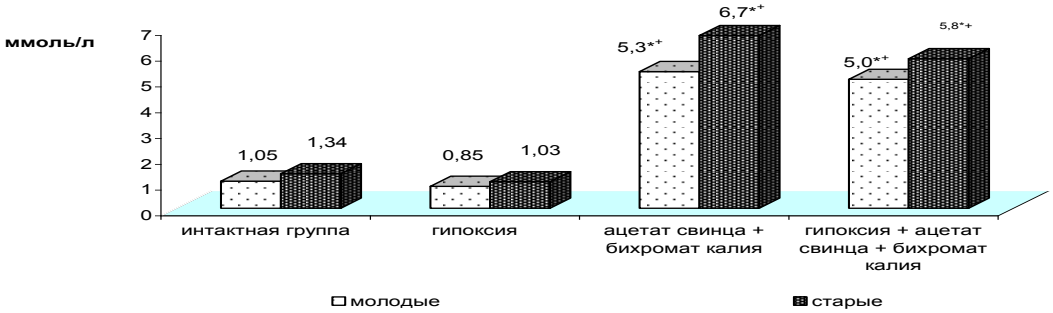

Рис. 7. Показатели билирубина у животных при отравлении ацетатом свинца и бихроматом калия.

**-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).

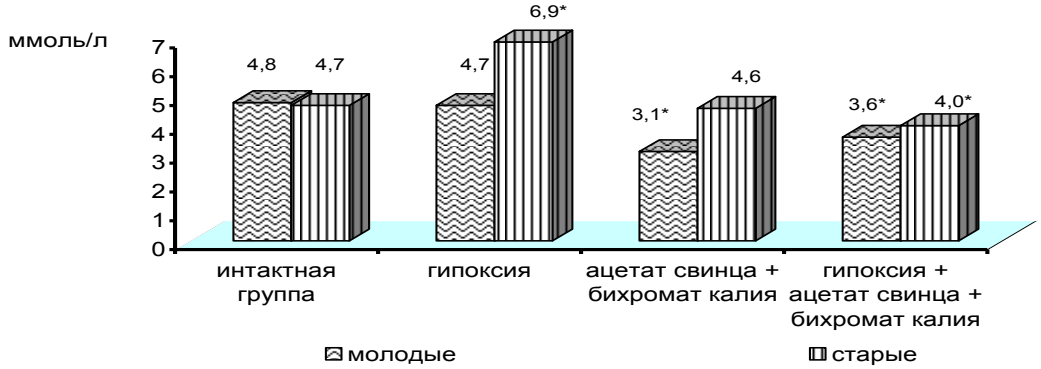

Рис. 8. Показатели мочевины у животных при отравлении ацетатом свинца и бихроматом калия.

**-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: * - Р < 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 тетроплоидного 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 (Р<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 (Р>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 группе 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 затравкой токсическими металлами увеличилось, что свидетельствует о регенераторных процессах, происходящих в красном ростке костного мозга под влиянием тренировки их в условиях гипобарической гипоксии.

При затравке 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±1,8 в интактной группе до 54,9±4,0. Снизился 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 Про-цен-тиль	75 процен-тиль	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 затравке 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.

Затравка старых животных соединениями ацетата свинца и бихромата калия сопровождались 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 (барокамер-ная 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: * - Р < 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 (барокамер-ная 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: * - Р < 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 активирует 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 бибихроматом калия на фоне гипобарической гипоксии [Текст] / З.М. Аумолдаева: Сб. матер. V Межд.-практ. конф. «Научные исследования: от теории к практике». – Чкбоксары, 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 затравки 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 затравки 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 затравке 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 затравки 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.